

DOI: 10.15690/pf.v12i3.1364

С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.А. Новик⁴, Е.А. Вишнёва¹, М.И. Петровская^{1, 2}, С.Г. Грибакин⁵¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты?

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-диетолог, ведущий научный сотрудник отделения клинических исследований ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 199991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: Sm27@yandex.ru

Статья поступила: 09.02.15 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

345

Белки коровьего молока (БКМ) являются наиболее частой причиной аллергии у детей раннего возраста. Несмотря на значительные успехи в сфере лабораторной диагностики, в том числе различных аллергических заболеваний у детей, пищевая аллергия по-прежнему остается камнем преткновения во многих случаях. Успех лечения детей с аллергией к БКМ во многом зависит от ранней диагностики и своевременного назначения адекватной элиминационной диеты и определяется согласованными действиями не только врачей узкой специализации (аллергологов и диетологов), но и врачей первичного звена. Минимальная эффективная продолжительность диеты установлена доказательными исследованиями и определена в согласительных документах по ведению детей с аллергией к БКМ. В дальнейшем вопрос о длительности диеты решается индивидуально в каждом случае. Продолжение диеты должно быть оправдано, поэтому необходимость элиминации определенных продуктов из питания ребенка оценивается каждые 6–12 мес. Однако, в настоящее время нет четких предикторов сроков формирования толерантности и продолжительности строгой элиминационной диеты у детей с аллергией к БКМ. До недавнего времени считалось, что до 80–90% детей с аллергией к БКМ формируют толерантность в первые 3–5 лет жизни; однако, по последним данным, приспособленность организма проявляется в более поздние сроки. В целом, исследования показывают, что персистирующая аллергия к БКМ характеризуется значительно отягощенным семейным анамнезом по atopическим болезням, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии, большей частотой множественных реакций на пищу и наличием других аллергических заболеваний. С возрастом возможно развитие частичной переносимости БКМ, когда молочные продукты должны использоваться в питании в ограниченном количестве. В таких случаях специалисты рекомендуют постепенно вводить в питание молочные белки в переносимых дозах (в основном в составе других продуктов), что, как показано, может способствовать формированию толерантности, сохраняя при этом формулировку диагноза.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, толерантность, элиминационная диета, диагностическое введение продуктов.

(Для цитирования): 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; 12 (3): 345–353. doi: 10.15690/pf.v12i3.1364

ВВЕДЕНИЕ

Необходимым условием успешного лечения аллергии является элиминация причинного аллергена, а в отношении пищевой аллергии это означает исключение из питания причинно-значимого пищевого продукта. Аллергия к белку коровьего молока (БКМ) наиболее распространена в раннем детском возрасте. По данным Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), частота аллергии составляет 2–3% среди

грудных детей (ESPGHAN Guidelines, 2012). В дальнейшем — к 5 годам — примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [1].

Согласно последнему метаанализу, проведенному Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [2], частота аллергических реакций на коровье молоко значительно выше. Так, по данным опроса (Self-reported lifetime prevalence), среди всего населения она составляет до 6% (5,7–6,4) при 95% дове-

рительном интервале (ДИ). Распространенность аллергии к БКМ по данным опроса и результатам кожного тестирования составила 2,3% (95% ДИ 2,1–2,5), по данным опроса и результатов оценки уровня специфических иммуноглобулинов (sIg) E — 4,7% (95% ДИ 4,2–5,1); положительный результат провокационной пробы был получен в 0,6% случаев (95% ДИ 0,5–0,8). Сравнительный анализ частоты аллергии к БКМ в разных странах показал, что распространенность ее выше на севере Европы, чем на юге.

По данным ЕААСИ, на момент опроса (Self-reported point prevalence) частота аллергии на молочный белок у детей до 1 года составляла 4,2%, у детей в возрасте 2–5 лет — 3,75%, при этом частота выявления sIgE к этому белку — 1,6 и 6,8%, соответственно [2].

Если некоторое время назад считалось, что аллергию к БКМ ребенок может «перерасти», то в настоящее время очевидно, что для купирования симптоматики необходим период строгой элиминации причинно-значимых молочных белков. И прогноз заболеваний, обусловленных аллергией к БКМ, и формирование толерантности к этому белку зависит как от клинико-иммунологической формы пищевой аллергии (IgE-опосредованная или не-IgE-опосредованная), так и от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии. При этом именно недостаточная — частичная — элиминация аллергена (сознательная или случайная) остается самой частой причиной безуспешного лечения детей с аллергией к БКМ.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БКМ

Основные принципы диагностики и тактики ведения детей с аллергией к БКМ изложены в недавно опубликованных международных согласительных документах. Это

