

М.И. Петровская, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, И.В. Зубкова,
А.К. Геворкян, Н.А. Маянский, О.В. Кожевникова, М.А. Сновская

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ПИЩЕВЫМ БЕЛКАМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЕЙ НА БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, РФ

Несмотря на современные достижения в детской аллергологии, вопрос о прогнозе формирования толерантности и определении сроков наиболее безопасного расширения рациона ребенка после элиминационной диеты до сих пор остается актуальным. В связи с чем необходима разработка предикторов формирования толерантности к пищевым белкам, а в частности – к белкам коровьего молока (БКМ). Цель исследования – разработать способ прогнозирования формирования толерантности при аллергии к БКМ у детей раннего возраста. Материалы и методы исследования: исследование проводилось в ФГАУ «ННЦЗД» МЗ РФ (2013–2015 гг). В динамике обследованы 153 ребенка с пищевой аллергией (ПА) 1–18 мес (1-я группа) и 118 детей без аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза в возрасте 1–36 месяцев (2-я группа). Детям с ПА определяли sIgE (UniCAP) и sIgG₄ (ИФА) к БКМ и его фракциям, козьему молоку, овальбумину и другим пищевым аллергенам дважды: до элиминационной диеты и на этапе расширения рациона. Детям 2-й группы однократно определяли sIgG₄ к тем же аллергенам. Результаты: толерантность к БКМ и его фракциям после 6–12 месяцев безмолочной диеты сформировали 50,3% наблюдаемых детей (n=77). При этом при исходных показателях sIgE ≤0,7 kUA/l и sIgG₄ 3+, sIgE>0,7 kUA/l и sIgG₄ 3+ благоприятный исход формирования толерантности составляет 90,1–97,9% соответственно и с прогностической вероятностью формирования толерантности и отсутствия реакции, диагностическое ведение продукта можно проводить через 6 месяцев элиминационной диеты, а при показателях sIgE≤0,7 и kUA/l и sIgG₄ 0–2+ благоприятный исход формирования толерантности составляет 19,2%, при показателях sIgE>0,7 kUA/l и sIgG₄ 0–2+ вероятность формирования толерантности близка к нулю, и с прогностической вероятностью отсутствия реакции диагностическое введение продукта можно проводить не ранее чем через 12 месяцев от начала элиминационной диеты. Такие факторы,

Контактная информация:

Петровская Мария Игоревна – м.н.с. отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1
Тел.: (985) 339-93-03,
E-mail: petrovskaya_maria@mail.ru
Статья поступила 2.02.17,
принята к печати 20.03.17.

Contact Information:

Petrovskaya Maria Igorevna – junior researcher of Prophylactic Pediatrics Department, National Scientific-Practical Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2/1
Tel.: (985) 339-93-03,
E-mail: petrovskaya_maria@mail.ru
Received on Feb. 2, 2017,
submitted for publication on Mar. 20, 2017.

как наличие легких клинических проявлений ПА, изолированные гастроинтестинальные симптомы, грудное вскармливание не менее 6 месяцев ($p < 0,05$), улучшают прогноз. Ухудшают прогноз отягощенный наследственный анамнез, искусственное вскармливание, кожные и сочетанные проявления ПА ($p < 0,05$). Заключение: использование предлагаемого метода позволяет определить оптимальную продолжительность элиминационной диеты и снизить риск обострений при диагностическом введении продукта.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, толерантность, аллергия к белкам коровьего молока, безмолочная диета.

Цит.: М.И. Петровская, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, И.В. Зубкова, А.К. Геворкян, Н.А. Маянский, О.В. Кожевникова, М.А. Сновская. Прогнозирование формирования толерантности к пищевым белкам у детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 18–28.

M.I. Petrovskaya, L.S. Namazova-Baranova, S.G. Makarova, I.V. Zubkova,
A.K. Gevorkyan, N.A. Mayansky, O.V. Kozhevnikova, M.A. Snovskaya

