

На правах рукописи

Петровская Мария Игоревна

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

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении "Национальный научно-практический центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: - доктор медицинских наук,
Макарова Светлана Геннадиевна

- доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федорова Ольга Сергеевна

- доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России
Лусс Людмила Васильевна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2017 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении "Национальный научно-практический центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения "Национальный научно-практический центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан « » 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

Существующие в настоящее время методы лабораторной диагностики ПА в большинстве своем основаны на определении специфических IgE (sIgE) к пищевым белкам и не всегда позволяют определить причинно-значимый аллерген. Это связано и с различными механизмами развития аллергической реакции, и с возрастом ребенка: чем младше ребенок, тем закономерно ниже уровень IgE сыворотки крови и, соответственно, уровень sIgE (Новик Г.А., 2004; Сновская М.А. и соавт., 2016 г.). Поэтому до сих пор на первый план в диагностике ПА выходит диетодиагностика, позволяющая подтвердить причинно-значимый аллерген и сформировать элиминационную диету для ребенка и/или матери. Минимальная продолжительность лечебной элиминационной диеты определена последними международными (DRACMA Guidelines, 2010; ESPGHAN Guidelines, 2012; ЕААСI Guidelines, 2014) и отечественными согласительными документами (Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2015) и составляет 6 месяцев (или 12 месяцев при тяжелых клинических проявлениях). Однако вопрос о продлении элиминационной диеты решается индивидуально, и критерии прогноза формирования толерантности не определены ни в одном из существующих регламентирующих документов.

В связи с этим актуальной является разработка предикторов формирования пищевой толерантности у детей раннего возраста, что существенно облегчит ведение пациентов с пищевой аллергией и позволит своевременно определить возможность расширения рациона ребенка и/или матери, и тем самым снизит затраты на диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, а также значимо повысит уровень здоровья и качество жизни пациентов с ПА и членов их семьи.

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

Задачи исследования:

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

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

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

Апробация и внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на конкурсе молодых ученых XVIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2015), на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2016), конгрессах ЕААСI 2015 и 2016 гг., 28-м международном конгрессе IPA (2016). Результаты включены в «Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока» (2016). Предложенные практические рекомендации по ведению детей раннего возраста с аллергией к БКМ внедрены в клиническую практику федерального государственного автономного учреждения "Национальный научно-практический центр

здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в клиническую практику бюджетного учреждения высшего образования Ханты–Мансийского автономного округа–Югры «Ханты–Мансийская государственная медицинская академия».

Публикации: по теме диссертации опубликовано 16 работ, 7 из них – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований; 3 - в зарубежных изданиях. Получен патент на изобретение № 2621312 «Способ прогнозирования формирования толерантности при аллергии к белку коровьего молока у детей раннего возраста».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методам исследования и характеристике больных, четырех глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 104 источника, из которых 86 – зарубежных, 16 – отечественных. Работа содержит 21 таблицу, 19 рисунков, 2 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических групп. В исследование было включено 283 ребенка: 165 пациентов с подозрением на ПА в возрасте от 1 до 18 месяцев (средний возраст $9 \pm 7,8$ месяцев) и 118 детей группы сравнения в возрасте от 1 до 36 месяцев без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза. Исследование проводилось в период с октября 2012 по февраль 2015 г. в отделении диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии и в консультативно-диагностическом центре федерального государственного автономного учреждения "Национальный научно-практический центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Протокол данного исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета при федеральном государственном автономном учреждении "Национальный научно-практический центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации № 04-14 от 18.04.2014.

Дизайн исследования. Исследование включало в себя 5 обязательных визитов для детей с подтвержденной в ходе исследования ПА, составивших Группу 1 (рис. 1). Также были допущены промежуточные визиты и телефонное мониторинговое наблюдение для контроля состояния ребенка, не являющиеся обязательными согласно протоколу. Клиническое обследование проводилось на каждом из визитов. На 1-м визите назначалась диагностическая элиминационная диета, по результатам которой на 2-м визите из исследования было исключено 12 детей по причине опровержения диагноза ПА. Таким образом, выборка детей Группы 1 составила 153 ребенка, которым была назначена элиминационная диета сроком на 6-12 месяцев, после чего проводилось диагностическое введение продукта (визит 3), и далее – оценка формирования толерантности. Детям Группы 1 на 1-м и 5-м визитах (т.е. до элиминационной диеты и на этапе расширения рациона) проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение уровней общего IgE, sIgE и sIgG4 к пищевым антигенам. Для разработки русскоязычной версии специализированного вопросника по оценке качества жизни членов семьи ребенка с ПА «FLIP» на 4-м визите проведено анкетирование членов семей обследуемых детей. В зависимости от результатов лечебно-диагностических мероприятий Группа 1 была разделена на Группу 1А и Группу 1В – детей, соответственно сформировавших и не сформировавших пищевую толерантность через 6-12