руководства, которые являются результатом серьезной работы целой группы экспертов по анализу эффективности различных диагностических и лечебных подходов при пищевой аллергии, на основании чего и создаются инструкции для практических врачей. Такими документами для педиатра являются «Рекомендации по диагностике и лечению аллергии к белку коровьего молока» (Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines), изданные Всемирной организацией аллергологов (World Allergy Organization, WAO) в 2010 г. [3]; рекомендации ESPGHAN «Диагностический подход и ведение младенцев и детей с аллергией к белку коровьего молока» (2012) [1], а также опубликованные ЕААСИ в 2014 г. наиболее полные «Рекомендации по пищевой аллергии и анафилаксии» [2]. Ценность этих документов заключается в том, что они обобщают огромный международный клинический опыт с доказательной базой и дают конкретные рекомендации для практических врачей. На их основании, а также на основании собственной практики и результатов научных исследований отечественными специалистами составлены национальные документы «Пищевая аллергия. Руководство для врачей» [4] и рекомендации «Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации» [5], которые в 2014 г. были утверждены на XVII Конгрессе педиатров России. Все перечисленные документы призваны помочь практическому врачу избежать ошибок в диагностике и ведении детей с пищевой аллергией и, соответственно, улучшить качество медицинской помощи, а также прогноз у этой категории пациентов.

При аллергии к БКМ в остром и подостром периоде заболевания должна быть сформирована полностью безмолочная диета с исключением всех продуктов, содержа-

S.G. Makarova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, G.A. Novik⁴, E.A. Vishneva¹, M.I. Petrovskaya^{1, 2}, S.G. Gribakin⁵

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ St. Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵ Russian Medical Post-Graduate Academy, Moscow, Russia

Concerning Diet Duration at Cow's Milk Protein Allergy. How and When Should Dairy Products Be Introduced Again?

Cow's milk proteins (CMP) are the most often cause of allergy in young children. Despite the significant successes in laboratory diagnosis, which also cover allergy in children, food allergy is still a major discussion point in many cases. Successful CMP allergy treatment in children is largely dependant upon the early diagnosis and timely prescription of an eliminatory diet and is defined not only by the actions of specialists (allergologists and dietologists) but also of the primary level doctors. The minimal effective duration of the diet is established by evidence-based studies and is defined in consensus documents on treating children with CMP allergy. Further questions concerning diet duration are resolved according to each unique case. The continuation of a diet should be justified, therefore the necessity of eliminating certain products from a child's diet is evaluated every 6–12 months. However, at the moment there are no clear ways to predict the duration after which tolerance would appear and thus the duration of a strict eliminatory diet for CMP allergic children. Until recently it was believed that 80–90% of CMP-allergic children form a tolerance over the first 3–5 years of life; however, according to the latest data, the body's adaptation manifests later. In general, studies show that persisting CMP allergy is characterized by a severe family anamnesis concerning atopic diseases, a longer period between the beginning of CMP intake and the first allergy symptoms, a larger frequency of multiple food reactions and the presence of other allergies. With age a partial CMP tolerance may develop, when dairy products should be introduced in limited amounts. In such cases specialists recommend to introduce milk proteins in tolerable amounts (mainly as part of other products), which, as has been demonstrated, can contribute to the formation of tolerance, while retaining the diagnosis formulation.

Key words: food allergy, children, tolerance, eliminatory diet, diagnostic introduction of foods.

(For citation: Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A., Vishneva E.A., Petrovskaya M.I., Gribakin S.G. Concerning diet duration at cow's milk protein allergy. How and when should dairy products be introduced again? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 345–353. doi: 10.15690/pf.v12i3.1364)

щих БКМ и говядину. Врач должен также предупредить родителей (и пациента) о возможности перекрестных реакций (например, с молоком козы, овцы, буйвола) и настроить родителей ребенка на обязательное и строгое соблюдение диеты [2]. Для достижения комплаентности важно изложить родителям общий план ведения ребенка, дать некоторые ориентиры по продолжительности соблюдения диеты и сроках повторного обследования. Наличие таких, даже приблизительных, временных ориентиров помогает родителям придерживаться тактики элиминационной диеты.

Однако, вопрос **когда и как** вводить в питание ранее исключенный БКМ, является одним из наиболее сложных практических вопросов ведения детей с данной патологией. С одной стороны, диета должна быть достаточно продолжительной для полного купирования симптомов и формирования толерантности. С другой стороны, неоправданно длительная диета может отрицательно сказаться на нутритивном статусе ребенка, формировании пищевого поведения, что также станет неоправданным психологическим бременем для ребенка и всей его семьи [2].

МИНИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ

Согласно современным рекомендациям [1, 2, 5], если диагноз аллергии к БКМ подтвержден, то ребенок первого года жизни должен оставаться на безмолочной диете как минимум 6 мес или до 12-месячного возраста. При наличии грудного молока сохраняется естественное вскармливание, и мать соблюдает безмолочную гипоаллергенную диету (важно исключить все продукты, содержащие молочные белки, а также говядину и телятину). При отсутствии грудного молока для питания ребенка используют лечебную смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Алгоритмы поэтапной диетотерапии при аллергии к БКМ изложены в наших предыдущих публикациях и отечественных руководствах [4, 5].

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

Поскольку неоправданное по длительности исключение продуктов, содержащих БКМ, считается также нежелательным для ребенка [2], максимальная продолжительность элиминационной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 мес даже у детей с выраженной симптоматикой аллергии и высоким уровнем sIgE к БКМ (18 мес — при очень тяжелых и анафилактических реакциях). После чего следует провести повторное обследование во избежание необоснованного продолжения ограничивающей диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенситизацией сроки соблюдения элиминационной диеты продлеваются.