PREDICTION OF TOLERANCE FORMATION TO FOOD PROTEINS IN INFANTS WITH ALLERGY TO COW'S MILK PROTEINS

National Scientific-Practical Center of Children's Health, Russia

Despite modern achievements in pediatric allergology, the issue of tolerance formation prediction and timing of safest diet expansion after the elimination diet is still relevant. So it is necessary to develop predictors of tolerance to food proteins formation, and in particular to cow's milk proteins (CMP). Objective of the research – to develop a method for predicting tolerance formation to CMP in infants with allergy. Study materials and methods: the study was conducted in National Scientific-Practical Center of Children's Health in 2013–2015. 153 children with food allergy (FA) aged 1–18 months (1st group) and 118 children without allergies and aggravated allergic history aged 1–36 months (2nd group) were examined in the dynamics. In children with FA were studied for sIgE (UniCAP) and sIgG₄ (ELISA) to CMP and its fractions, goat milk, ovalbumin and other food allergens twice: before the elimination diet and at the stage of diet expansion. Children of the 2nd group were once studied for sIgG₄ to the same allergens. Study results: tolerance to CMP and its fractions after 6–12 months of dairy-free diet was formed in 50,3% of observed children ($n=77$). So with initial indices $IgE \leq 0,7$ kUA/l and sIgG₄ 3+, $sIgE > 0,7$ kUA/l and sIgG₄ 3+, the favorable outcome of tolerance formation is 90,1–97,9%, respectively, and with the prognostic probability of tolerance formation and without reaction diagnostic administration of the product can be carried out after 6 months of elimination diet. With indices $sIgE \leq 0,7$ and kUA/l and sIgG₄ 0–2+, the favorable outcome of tolerance formation is 19,2%, with the indices $sIgE > 0,7$ kUA/l and sIgG₄ 0–2+ the probability of tolerance formation is close to zero, so with a predictive probability of no reaction diagnostic administration of the product can be carried out no earlier than 12 months after elimination diet. Factors such as FA mild clinical symptoms, isolated gastrointestinal symptoms, breastfeeding for at least 6 months ($p < 0,05$), improve the prognosis. The aggravated hereditary anamnesis, artificial feeding, skin and combined FA manifestations worsen the prognosis ($p < 0,05$). Conclusion: the use of the proposed method allows to determine elimination diet optimal terms and to reduce the risk of exacerbations after diagnostic administration of the product.

Keywords: food allergy, children, tolerance, allergy to cow's milk proteins, dairy-free diet.

Quote: M.I. Petrovskaya, L.S. Namazova Baranova, S.G. Makarova, I.V. Zubkova, A.K. Gevorkyan, N.A. Mayansky, O.V. Kozhevnikova, M.A. Snovskaya. Prediction of tolerance formation to food proteins in infants with allergy to cow's milk proteins. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 18–28.

Единственным способом лечения пищевой аллергии (ПА) в настоящее время является элиминационная диета, с полным исключением из рациона причинно-значимого аллергена. Продолжительность элиминационной диеты составляет 6–12 месяцев, после чего, в соответствии с международными [1–3] и отечественными руководствами по ведению детей с ПА и детей с аллергией к белкам коровьего молока

(БКМ) [4–6], рекомендовано проведение провокационной пробы или «диагностического введения продукта» [7] для оценки переносимости ранее исключенного продукта. 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 белок коровьего молока» – 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.

Для того, чтобы избежать обострения проявлений ПА при диагностическом введении продукта, были проведены исследования по определению предикторов положительной реакции. Так, в исследовании S.T. Yavuz и соавт. было установлено, что предикторами положительной провокационной пробы с БКМ являются: уровень sIgE выше 2,8 kU/l у детей до 1 года, выше 11,1 kU/l у детей до 2 лет и выше 11,7 kU/l у детей до 4 лет [8]. В другом исследовании, проведенном E. Vassilopoulou и соавт., положительный прогностический порог sIgE к БКМ составил более 25,4 kU/l [9]. В этих случаях провокационную пробу рекомендуется отложить. Однако для неIgE-опосредованной аллергии к БКМ лабораторных предикторов не разработано, и врач может ориентироваться только на данные анамнеза и результаты провокационной пробы [3].

В настоящее время изучается роль sIgG₄-ответа к пищевым белкам в формировании толерантности.

В статье «sIgG₄ и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста» [10] приведены первые результаты проспективного исследования, в котором специфические IgG₄ рассматриваются как маркеры формирования толерантности при ПА у детей раннего возраста. Так, выявлено, что высокие уровни sIgG₄ являются благоприятным прогностическим признаком не только легких клинических проявлений ПА, но также и показателем формирования толерантности. У детей раннего возраста из группы сравнения частота встречаемости высоких sIgG₄ к пищевым аллергенам была статистически значимо выше, чем у пациентов с ПА. Первые результаты проведенного исследования соответствовали общепринятым в иммунологии представлениям о том, что выработка sIgG₄ является физиологическим, нормальным процессом, препятствующим развитию гиперчувствительности, а высокие уровни sIgG₄ лишь свидетельствуют о «контакте» иммунной системы ребенка с тем или иным белком [11]. В связи с эти авторами была выдвинута гипотеза о том, что уровень IgG₄ к БКМ может служить предиктором формирования толерантности у детей с ПА.