месяцев наблюдения. У детей группы сравнения (Группа 2) однократно определяли sIgG4 к исследуемым пищевым антигенам. В этой группе был проведен сравнительный анализ sIgG4-ответа в зависимости от возраста. Для сравнения с детьми с ПА соответствующего возраста в Группе 2 выделили 2 возрастные категории: 1-18 месяцев (N = 77) и 18-36 месяцев (N=41).

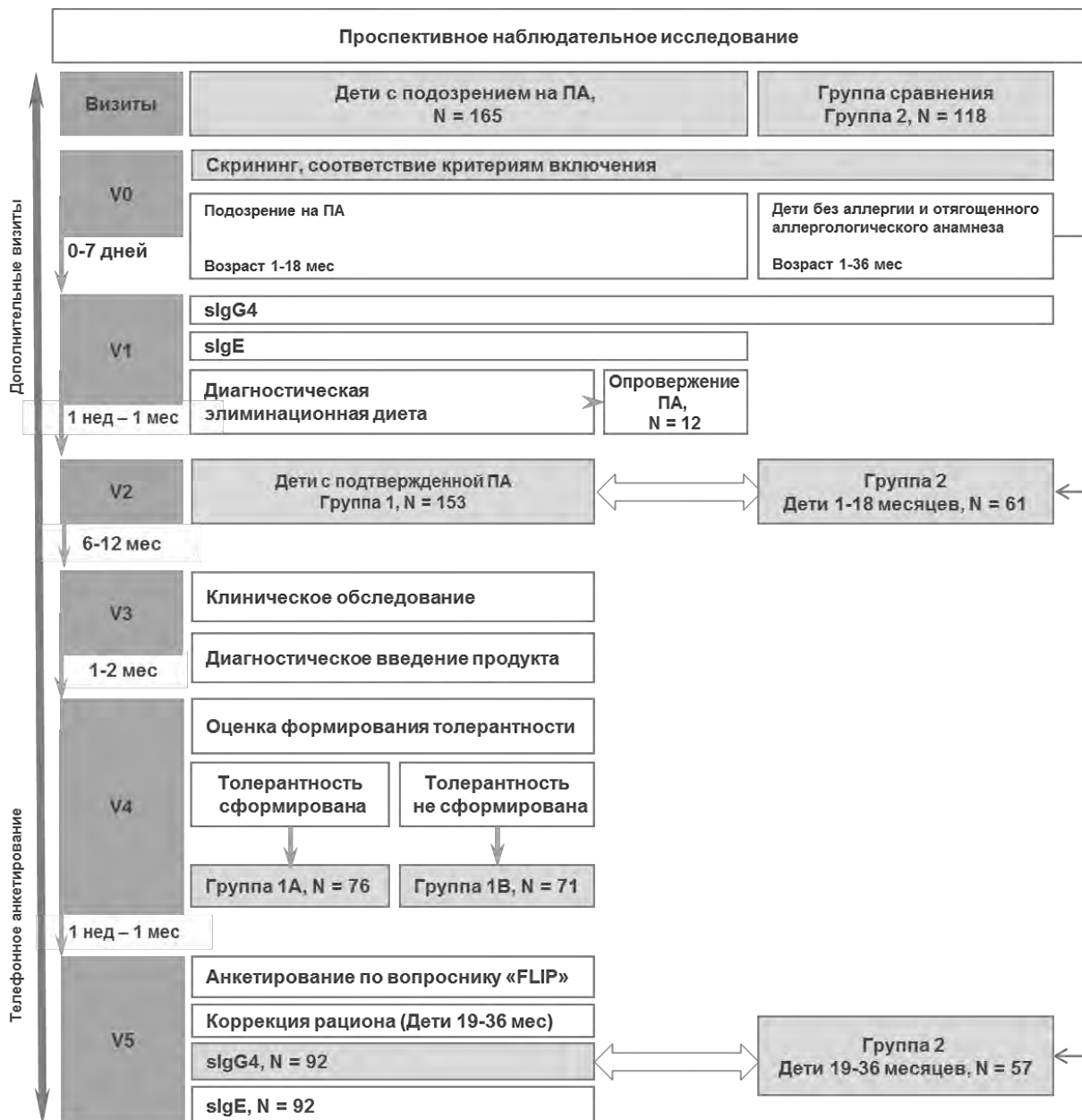


Рисунок 1. Дизайн исследования

Клинические методы исследования. Все дети получили консультацию аллерголога и диетолога. Верификация диагноза атопического дерматита (АтД) проводилась в соответствии с критериями Hanifin et Rajka (1980). Степень тяжести АтД определяли в соответствии со стандартной шкалой SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis, 1993).

Оценка тяжести гастроинтестинальных проявлений ПА проводилась с использованием инструмента CoMiSS (The Cow's Milk-related Symptom Score, 2015), предназначенного для оценки симптомов аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) у детей раннего возраста. Оценка физического развития детей проводилась 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 белка коровьего молока (казеин, бета-лактоглобулин (βЛГ), бычий сывороточный альбумин (БСА)). К тем же аллергенам определялись sIgG4 сыворотки крови. Определение общей концентрации IgE в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). В интерпретации результатов лабораторной диагностики использовалось разделение на классы сенсибилизации полученных значений концентраций sIgE-антител (табл. 1).

Таблица 1.
Оценка уровня sIgE

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

Определение уровня специфических IgG4 ко всем указанным ранее аллергенам проводилось с помощью ИФА с использованием наборов «ИФА-Лактгест» (Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008), оценка класса концентрации представлена в таблице 2.

Таблица 2.
Оценка класса концентрации sIgG4 методом ИФА

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

Методы диетодиагностики. Диагностическая элиминационная диета назначалась с диагностической целью всем детям с подозрением на ПА (Визит 1), длительность диеты составляла от 7 до 30 дней в зависимости от характера и тяжести клинических проявлений