Детям с не-IgE-опосредованной аллергией к БКМ при отсутствии тяжелых аллергических реакций в анамнезе может быть проведена открытая провокационная проба, на основании которой делается вывод о возможности введения в питание продуктов, содержащих БКМ [1, 2, 5].

СРОКИ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БКМ

Во избежание терминологической путаницы необходимо для начала определить, о какой толерантности будет идти речь. Понятие «толерантность» в настоящее время широко обсуждается в двух аспектах.

1. 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. Процесс этот начинается внутриутробно, когда крайне малые количества пищевых белков поступают из крови матери трансплацентарно, и активно продолжается в первые месяцы жизни и раннем детстве. Признается, что наиболее значительные события, влияющие на иммунитет и на здоровье человека в целом, происходят в первые «1000 дней» жизни, при этом отсчет начинается с момента зачатия. Возможность влияния на механизмы формирования такой «первичной» толерантности является основой современных подходов к профилактике пищевой аллергии.

2. У детей, страдающих аллергией к пищевым белкам, со временем может формироваться толерантность к этим белкам. Для разных белков частота формирования такой адаптации различна: наиболее высока она у белков коровьего молока и куриного яйца. Значительно реже толерантность формируется к арахису, рыбе и большинству других аллергенов. Именно этой «вторичной» толерантности у детей, уже страдающих пищевой аллергией, посвящен данный обзор.

Сроки формирования толерантности у этих пациентов и, соответственно, сроки элиминационных мероприятий при аллергии к БКМ индивидуальны. Помимо формирования толерантности в результате соблюдения элиминационной диеты (natural tolerance) переносимость пищевых белков может достигаться в результате проведения аллергенспецифической иммунотерапии (induced desensitization). Этот процесс имеет свои отличия, он называется десенситизацией, что не является полным синонимом толерантности. И поскольку это отдельная большая тема, а специфическая иммунотерапия пищевыми аллергенами в Российской Федерации не сертифицирована и не проводится, речь в настоящей статье пойдет только о формировании толерантности к БКМ в ходе соблюдения элиминационной диеты.

Как видно из представленных в табл. данных, частота формирования толерантности к молочным белкам у детей при не-IgE-опосредованной форме аллергии к БКМ, имевших аллергию на первом году жизни, к 5 годам может достигать 100% [13], тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже. Так, по данным К. М. Saarinen с соавт. [7], при IgE-опосредованной аллергии толерантность к БКМ развивается у 74% детей к 5 годам и у 85% — к 8–9 годам. По данным А. Elizur с соавт. [11], это происходит у 41% детей к 2 годам и у 57% детей — к 4. Наименее оптимистичный прогноз формирования толерантности к БКМ при IgE-опосредованной форме дает J. M. Skripak [12], проанализировавший с соавторами наибольшее число клинических наблюдений (807 пациентов): 19% — к 4, 64% — к 12, 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.

Таблица. Частота (%) формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ в зависимости от формы аллергии, по результатам различных исследований

Источник	Частота формирования толерантности к БКМ (%)									
	Возраст, годы									
	1	2	3	4	5	8	9	10	12	16
IgE- и не-IgE-опосредованные формы										
Host A., Halken S. [6]	56	77	87							
Saarinen K.M. [7]		51								
Vanto T. [8]		44	69	77						
Garcia-Ara M.C. [9]				68						
Wood R.A. [10]					53					
IgE-опосредованная форма										
Elizur A. [11]		41		57						
Skripak J.M. [12]				19		42		52	64	79
Saarinen K.M. [7]					74		85			
не-IgE-опосредованная форма										
Saarinen K.M. [7]					100					

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СРОКИ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БКМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ

В норме прайминг лимфоцитами БКМ начинается пренатально [14]. 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 [15, 16]. Уровень специфических IgG-антител повышается в течение нескольких недель после введения в питание молочных смесей и достигает пика через 3–4 мес [15, 16]. Специфические IgE в небольшом количестве также являются частью физиологической реакции на чужеродные белки коровьего молока [17]. Однако, значительная продукция специфических IgE к БКМ в сочетании с клиническими проявлениями, как уже отмечалось выше, является диагностическим критерием IgE-опосредованной формы аллергии на молочные белки [1, 2, 5], а также является предиктором ее персистирования [7, 12, 18]. При этом периодическое обследование с оценкой уровня специфических IgE позволяет прогнозировать развитие толерантности [2, 19, 20].

Помимо формы аллергии (IgE- или не-IgE-опосредованной), формирование толерантности у детей, страдающих аллергией к БКМ, зависит от целого ряда не раскрытых до конца факторов. Появились 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 антигенных детерминант [21–23], а также более высокая avidность (связывающая способность) антител [24].