Цель исследования: разработать способ прогнозирования формирования толерантности при аллергии к БКМ у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование, в которое включены дети с подозрением на ПА (1-я группа) и дети без клинических проявлений ПА и отягощенной наследственности по аллергическим болезням (2-я группа).

Исследование проводилось в консультативно-диагностическом центре ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ.

1-я группа – дети с подозрением на ПА в возрасте от 1 до 18 мес (n=165, средний возраст 9±7,8 мес).

Критерии включения в 1-ю группу:

- Пациенты в возрасте от 1 до 18 мес с подозрением на ПА, находящиеся на амбулаторном или стационарном обследовании и лечении.

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 1-й группы были исключены 12 детей по причине выявления критериев исключения. Среди исключенных пациентов были дети, у которых в ходе исследования не был подтвержден диагноз ПА, а выставлены альтернативные диагнозы: лактазная недостаточность (n=5), лекарственная аллергия (n=1), гастроэзофагеальный рефлюкс (n=3), острая кишечная инфекция (n=2), контактный дерматит (n=1).

2-я группа – группа сравнения (n=118, от 1 до 36 мес):

- дети, обратившиеся в КДЦ для диспансерного наблюдения с необходимостью забора крови из вены в плановом порядке;

- дети, обратившиеся в КДЦ за амбулаторной помощью с необходимостью забора крови из вены по заболеванию;

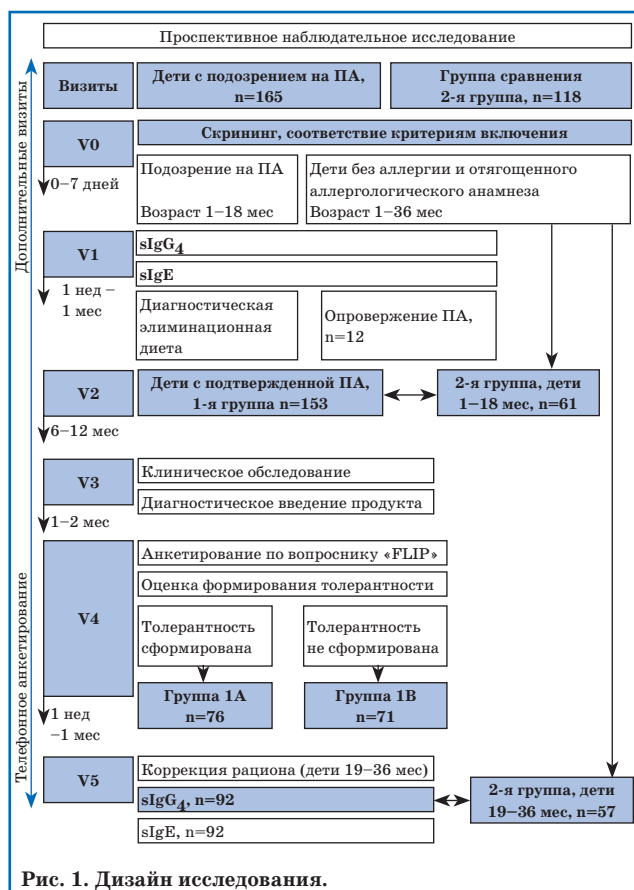
- дети, находящиеся на стационарном лечении по поводу острых инфекционных заболеваний, а также по поводу планового хирургического вмешательства, которым был проведен плановый забор крови из вены.

Критерии включения во 2-ю группу:

- возраст пациентов от 1 до 36 мес;
- отсутствие любых подозрений на какое-либо аллергическое заболевание на момент включения;

- отсутствие отягощенных аллергологического анамнеза и наследственности по аллергическим болезням.

Исследование включало в себя 5 обязательных визитов для 1-й группы (рис. 1). Также были допуще-



ны промежуточные визиты и телефонное мониторинг для контроля состояния ребенка, не являющиеся обязательными согласно протоколу. Клиническое обследование проводили на каждом из визитов. Детям 1-й группы на 1-м и 5-м визитах (т.е. до элиминационной диеты и на этапе расширения рациона) проводили иммунологическое обследование, включавшее определение уровней общего IgE, sIgE и sIgG₄ к пищевым антигенам. У детей 2-й группы однократно определяли sIgG₄ к исследуемым пищевым антигенам.