(7 дней – при изолированных гастроинтестинальных симптомах, 30 дней – при атопическом дерматите (АтД)). При этом ребенку и/или матери назначали диету с исключением наиболее вероятного причинно-значимого продукта/продуктов. Также пациентам проводилось 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. **Диагностическое введение продукта** (Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., 2015) проводилось по окончании 6-12 месяцев элиминационной диеты на основании клинической оценки состояния ребенка. При отсутствии каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта было рекомендовано расширение рациона (Визит 4).

Разработка русскоязычной версии специализированного вопросника «FLIP» по оценке качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией и оценка его психометрических свойств. Вопросник по качеству жизни членов семьи ребенка с ПА «The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP», состоящий из 19 вопросов и рассчитанный на оценку качества жизни членов семьи детей с ПА в возрасте от 6 месяцев до 7 лет, был переведен на русский язык и лингвистически адаптирован. По согласованию с Andrea Mikkelsen, автором вопросника «The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP» вопросы 4, 14 были модифицированы для русскоязычной версии, вопросы 10, 13 и 15 были удалены и заменены 2-мя вопросами, более приемлемыми в отношении языковой и культуральной адаптации вопросника. Таким образом, вопросник включает в себя 18 вопросов, которые, по аналогии с оригинальным вопросником, разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни:

- 1). Питание: вопросы 4, 12, 13;
- 2). Эмоции и здоровье: вопросы 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16;
- 3). Повседневная жизнь: вопросы 1, 2, 3, 5, 8, 14, 17, 18.

Для оценки ответов использовалась шкала Ликерта, включающая следующую градацию ответов: «Постоянно» (7 баллов), «Практически всегда» (6 баллов), «Часто» (5 баллов), «Иногда» (4 балла), «Редко» (3 балла), «Практически никогда» (2 балла), «Никогда» (1 балл), «Не придавал (а) значения» (0 баллов). Для упрощения оценки данных использовалось среднее арифметическое при вычислении результатов. Таким образом, набранная сумма 7 баллов соответствовала максимальному влиянию, 0 баллов – отсутствию негативного влияния заболевания на жизнь членов семьи больного ребенка.