Специфический IgG4-ответ на пищевые белки в настоящее время рассматривается как физиологический [25], при этом показано, что он более выражен при раннем введении молочного белка [26, 27]. В дальнейшем специфические IgG4, по всей видимости, вовлечены в формирование толерантности к пищевым белкам [28]. Так, при

обследовании детей в возрасте 8–9 лет, «переросших» аллергию к БКМ, отмечаемую в раннем возрасте, имели место более высокие уровни специфических IgG4 к этому белку [19, 29]. Интересно, что IgG4-антитела в сыворотках крови детей, развивших толерантность к БКМ, обладали более высокой связывающей способностью к гораздо более широкому спектру эпитопов, чем у детей с персистирующей аллергией к БКМ [24, 29]. Показано также, что дети с аллергией к БКМ, имеющие пониженный уровень IgG4 к β-лактоглобулину, нуждаются в более пролонгированной элиминационной диете [30].

По всей видимости, для развития толерантности имеет значение баланс IgE и IgG4 к БКМ. Предполагается, что соотношение уровня антител классов IgE и IgG4 является отражением цитокинового статуса и баланса подклассов Т-клеток. В частности, интерлейкин (Interleukin, IL) 4 индуцирует выработку В-клетками как IgE, так и IgG4, в то время как IL 10 способствует выработке IgG4 и ингибирует продукцию IgE [31, 32].

Выявлено влияние на прогноз развития толерантности к БКМ полиморфизма гена *rs324015*, ответственного за выработку фактора транскрипции STAT6 и участвующего в дифференциации Th2 [10].

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 и большой размер папулы после прик-теста являются предикторами персистирования аллергии к БКМ [11], а также тяжелого течения атопического дерматита [33]. Маленький размер папулы и низкий уровень специфических IgE к БКМ позволяют прогнозировать достаточно быстрое развитие толерантности [7, 8, 34].

В ходе мультицентрового исследования было показано влияние выбора лечебной смеси на выработку толерантности к БКМ у детей с аллергией на молочный белок [35]. Результаты провокационной пробы, проведенной после 12 мес элиминационной диеты, показали, что использование казеиновых гидролизатов дает более высокий процент развития толерантности к БКМ по сравнению с использованием аминокислотной смеси, соевого

питания или рисового гидролизата. При этом обогащение продукта лактобактериями (LGG) 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, поэтому 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.

Так, при IgE-опосредованном характере аллергии с определенной долей вероятности можно прогнозировать реакцию на введение молочного белка (или результаты провокационной пробы), 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 лет и 15 kU/l у детей любого возраста [36]. По данным S.T. Yavuz и соавт., анализ 94 провокационных проб с БКМ продемонстрировал следующий прогностический порог отрицательной провокационной пробы: уровень sIgE < 2,8 kU/l — у детей до 1 года; < 11,1 kU/l — у детей до 2 лет; < 11,7 kU/l — у детей до 4 лет, < 13,7 kU/l — у детей до 6 лет [33]. Для кожных прик-тестов предиктивными значениями оказались размеры папулы более 6 и 8 мм, соответственно.

Vassilopoulou и соавт. [37] при анализе 116 провокационных проб на БКМ был определен отрицательный прогностический порог: sIgE < 3,94 kU/l и размер папулы при прик-тестах < 4 мм. Напротив, папула > 7,5 мм и/или уровень sIgE > 25,4 kU/l являются предикторами положительного результата провокационной пробы. Соответственно, в этих случаях провокационную пробу (или введение продукта) рекомендуется отложить. Тем не менее показано, что у 52,6% пациентов с положительным результатом провокационных проб к молоку уровень специфических IgE к БКМ был < 0,35 kU/L [38].

Для не-IgE-опосредованной аллергии к БКМ лабораторных предикторов не разработано, поэтому врач может ориентироваться только на данные анамнеза и результаты провокационной пробы (диагностического введения продукта) [39].

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОДУКТА

Поскольку провокационные пробы в классическом варианте в Российской Федерации не сертифицированы, введение продукта, по сути, становится диагностическим мероприятием. В связи с этим нами ранее предложен такой термин, как «**диагностическое введение продукта**» (Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова) [40]. 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 вызвала реакцию. Срок наблюдения за ответом после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 ч до 2 сут при реакциях немедленного и замедленного (отсроченного) типа в анамнезе, соответственно. Если на первое диагностическое введение продукта не последовало отрицательного ответа, то продукт

вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов: должны быть оценены кожные, гастроинтестинальные и респираторные проявления аллергии [40]. При замедленном характере реакции целесообразно ведение пищевого дневника на протяжении некоторого времени.

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 [41]. Кроме того, у отдельных пациентов формируется частичная переносимость молочных продуктов. Так, в ряде случаев отмечается переносимость небольшого количества молочного белка [41] или только термически обработанных молочных продуктов, например сухого молока в составе выпечки [42, 43].

НОВАЯ ПОСТАНОВКА ВОПРОСА: «СКОЛЬКО ПЕРЕНОСИТСЯ?»