В соответствии с дизайном исследования на 3-м визите, по окончании 6–12 месяцев элиминационной диеты, на основании клинической оценки состояния ребенка, проводили диагностическое введение продукта [7]. При отсутствии каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта было рекомендовано расширение рациона (визит 4). В зависимости от результатов лечебно-диагностических мероприятий 1-я группа была разделена на группу 1А и группу 1В – детей, соответственно сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ через 6–12 месяцев наблюдения. Во 2-й группе был проведен сравнительный анализ sIgG₄-ответа в зависимости от возраста. Для сравнения с детьми с ПА соответствующего возраста во 2-й группе выделяли 2 возрастные категории: 1–18 мес (n = 77) и 19–36 мес (n=41).

Клинические методы исследования. Помимо общепедиатрического обследования, все дети получили консультацию аллерголога и диетолога, при необходимости – консультацию дерматолога. Верификацию диагноза атопического дерматита (АтД) проводили в соответствии с критериями Hanifin et Rajka [12].

Степень тяжести АтД диагностировали в соответствии со стандартной шкалой SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis, 1993). Оценку тяжести гастроинтестинальных проявлений ПА проводили с использованием инструмента CoMiSS (The Cow's Milk-related Symptom Score, 2015), предназначенного для оценки симптомов аллергии к БКМ у детей раннего возраста [13]. Оценку физического развития детей проводили с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (2009).

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, к глютену пшеницы, овальбумину, а также к фракциям БКМ (казеин, бета-лактоглобулин – БЛГ, бычий сывороточный альбумин – БСА) методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). В интерпретации результатов лабораторной диагностики использовали разделение на классы сенсибилизации полученных значений концентраций sIgE-антител от 0 до VI класса сенсибилизации. К тем же аллергенам определяли sIgG₄ сыворотки крови с использованием наборов «ИФА-Лактест» (регистрационное удостоверение ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008 г.), для интерпретации лабораторной диагностики было использовано разделение на классы от 0 до III.

Методы диетодиагностики. Диагностическая элиминационная диета назначалась с диагностической целью всем детям с подозрением на ПА (визит 1). Длительность 7–30 дней в зависимости от характера и тяжести клинических проявлений (7 дней – при изолированных гастроинтестинальных симптомах, 30 дней – при АтД). При этом ребенку и/или матери назначали диету с исключением БКМ и других вероятных причинно-значимых продуктов. Также пациентам назначалось симптоматическое лечение. При неясных результатах диагностической 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.

Этическая экспертиза. Протокол данного исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета при ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ № 04-14 от 18.04.2014.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением точного двустороннего критерия Фишера. Параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения:

Клиническая характеристика 1-й группы детей

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

ния: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rs). 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.

Результаты

Клинико-иммунологическая характеристика группы детей с ПА. Клиническая характеристика и возрастной состав 1-й группы представлены в таблице.

При анализе анамнестических данных выявлено, что 57,5% детей (n=88) 1-й группы имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням (бронхиальная астма, АтД, ПА, аллергический ринит, поллиноз, острая аллергическая крапивница и ангионевротический отек в анамнезе), чаще определяемый по материнской линии. У 28,1% детей 1-й группы 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. Аллергические заболевания у sibсов отмечались в 27,5% случаев.

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.

Грудное вскармливание (как минимум до 6 месяцев) получали 58 детей (37,9%); на смешанном вскармливании находились 52 ребенка (34%); полностью на искусственном – 43 ребенка (28,1%). К моменту обследования адаптированные смеси на основе коровьего молока получали 5 детей (3,3%), на основе козьего – 4

(2,6%), смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка – 8 детей (5,2%); смеси на основе соевого белка – 3 пациента (1,9%), молоко лошади получал один ребенок (0,1%). Смеси на основе высокогидролизованного молочного белка получали 74 ребенка (48,4%).

На момент обследования в наблюдаемой группе наиболее частыми проявлениями ПА, вне зависимости от возраста, являлись кожные (n=142). У 80,4% (n=123) детей отмечался АтД. У 57 детей отмечался АтД легкой степени тяжести (40,1% от группы детей с кожными проявлениями), среднетяжелой АтД – у 54 детей (38% от группы детей с кожными проявлениями), тяжелые проявления АтД выявлены у 12 детей (8,5% от группы детей с кожными проявлениями). У 13,4% детей (n=19), у которых имелись кожные высыпания, не соответствовавшие клинической картине хронического воспалительного процесса, характерного для АтД, выставлялся диагноз L27.2 (Дерматит, вызванный съеденной пищей). Все эти дети имели кожные проявления легкой степени тяжести. Таким образом, общая частота кожных проявлений ПА в наблюдаемой группе составила 92,8% и не имела значимых различий в зависимости от возраста больных.