Процедура валидации русскоязычной версии вопросника «FLIP» проходила в соответствии с рекомендациями Европейской группы для оценки уровня здоровья и качества жизни (Hunt S.M. et al., 1991) и включала его культуральную и языковую адаптацию, а также определение психометрических свойств вопросника.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением точного двустороннего критерия Фишера. Значение α -коэффициента Кронбаха применяли для оценки надежности вопросника. Параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: N - объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Рассчитывали

коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r_s). Разницу значений считали значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ Excel Microsoft и SPSS v 15.0.

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

В группу сравнения (Группа 2) были включены дети в возрасте от 1 до 36 месяцев без проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза, проходящие обследование и/или лечение в различных клинических отделениях федерального государственного автономного учреждения "Национальный научно-практический центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Общая частота выявления sIgG4 к исследуемым пищевым белкам в Группе 2 составила 88,1%. sIgG4 к белкам коровьего молока (БКМ) и всем его фракциям одновременно были обнаружены у 47,5% детей этой группы. Частота выявления sIgG4 к козьему молоку составила 72,0% 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. Выявлено преобладание sIgG4 высокого (3+) класса концентрации (определены у 55,1% детей Группы 2) к подавляющему числу пищевых белков (БКМ, козье молоко, казеин, β ЛГ) в сравнении с sIgG4 среднего и низкого класса концентрации (суммарно 1+ и 2+) к тем же аллергенам.

В Группе 2 обнаружена зависимость частоты выявления sIgG4 от возраста: sIgG4 высокого (3+) и среднего (2+) класса концентрации к БКМ, козьему молоку и β ЛГ среди детей 7-12 месяцев встречались статистически значимо чаще, чем среди детей в возрасте 1-6 месяцев ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 2.

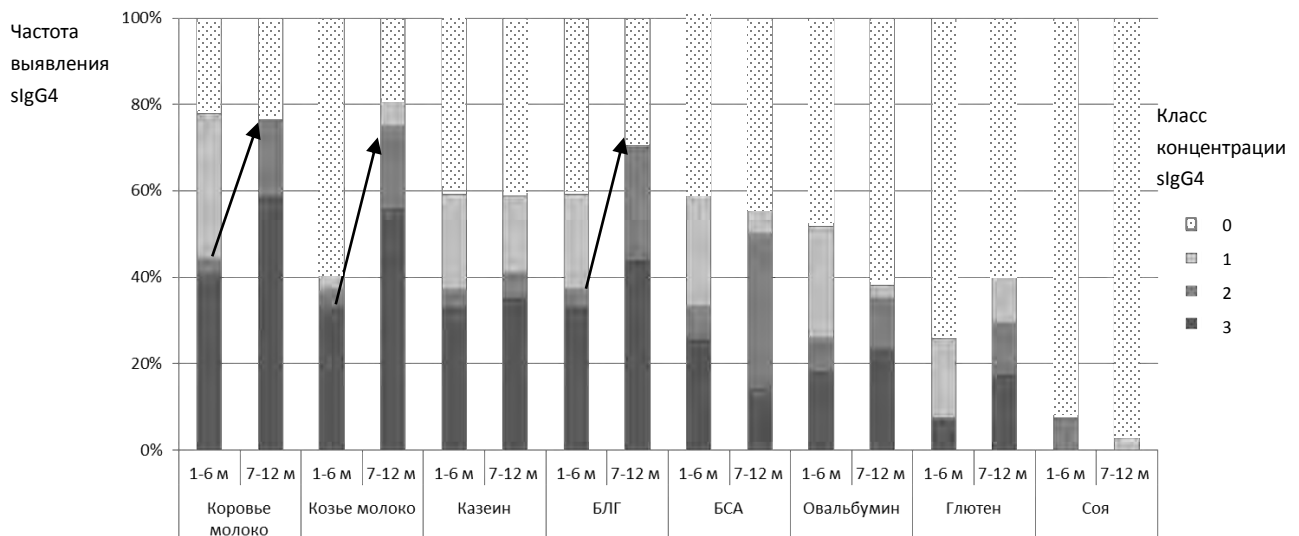


Рисунок 2. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 к пищевым белкам среди детей группы сравнения в возрасте 1-6 месяцев и 7-12 месяцев

Среди детей Группы 2 старше 1 года частота выявления sIgG4 к козьему молоку, казеину, глютену и овальбумину была значимо выше, чем среди детей Группы 2 первого года жизни ($p < 0,05$).