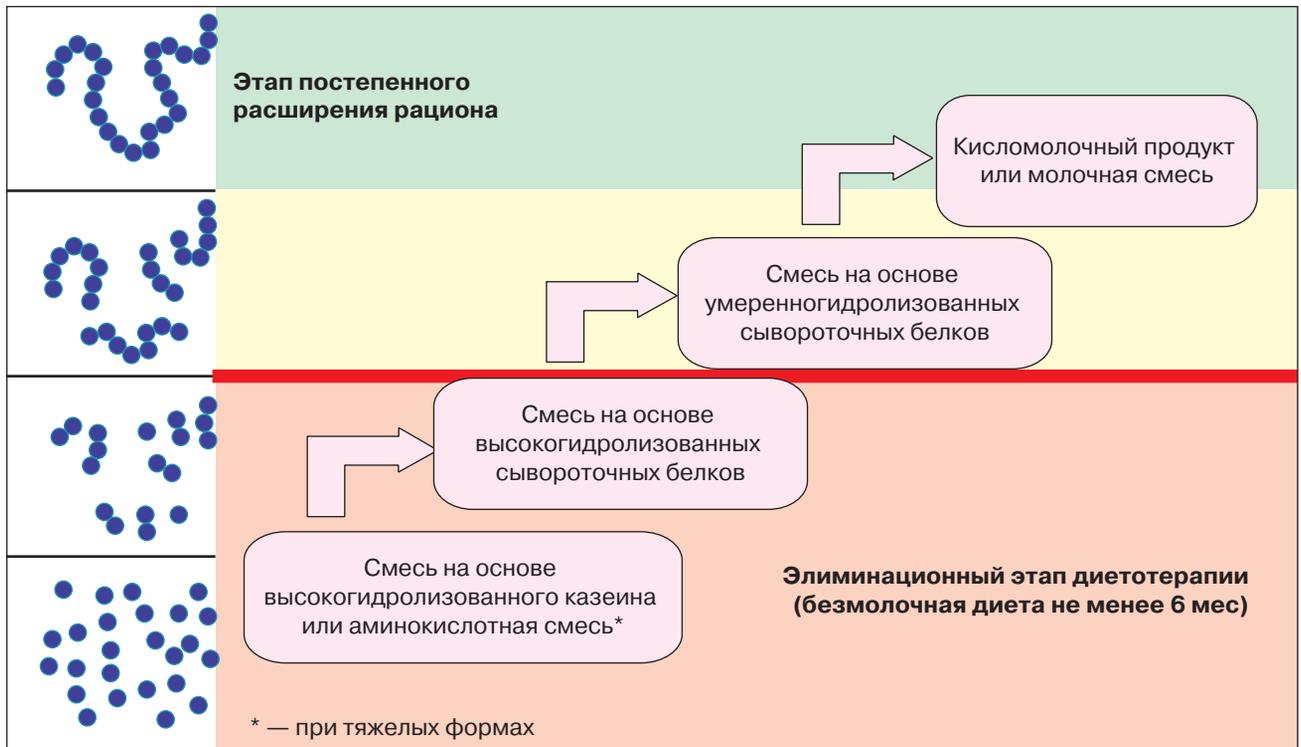
В каком количестве и в составе каких продуктов вводить молочный белок — это один из немаловажных вопросов на этапе расширения рациона.

Если ребенок не переносит значительные количества БКМ, но переносит небольшие дозы, многие специалисты по пищевой аллергии рекомендуют использовать переносимые количества молока или молочных продуктов в питании ребенка. Причем целью таких рекомендаций является, с одной стороны, облегчение приготовления пищи в условиях семьи, с другой, что еще более важно, — попытка естественным путем индуцировать толерантность, что показало свою клиническую эффективность [37]. Таким образом, если раньше при пищевой аллергии вопрос исключения продукта решался по принципу «да или нет», то с современных позиций при формировании рациона на этапе его расширения ставится вопрос: «**сколько переносится?**» [43, 44].

Так, если ребенок переносит только 30 мл молока или молочной смеси, диагноз аллергии на БКМ сохраняется, однако рекомендуется постепенное прогрессивное увеличение молочного белка в рационе, начиная с минимальных переносимых количеств, установленных при диагностическом введении продукта [36, 39, 45].

Учитывая вышесказанное, абсолютно оправданным является разработанный нами ранее алгоритм поэтапной диетотерапии у детей раннего возраста с аллергией к БКМ, так называемый «Светофор», когда на этапе расширения рациона (по окончании периода строгой элиминации БКМ) ребенок под контролем переносимости сначала переводится с высокогидролизованной смеси (в данном случае это были смеси Фрисопеп АС и Фрисопеп) на питание гипоаллергенной смесью на основе умеренно гидролизованного молочного белка (Фрисолак ГА 1 или 2), и только затем, после диагностического введения продукта и под контролем переносимости — на продукт, содержащий нерасщепленные молочные белки [4, 46] (рис.). Такой подход полностью оправдал себя на практике, и он оказался наиболее эффективным при использовании в качестве контроля переносимости смесей такого метода, как определение уровня специфических IgE к пептидным компонентам лечебных и профилактических смесей при помощи набора ИФА-Лакттест [46].