Гастроинтестинальные (ГИ) симптомы ПА отмечались у 42,5% (n=65) детей. ГИ-симптомы легкой степени тяжести были выявлены у 20,3% детей (n=31); ГИ-симптомы средней степени тяжести – у 16,3% детей (n=25); тяжелые ГИ-проявления – у 5,9% детей (n=9). Изолированная ГИ форма ПА (n=11) отмечалась только у детей первого года жизни.

Сочетанные кожные и ГИ-симптомы отмечались у 35,3% детей (n=54).

Лабораторно подтвержденная транзиторная лактазная недостаточность (наличие в кале углеводов $>0,25$ г%) была выявлена у 27,5% детей 1-й группы (n=42).

Этиологическая структура ПА. У всех детей 1-й группы на основании комплексного

обследования, диагностической элиминационной диеты, диагностического введения продукта и/или определения sIgE к БКМ и/или его фракциям была подтверждена аллергия к БКМ (100%). У большинства детей (n=87, 56,9%) определялась сенсibilизация к БКМ, к БСА – в 44,4% случаев (n=68), к БЛГ – 25,5% случаев (n=39), к казеину – в 24,8% случаев (n=38). У 66 детей (43,1%) выявлена сенсibilизация к козьему молоку вне зависимости от присутствия его (и продуктов на его основе) в питании матери и/или ребенка. У 23 детей (15%) с аллергией к БКМ в качестве причинно-значимых пищевых продуктов выступали мясо говядины. Аллергия на куриные яйца выявлена у 23,5% детей с ПА (n=36), при этом сенсibilизация к овальбумину была выявлена у 24,5% детей (n=39). У 10 детей (27,7%) с ПА на куриные яйца также отмечались аллергические реакции на индейку и/или курицу. У 11 детей (7,2%) 1-й группы диагностирована ПА на глютен, у 15 (9,8%) – на овощи и некоторые фрукты. При этом частота выявления sIgE к сое и глютену была достаточно низкой – 9,7 и 9,2% соответственно; sIgE к сое и глютену определялись только низкого или среднего уровня. У 1/3 больных (n=52, 34,6%) отмечались реакции на два и более аллергена.

Статистически значимых различий в этиологических факторах ПА у детей с кожными и кожно-гастроинтестинальными проявлениями выявлено не было. В группе больных с изолированными ГИ-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 месяцев).

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 планировалось проведение диагностического введения продукта, содержащего причинно-значимый аллерген. Эта диагностическая процедура не проводилась 3 детям, которые имели высокий уровень sIgE к БКМ и/или выраженные реакции в анамнезе и/или на протяжении периода наблюдения (при случайном попадании молочных продуктов в питание или при прямом контакте с молочным продуктом).

Для первого введения использовался детский йогурт. По итогам диагностического введения продукта было установлено, что толерантность к БКМ после 6–12 месяцев безмолочной диеты сформировали 50,3% наблюдаемых детей (группа 1А, n=77). При этом к концу 1-го года жизни в наблюдаемой группе детей с ПА толерантность к молочным белкам сформировали 42 ребенка (27,5% от всей группы детей с ПА и 54% от всех сформировавших толерантность), к концу 2-го года жизни – 35 детей (22,8% от всей группы детей с ПА и 46% детей из всех сформировавших толерантность).

49,7% детей не сформировали толерантность за период наблюдения (группа 1В, n=76).

Среди детей, сформировавших толерантность к БКМ и его фракциям к концу первого года жизни, преобладали пациенты с легкими клиническими проявлениями ПА (n=29, что составило 69% 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% от группы детей, сформировавших толерантность к концу второго года жизни). Все дети из наблюдаемой группы детей с ПА с изолированными ГИ-симптомами (n=11) сформировали толерантность к БКМ и его фракциям к концу первого года жизни. Наличие грудного вскармливания, минимум до 6 месяцев, статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречалось в группе 1А.