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

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Клиническая характеристика группы детей с пищевой аллергией. Клиническая характеристика и возрастной состав группы детей с пищевой аллергией (Группа 1) представлены в таблице 3.

При анализе анамнестических данных выявлено, что 57,5% детей (N=88) Группы 1 имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз, острая аллергическая крапивница и ангионевротический отек в анамнезе), чаще определяемый по материнской линии. У 28,1% детей Группы 1 какие-либо аллергические реакции/заболевания на протяжении жизни отмечались только у матерей, у 19,6% - только у отцов, а в 9,8% случаев – у обоих родителей. Аллергические заболевания у sibсов отмечались в 42 семьях (53,2% от числа пациентов с sibсами).

Таблица 3.
Клиническая характеристика Группы 1

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

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

В Группе 1 грудное вскармливание (как минимум до 6-ти месяцев) получало 58 детей (37,9%); на смешанном вскармливании находилось 52 ребенка (34,0%); полностью на искусственном - 43 ребенка (28,1%). К моменту обследования адаптированные смеси на основе коровьего молока получало 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 1 ребенок (0,1%). Смеси на основе высоко гидролизованного молочного белка получали 74 ребенка (48,4%). Козье молоко, а также продукты на его основе (в том числе сыр) во время кормления грудью периодически употребляло 12 матерей.

В наблюдаемой группе наиболее частыми проявлениями ПА, вне зависимости от возраста, являлись кожные (N=142). У 80,4% (N = 123) детей отмечался атопический дерматит. Среди детей с АтД у 57 детей течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести (40,1% от группы детей с кожными проявлениями), среднетяжелой – у 54 детей (38,0% от группы детей с кожными проявлениями), тяжелые проявления выявлены у 12 детей (8,5% от группы детей с кожными проявлениями). У 13,4% детей (N=19), у которых имелись кожные высыпания легкой степени тяжести, быстро регрессировавшие на фоне элиминационной диеты и проводимой терапии, выставлялся диагноз L27.2 (Дерматит, вызванный съеденной пищей).

Таким образом, общая частота кожных проявлений ПА в наблюдаемой группе составила 92,8% и не имела значимых различий в зависимости от возраста больных.

Гастроинтестинальные симптомы ПА отмечались у 42,5% детей (N = 65). Гастроинтестинальные симптомы легкой степени тяжести были выявлены у 31 ребенка (47,7 % от группы детей с гастроинтестинальными симптомами); гастроинтестинальные симптомы средней степени тяжести - у 25 детей (38,5% от группы детей с гастроинтестинальными проявлениями); тяжелые гастроинтестинальные проявления – у 9 детей (13,8% от группы детей с гастроинтестинальными симптомами). Изолированная гастроинтестинальная форма ПА (N = 11) отмечалась только у детей первого года жизни.

Сочетанные кожные и гастроинтестинальные симптомы отмечались у 35,3% детей (N = 54).

Лабораторно подтвержденная транзиторная лактазная недостаточность (наличие в кале углеводов >0,25г%) была выявлена у 27,5% детей Группы 1 (N = 42).

Анализ показателей физического развития детей показал, что величина Z-score ИМТ/возраст соответствовала допустимым колебаниям (BAZ-2+1) у большинства обследованных детей Группы 1. Недостаточность питания (BAZ<-2) диагностирована у 5,9 % детей с ПА (N = 9). Избыточная масса тела (BAZ>1) была выявлена в 4,6% случаев (N = 7).

Этиологическая структура пищевой аллергии у детей раннего возраста. У всех детей Группы 1 на основании комплексного обследования, диагностической элиминационной диеты, диагностического введения продукта и/или определения sIgE к БКМ и/или его фракциям была подтверждена аллергия к белкам коровьего молока. Аллергия на куриные яйца выявлена у 23,5% детей с ПА (N = 36). У трети больных (N = 52, 34,6%) отмечались реакции на 2 и более аллергена. У 15,0% детей (N = 23) с аллергией к БКМ в качестве причинно-значимых пищевых продуктов выступало мясо говядины. У 27,7% детей (N = 10) с ПА на куриные яйца также отмечались аллергические реакции на индейку и/или

курицу. У 7,2% детей (N = 11) Группы 1 диагностирована ПА на глютен, у 9,8% (N = 15) – на овощи и некоторые фрукты.

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-ти месяцев)

Анализ частоты выявления sIgE в группе детей с пищевой аллергией. В Группе 1 IgE-опосредованная ПА была подтверждена у 76,5% детей (N = 117), не-IgE-опосредованная ПА – у 23,5% детей (N = 36).