Рис. «Светофор» — алгоритм поэтапного назначения смесей детям с аллергией к БКМ



При изучении формирования толерантности к БКМ по мере роста ребенка показано, что многие дети с аллергией к молоку со временем могут переносить молочный белок, подвергшийся высокотемпературной обработке [2, 41, 47]. Так, продемонстрировано, что до 75% детей с аллергией к БКМ с возрастом начинают переносить кипяченое или термически обработанное другим образом коровье молоко, в том числе в составе выпечки [47]. 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 [42]. А у детей, которые не переносят ни сырое, ни термически обработанное молоко, повышены уровень sIgE к БКМ и казеину, а также показатель активации базофилов. Размер волдыря при кожном тестировании у них также больше [48].

Формирование такой переносимости зависит не только от сенсибилизации к термолабильным или термостабильным белкам коровьего молока, но и от характера эпитопов антигена, к которым сформированы антитела. Поскольку высокая температура в значительной степени разрушает конформационные части макромолекул антигена, дети с IgE к этим эпитопам могут переносить кипяченое молоко. В тех случаях, когда IgE связывают неконформационные антигенные детерминанты, толерантности к кипяченому молоку не формируется [48].

В исследовании I. Devenney [44] 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-месячного наблюдения было обнаружено, что у этой группы достоверно уменьшился средний размер папулы при кожном тестировании и повысился уровень IgG4 к казеину по сравнению с исходным уровнем. Другие иммуноло-

гические показатели, а также проницаемость кишечника у этих детей существенно не отличались.

В исследовании (70 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет, средний возраст 3 года), проведенном в Италии, было показано, что 58% детей с аллергией к БКМ переносят зрелый сыр (в исследовании использовался Пармезан), при этом переносимость отмечалась у детей с отсутствием IgE к β -лактоглобулину [49]. Существуют 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) [50]. В цитируемом исследовании предиктивным уровнем отрицательного провокационного теста с маслом был уровень специфических IgE к БКМ $< 17,8$ kU/L [50].

Подобные исследования открывают новые подходы в тактике ведения детей с аллергией к БКМ и дают возможность более персонализированного подхода **на этапе расширения диеты**, когда молоко может быть введено в питание в больших или меньших количествах, в виде большей или меньшей степени гидролизированных или термически обработанных и/или ферментированных продуктов [43]. Не случайно в Рекомендациях по пищевой аллергии и анафилаксии EAACI (2014; гл. 7) среди новых перспективных направлений исследований в области тактики ведения детей с пищевой аллергией упоминается изучение «эффективности использования подвергшихся тепловой обработке, высушиванию или ферментированию пищевых аллергенов (в том числе в составе термически обработанных молочных продуктов) для ускорения формирования толерантности» [2].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА В СЛУЧАЯХ, КОГДА ВВЕСТИ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ В РАЦИОН НЕ УДАЕТСЯ

В тех случаях, когда отмечаются реакции на диагностическое введение даже минимального количества

молочного белка, и расширить рацион за счет молочных продуктов не удастся, пациент должен продолжать получать лечебную смесь (на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот), на фоне чего постепенно расширяется набор продуктов прикорма. Лечебные смеси адаптированы по своему нутриентному составу к потребностям детей раннего возраста, поэтому при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты ребенок может получать лечебную (на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот) смесь так долго, как это необходимо. У детей старше 6 мес в период ремиссии симптомов аллергии гидролизат (под контролем переносимости) может быть заменен на соевую смесь, что облегчает финансовое бремя, которое ложится на семью с необходимостью покупки лечебных продуктов.

Напитки на основе сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, часто именуемые как молоко и продаваемые в основном в магазинах органических продуктов, не восполняют потребность детей раннего возраста и не могут служить заменой адаптированной смеси [1, 2]. Однако, их можно рекомендовать детям более старшего возраста, если у них сохраняется аллергия на продукты, содержащие молочный белок. Такие напитки и в старшем возрасте не восполняют потребности во многих нутриентах [51–53], однако способны помочь организовать ребенку завтрак или полдник, их можно использовать как дополнительное питание, но только при условии, что ребенок получает достаточное количество кальция и имеет полностью сбалансированный рацион.

Козье и овечье молоко, ферментированное или неферментированное, а также сыры могут стать дополнительным источником нутриентов, в том числе кальция, у детей старше 1 года. Однако, использование их полностью исключено на элиминационном этапе диетотерапии у детей с аллергией к БКМ. На этапе расширения рациона использование их также крайне ограничено из-за высокой частоты перекрестных аллергических реакций [1, 2, 54].