Соответственно, благоприятными прогностическими признаками в отношении формирования пищевой толерантности при аллергии к БКМ и его фракциям являлись отсутствие отягченного наследственного аллергологического анамнеза, наличие изолированной ГИ формы ПА, а также грудное вскармливание минимум в течение 6 месяцев.

Частота встречаемости IgE-опосредованной и неIgE-опосредованной форм ПА 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 kUA/l ($p<0,05$).

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

Таким образом, для детей, в дальнейшем сформировавших толерантность, не характерны высокие 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 сенсibilизации на 2-й уровень и более следует также расценивать как благоприятный предиктивный признак формирования толерантности у детей раннего возраста с ПА.

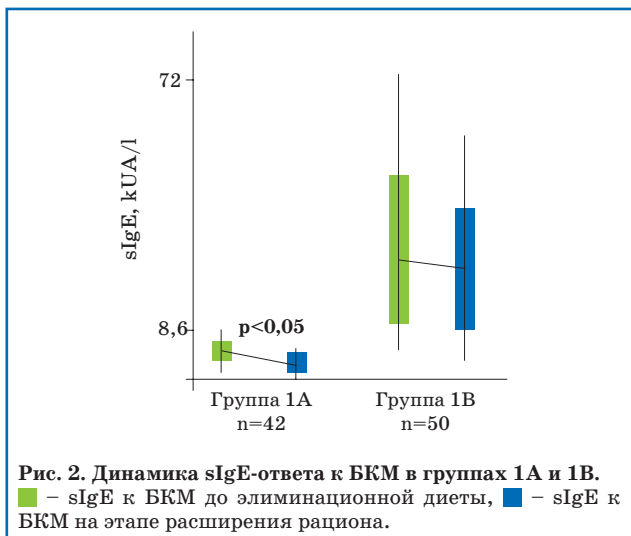


Рис. 2. Динамика sIgE-ответа к БКМ в группах 1А и 1В. ■ – sIgE к БКМ до элиминационной диеты, ■ – sIgE к БКМ на этапе расширения рациона.

Анализ уровней sIgG₄ к пищевым белкам и оценка sIgG₄ как предиктора формирования толерантности при ПА у детей.

Анализ уровней sIgG₄ к пищевым белкам в группе детей без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза. Общая частота выявления sIgG₄ к исследуемым пищевым белкам во 2-й группе составила 88,1%. sIgG₄ к БКМ и всем его фракциям одновременно были обнаружены у 47,5% детей этой группы. Частота выявления sIgG₄ к козьему молоку составила 72% и значимо не отличалась от частоты выявления sIgG₄ к БКМ (86,4%), не зависела от наличия козьего молока в питании кормящей матери и/или ребенка, что еще раз подтверждает иммунологическую общность этих двух аллергенов.

В данной группе обнаружена зависимость частоты выявления sIgG₄ от возраста: sIgG₄ высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации к БКМ, козьему молоку и БЛГ среди детей 7–12 месяцев встречались статистически 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 была значимо выше, чем среди детей 2-й группы первого года жизни ($p < 0,05$).

У детей 2-й группы первых 18 месяцев жизни, находящихся на искусственном вскармливании, частота выявления sIgG₄ к БЛГ (82,1%) была статистически значимо выше, чем у детей того же возраста, находящихся на грудном вскармливании (51,5%, $p < 0,01$).

Анализ уровней sIgG₄ к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА до назначения элиминационной диеты. Анализ частоты встречаемости специфических IgG₄ к исследуемым пищевым аллергенам показал, что общая частота выявления sIgG₄ к исследуемым пищевым белкам в группе детей с ПА (1-я группа) составила 64,75%, что статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (2-я группа), 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 класса концентрации (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 значимой разницы в частоте выявления sIgG₄ того или иного класса концентрации 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, чем у детей в возрасте 7–12 месяцев (9,3 и 24,6% соответственно, $p < 0,05$).

Среди детей первого года жизни с ПА обнаружена зависимость частоты выявления sIgG₄ к исследуемым аллергенам от вида вскармливания. У детей, 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 различий в уровне sIgG₄ в зависимости от клинических проявлений и формы ПА: у детей с кожными и ГИ-проявлениями ПА различной степени тяжести, а также у детей с IgE-опосредованной и неIgE-опосредованной формами ПА.

Анализ исходных уровней sIgG₄ к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с ПА среди детей, в дальнейшем сформировавших и не сформировавших толерантность, показал, 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 (группа 1А), частота выявления sIgG₄ ко всем аллергенам была значительно выше, чем в группе детей, не сформировавших толерантность к этим белкам (группа 1В). Данные представлены на рис. 3.