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

Формирование толерантности к белкам коровьего молока у детей раннего возраста с пищевой аллергией 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-м детям, которые имели высокий уровень sIgE к белкам коровьего молока (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).

150 детям (98,0%) было проведено диагностическое введение молочного продукта. Для первого введения использовался детский йогурт. По итогам диагностического введения продукта было установлено, что толерантность к БКМ после 6-12 месяцев безмолочной диеты сформировало 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 сформировало 42 ребенка (27,5% от всей группы детей с ПА и 54,5% от всех сформировавших толерантность), к концу 2-го года жизни – 35 детей (22,8 % от всей группы детей с ПА и 46,0% детей из всех сформировавших толерантность). 49,7% детей не сформировало толерантность за период наблюдения (Группа 1 В, 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 69,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу первого года жизни. И, напротив, среди детей, сформировавших пищевую толерантность к БКМ к концу второго года жизни, преобладали пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями ПА (N = 21), что составило 60,0% от группы детей, сформировавших толерантность к концу второго года жизни. Все дети из наблюдаемой группы детей с ПА с изолированными гастроинтестинальными симптомами (N = 11) сформировали толерантность к БКМ и его фракциям к концу первого года жизни. Наличие грудного

вскармливания, минимум до 6-ти 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 отягощенного наследственного аллергологического анамнеза, наличие изолированной гастроинтестинальной формы ПА, а также грудное вскармливание минимум в течение 6-ти месяцев.

Динамика уровней sIgE к БКМ в зависимости от формирования пищевой толерантности. Частота встречаемости IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной форм пищевой аллергии в группах 1А и 1В была сопоставимой и статистически значимо не различалась.

При анализе характера распределения sIgE различного уровня к БКМ и его фракциям в Группках 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 $\geq 8,6$ kUA/l, $p < 0,05$.

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

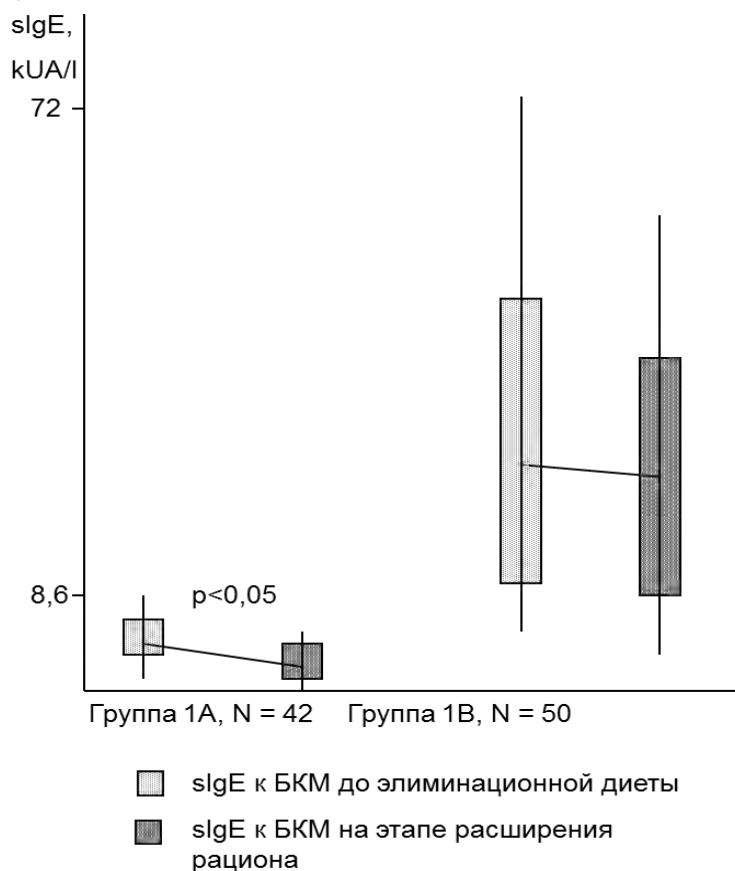


Рисунок 3. Динамика sIgE-ответа к БКМ в Группках 1А и 1В

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 уровня и более следует также расценивать как благоприятный предиктивный признак формирования толерантности у детей раннего возраста с ПА.