В любом случае при необходимости организации строгой элиминационной диеты ребенок должен находиться под наблюдением не только аллерголога, но и диетолога, чтобы все возникающие дефициты нутриентов были тщательно скомпенсированы [4, 52, 53]. Показано, что при полностью сбалансированном рационе показатели физического развития детей с пищевой аллергией на элиминационных диетах (безмолочной и безглютеновой) не отличаются от нормальных показателей в популяции [55]. Особое внимание при соблюдении длительной безмолочной диеты должно быть уделено адекватному поступлению кальция, в противном случае риск развития остеопороза у детей в пубертатном возрасте очень велик [56, 57]. Подходы к организации питания детей с пищевой аллергией старшего возраста подробно изложены в национальном руководстве [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс формирования толерантности к пищевым белкам зависит от многих факторов [58]. По мнению специалистов, на сегодняшний день нет четких предикторов времени развития толерантности у детей с аллергией к БКМ и продолжительности строгой элиминационной диеты. На практике у некоторых детей с ранней манифестацией аллергии к БКМ, особенно гастроинтестинальной и не-IgE-опосредованной формой, возможно введе-

ние молочных продуктов в возрасте ~ 9 мес. Напротив, заболевания с более поздним началом симптомов, кожными проявлениями, а также IgE-опосредованные формы склонны к персистенции и требуют повторной оценки уровня специфических IgE в возрасте ~ 1 года [43]. В то же время тяжелые случаи аллергии к БКМ, как IgE-зависимые, так и не-IgE-зависимые, персистируют длительно, и дети могут никогда их не «перерасти» [10, 43]. В целом, исследования показывают, что персистирующая аллергия к БКМ характеризуется значительно отягощенным семейным анамнезом по atopическим болезням, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии, большей частотой множественных реакций на пищу и наличием других аллергических заболеваний. Для персистирующих форм также более характерны сенсibilизация к казеину, а не к белкам сывороточной фракции молока; наличие реакций на низкие дозы молочного белка; перекрестные реакции на говядину; наличие сопутствующей сенсibilизации к аэроаллергенам [59, 60].

С возрастом возможно развитие частичной переносимости БКМ, когда молочные продукты могут быть 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 [43, 44, 48].

До недавнего времени считалось, что до 80–90% детей с аллергией к БКМ формируют толерантность в первые 3–5 лет жизни [1, 10, 61]. Однако, по последним данным, формирование переносимости происходит в более поздние сроки [7, 33]. Тем не менее, значение молочной аллергии в старшем возрасте иногда недооценивается. Так, аллергия к БКМ может неочевидно персистировать в школьном возрасте и ассоциироваться с такими проявлениями аллергии, как риноконъюнктивит, atopический дерматит или бронхиальная астма [63], а также являться причиной повторяющихся эпизодов абдоминальной боли [64]. Соответственно, истинная частота формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ может быть еще ниже, чем представляется в настоящее время [59, 65].

Смена тактики на этапе расширения рациона с «да или нет» на «сколько переносится?» ведет к другому медицинскому подходу: провокация обострения с диагностической целью сменяется введением продукта в переносимой дозе и формированием толерантности. Соответственно, введение продуктов, содержащих БКМ, детям с аллергией к этому белку проводится с медленным увеличением дозы под контролем переносимости. Однако, возникновение любых персистирующих симптомов должно обязательно анализироваться врачом с точки зрения возможной недостаточной толерантности к БКМ, а ребенок должен быть возвращен на безмолочную диету с оценкой ее эффективности.

По всей видимости, в будущем должны быть определены различные фенотипы аллергии к БКМ у детей к казеину и сывороточным фракциям молока, специфической активации базофилов в зависимости от уровня sIgE (возможно, и IgG4), от степени реакции при кожных тестах (диаметр папулы), а также, возможно, предложены генетические маркеры формирования толерантности [34, 66]. Соответственно, необходимы исследования,

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M. B., Brockow K., Fernandez Rivas M., Santos A. F., Zolkipli Z. Q., Bellou A., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Clark A. T., Demoly P., Dubois A. E., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Halken S., Harada L., Lack G., Jutel M., Niggemann B., Ruëff F., Timmermans F., Vlieg-Boerstra B. J., Werfel T., Dhami S., Panesar S., Akdis C. A., Sheikh A. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *Allergy.* 2014; 69: 1026–1045.
3. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. World Allergy Organization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 1–125.
4. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Пампура И. Н., Захарова И. Н., Яцык Г. В., Грибакин С. Г., Скворцова В. А., Конь И. Я., Турти Т. В., Гмошинская М. В., Вишнёва Е. А., Алексеева А. А., Рославцева Е. А., Звонкова Н. Г., Лукоянова О. Л., Суржик А. В., Сновская М. А., Украинцев С. Е. Пищевая аллергия. Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой. Серия «Болезни детского возраста от А до Я». М. 2013. 160 с.
5. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой. М.: *ПедиатрЪ.* 2014. 48 с.
6. 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: 587–96.
7. Saarinen K. M., Pelkonen A. S., Makela M. J., 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.
8. Vanto T., Helpkila 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.
9. Garcia-Ara M. C., Boyano-Martinez M. T., Diaz-Pena J. M., Martin-Munoz M. F., Martin- Esteban M. Cow's milk specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 866–70.
10. Wood R. A., Sicherer S. H., Vickery B. P., Jones S. M., Liu A. H., Fleischer D. M., Henning A. K., Mayer L., Burks A. W., Grishin A., Stablein D., Sampson H. A. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131 (3): 805–12.
11. 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.
12. Skripak J. M., Matsui E. C., Mudd K., Wood R. A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1172–7.
13. Savilahti E. M., Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 114–121.
14. Westerholm-Ormio M., Vaarala O., Tiittanen M., Savilahti E. Infiltration of Foxp3-and Toll-like receptor-4-positive cells in the intestines of children with food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 367–76.
15. Kemeny D. M., Price J. F., Richardson V., Richards D., Lessof M. H. The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