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.

При повторном исследовании частота выявления sIgG₄ к исследуемым пищевым аллергенам в обеих группах (группа 1А и группа 1В) была статистически значимо выше, чем при первом (до элиминационной диеты) ($p < 0,05$). В группе детей, сформировавших толерант-

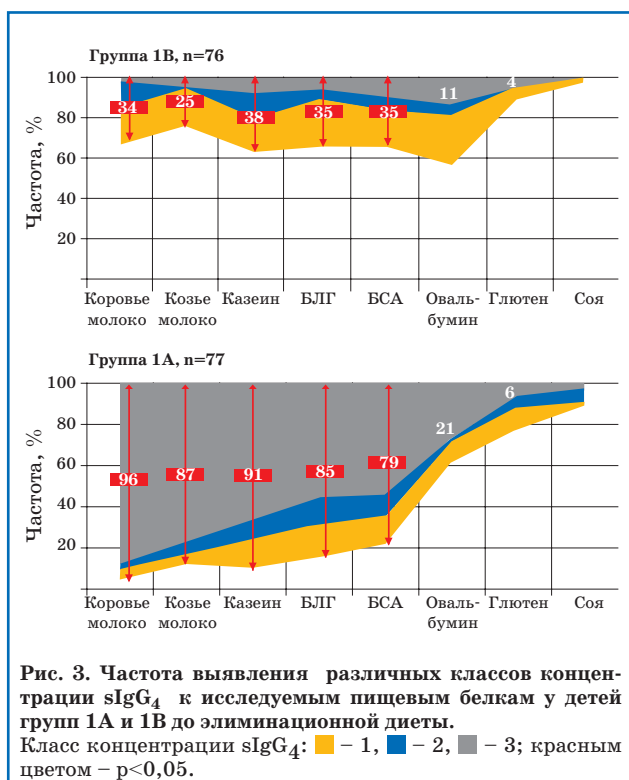


Рис. 3. Частота выявления различных классов концентрации sIgG₄ к исследуемым пищевым белкам у детей групп 1А и 1В до элиминационной диеты. Класс концентрации sIgG₄: ■ - 1, ■ - 2, ■ - 3; красным цветом - p < 0,05.

ность, при повторном исследовании статистически значимо чаще встречались sIgG₄ высокого и среднего класса концентрации (суммарно) к БКМ, козьему молоку, БЛГ, 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 была сопоставима с таковой в группе сравнения соответствующей возрастной категории.

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

Оценка sIgG₄ как предиктора формирования толерантности при ПА у детей. Анализ соотношения sIgE/sIgG₄ к БКМ в группе детей с ПА 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 статисти-

чески 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, а также нарастание sIgG₄ в динамике (до 3+) при sIgE < 0,7 kUA/l встречаются статистически значимо чаще в группе 1А (p < 0,05) и являются 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.

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 сенсibilизации 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).

Нежелательные явления в ходе настоящего исследования не отмечались.

Обсуждение

Известно, что sIgG₄ участвуют в модифицированном иммунном ответе Th2-типа, характеризующемся нарастанием IgG₄ и снижением IgE-ответа и представляющем важный механизм формирования толерантности к аллергенам [11].

Так, при введении причинно-значимых продуктов в нарастающих дозах при ПА у детей (БКМ, куриное яйцо, арахис) показано нарастание sIgG₄ к этим аллергенам [13-16]. Аналогичный механизм показан и при проведении аллергенспецифической иммунотерапии, при которой значимую роль играет выработка толерогенных sIgG₄ к причинно-значимым аллергенам [11].

Таким образом, IgG₄ возможно рассматривать как естественный защитный фактор в отношении формирования ПА у детей раннего возраста. По данным одного из проспективных

исследований [15, 17], 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 [15, 17].

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. Частота выявления sIgG₄ к БКМ в группе детей с ПА статистически значимо также 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, чем у 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 выявления sIgG₄ ко всем аллергенам была значительно выше, чем в груп-

пе 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, БЛГ, 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.