- and the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 920–9.
16. Vaarala O., Saukkonen T., Savilahti E., Klemola T., Akerblom H. K. 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.
17. Hattevig G., Kjellman B., Bjorksten B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4: 182–6.
18. Fiocchi A., Terracciano L., Bouygue G. R. 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.
19. Savilahti E. M., Saarinen K. M., 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.
20. Shek L. P., Soderstrom L., Ahlstedt S., Beyer K., Sampson H. A. 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.
21. Vila L., Beyer K., Jarvinen K. M., Chatchatee P., Bardina L., Sampson H. A. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1599–606.
22. Cerecedo I., Zamora J., Shreffler W. G. et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 589–94.
23. 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.
24. 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.
25. Stapel S. O., Asero R., Ballmer-Weber B. K. et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2008; 63: 793–6.
26. Jenmalm M. C., 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.
27. Juvonen P., Mansson M., Kjellman N. I., Bjorksten B., Jakobsson I. Development of immunoglobulin G and immunoglobulin E antibodies to cow's milk proteins and ovalbumin after a temporary neonatal exposure to hydrolyzed and whole cow's milk proteins. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999; 10: 191–8.
28. Lemon-Mule H., Sampson H. A., Sicherer S. H., Shreffler W. G., Noone S., Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 977–83.
29. Savilahti E. M., Rantanen V., Lin J. S. 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.
30. Tomicic S., Norrman G., Falth-Magnusson K., Jenmalm M. C., Devenney I., Bottcher M. F. 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.

31. Satoguina J.S., 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.
32. Meiler F., Klunker S., Zimmermann M., Akdis C.A., Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008; 63: 1455–63.
33. Yavuz S.T., Buyukiryaki B., Sahiner U.M., 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.
34. Venter C., Brown T., Shah N., Walsh J., Fox A.T. 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.
35. Canani R.B., Nocerino R., Terrin G., Frediani T., Lucarelli S., Cosenza L., Passariello A., Leone L., Granata V., Di Costanzo M., MD, Pezzella V., Troncone R. 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.* 2013; 163 (Issue 3): 771–777.
36. 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.
37. 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.
38. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Диагностическое значение пероральных провокационных проб у детей с атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 57 (6): 37–41.
39. Shek L.P., Bardina L., Castro R., Sampson H.A., 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.
40. 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.
41. Dambacher W.M., de Kort E.H., Blom W.M., Houben G.F., 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.
42. Kim J.S., Nowak-Wegrzyn A., Sicherer S.H., Noone S., Moshier E.L., Sampson H.A. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 125–31.
43. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 627–632.
44. 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: 1133–1142.
45. 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.
46. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Семёнова 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: 30–42.
47. Nowak-Wegrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H. et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 342–739.
48. Ford L.S., Bloom K.A., Nowak-Wegrzyn A.H., Shreffler W.G., Masilamani M., Sampson H.A. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 180–6.
49. Alessandri C., Sforza S., Palazzo P. et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS ONE.* 2012; 7: e40945.
50. 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.
51. Liu T., Howard R.M., Mancini A.J. et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 630–6.
52. Fox A.T., Du Toit G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 566–9.
53. Yu J.W., Pেকেles G., Legault L., McCusker C.T. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 615–9.
54. Carroccio A., Cavataio F., Iacono G. Cross-reactivity between milk proteins of different animals. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 1014–6.
55. Berry M.J., Adams J., Voutilainen H., Feustel P.J., Celestin J., Jarvinen K.M. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jan 31.
56. Nachshon L., Goldberg M.R., Schwartz N., Sinai T., Amitzur-Levy R., Elizur A., Eisenberg E., Katz Y. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov; 134 (5): 1108–1113.
57. Ambroszkiewicz J., Rowicka G., Chelchowska M., Gajewska J., Strucinska M., Laskowska-Kliita T. Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. *Arch Med Sci.* 2014 Dec 22; 10 (6): 1135–41.
58. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 11 (1): 70–77.
59. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Прогностические критерии развития толерантности к продуктам питания у детей с пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008; 6: 64–69.
60. Fiocchi A., Terracciano L., Bouygue G.R. 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.
61. Venter C., Arshad S.H. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58 (2): 327–349.
62. Sampaio G., Marinho S., Prates S., Morais-Almeida M., Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy.* 2005; 60 (3): 411–412.
63. Макарова С.Г., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Турти Т.В., Сновская М.А. Пищевая аллергия. Рекомендации по введению прикорма пациентам с пищевой аллергией и детям из группы риска: что и когда? *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (5): 45–51.
64. 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.
65. Rona R.J., 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.
66. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Spitzauer S., Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014 March 1; 66 (1): 22–33.