По данным исследования С.Г. Макаровой [18], частота выявления sIgG₄ к БКМ в возрасте до 3 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 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 сенсibilизации 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

Прогноз	Клинико-анамнестические данные	Данные исходного иммунологического обследования	Рекомендуемые сроки диагностического введения БКМ
Улучшают прогноз	<p>Легкие клинические проявления ПА</p> <p>Изолированные гастроинтестинальные симптомы</p> <p>Грудное вскармливание ≥ 6 мес</p>	<p>$sIgE \leq 0,7$ kUA/1+ $sIgE_4$ 3+*</p> <p>*Благоприятный исход формирования толерантности составляет 97,9%</p> <p>$sIgE > 0,7$ kUA/1+ $sIgE_4$ 3+*</p> <p>*Благоприятный исход формирования толерантности составляет 90,1%</p>	Через 6 месяцев элиминационной диеты
Ухудшают прогноз	<p>Тяжелые клинические проявления ПА</p> <p>Отягощенный наследственный анамнез</p> <p>Искусственное вскармливание</p> <p>Кожные проявления ПА</p>	<p>$sIgE \leq 0,7$ kUA/1+ $sIgE_4$ 0-2+*</p> <p>*Благоприятный исход формирования толерантности составляет 19,2%</p> <p>$sIgE > 0,7$ kUA/1+ $sIgE_4$ 0-2+*</p> <p>*Благоприятных исходов формирования толерантности за период наблюдения зафиксировано не было</p>	Не ранее, чем через 12 месяцев элиминационной диеты

Рис. 4. Алгоритм прогнозирования формирования толерантности (и отрицательных результатов диагностического введения элиминированного ранее БКМ).

$sIgE$, а также их снижение в динамике ($p < 0,05$).

На основании проведенного исследования может быть предложен алгоритм прогнозирования формирования толерантности при ПА у детей раннего возраста (рис. 4).

Алгоритм прогнозирования формирования толерантности. Диагностическое введение молочных продуктов через 6 мес элиминационной диеты с высокой прогностической вероятностью отсутствия реакции можно проводить детям с изолированными ГИ-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 сенсibilизации (2 класс) и ниже, детям с исходно высокими уровнями $sIgG_4$ к БКМ и/или нарастанием их в динамике (рис. 4).

Высока вероятность развития аллергической реакции у детей с ПА при диагностическом вве-

дении БКМ через 6 мес в случае исходно высоких уровней $sIgE$ (3-й класс сенсibilизации и более) и при отсутствии их снижения в динамике на фоне элиминационной диеты, при отсутствии или исходно низких уровнях $sIgG_4$ к БКМ (1-2+) и отсутствии их нарастания или снижения $sIgG_4$ БКМ в динамике.

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

Заключение

В результате настоящего исследования выявлено, что у детей с ПА раннего возраста частота выявления $sIgG_4$ к пищевым аллергенам ниже, чем у детей того же возраста из группы сравнения без аллергического анамнеза и клинических проявлений ПА. Для детей с ПА, в дальнейшем сформировавших пищевую толерантность, характерны большая частота выявления и более высокие классы концентрации $sIgG_4$ к основным пищевым аллергенам.

Таким образом, определение $sIgG_4$ 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 ПА. При условии соблюдения матерью элиминационной диеты рекомендуется сохранение исключительно грудного вскармливания у детей с ПА (как минимум до 6 мес), поскольку это улучшает прогноз формирования толерантности к БКМ и другим пищевым аллергенам. Для определения оптимальной продолжительности элиминационной диеты и снижения риска обострений при диагностическом введении продукта рекомендуется использовать разработанный алгоритм прогнозирования формирования толерантности.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и/или конфликта интересов, которые необходимо объявлять.

Выражение признательности: коллектив авторов выражает глубокую признательность всем участникам исследования за сотрудничество.

Литература

1. 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.
2. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (6): 1119–1128.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2010.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindsvlev-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. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 1008–1025.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2015.
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2016.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к БКМ, 2016.
7. 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.
8. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Factors

that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110 (4): 284–289.

9. *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: 156–161.

10. *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; 12 (3): 283–289. doi: 10.15690/pf.v12i3.1352.

11. *Ройт А.* Иммунология: Пер. с англ. А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл, ред. М.: Мир, 2000: 592 с.

12. *Hanifin JM, Rajka G.* Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. (Stockh).* 1980; (Suppl. 92): 44–47.

13. *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 Paediatrica.* 2015; 104: 334–339.

14. *Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M.* Distinct regulation of IgE, IgG₄ and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008; 63: 1455–1463.

15. *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: 1315–1321.e9.

16. *Tomicic S, Norrman G, Falth-Magnusson K, Jenmalm MC, Devenney I, Bottcher MF.* High levels of IgG₄ antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 35–41.

17. *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: 251–256.

18. *Макарова С.Г.* Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.