АНАЛИЗ УРОВНЕЙ sIgG4 К ПИЩЕВЫМ БЕЛКАМ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с пищевой аллергией 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 (Группа 1) составила 64,7%, что статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (Группа 2), 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 была 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 частоты выявления sIgG4 к глютену среди 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 гастроинтестинальными проявлениями ПА различной степени тяжести, а также у детей с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной формами ПА.

Анализ исходных уровней sIgG4 к пищевым белкам в группе детей раннего возраста с пищевой аллергией 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 рисунке 4.

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 была статистически значимо выше, чем при первом (до элиминационной диеты), $p < 0,05$. В группе детей, сформировавших толерантность, при повторном исследовании статистически значимо чаще встречались sIgG4 высокого и среднего класса концентрации (суммарно) к БКМ, козьему молоку, β ЛГ, 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 не-IgE-опосредованной ПА и не зависела от степени тяжести и формы клинических проявлений ПА (кожные и гастроинтестинальные симптомы).

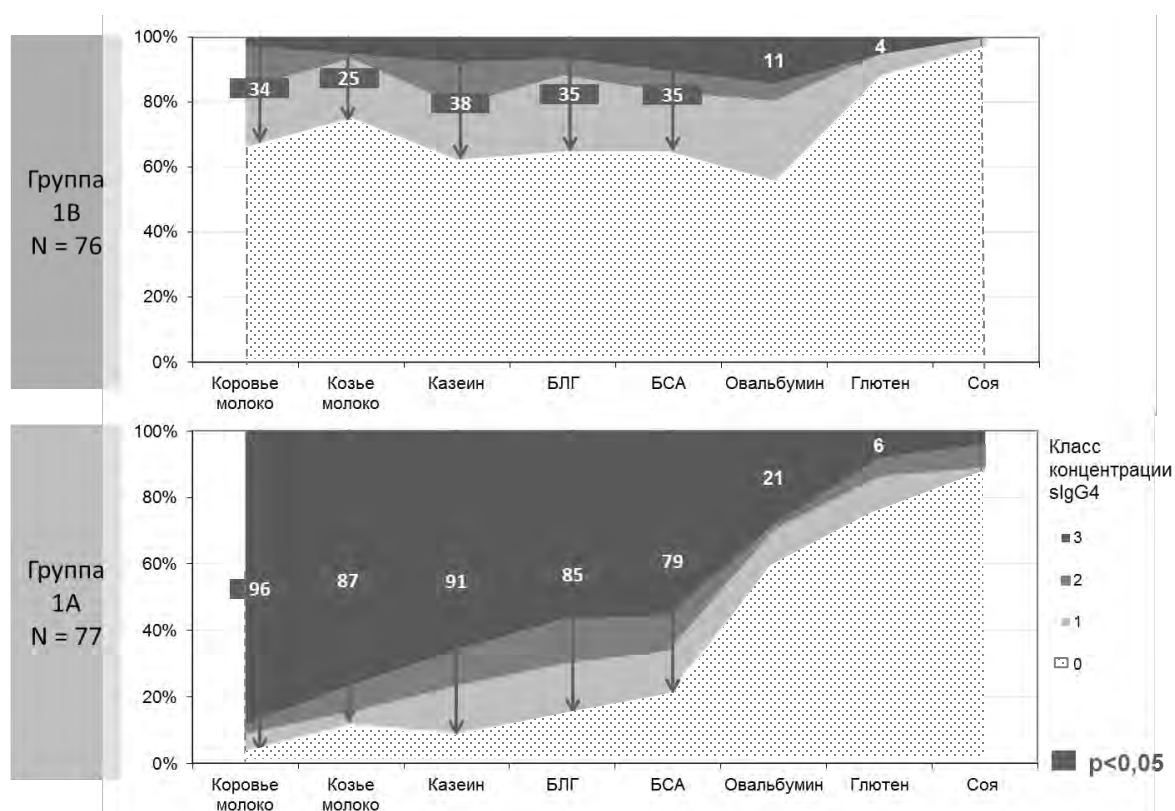


Рисунок 4. Частота выявления различных классов концентрации sIgG4 к исследуемым пищевым белкам у детей Группы 1А и 1В до элиминационной диеты

ОЦЕНКА sIgG4 КАК ПРЕДИКТОРА ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Анализ соотношения sIgE/sIgG4 к БКМ в группе детей с пищевой аллергией на различных этапах исследования. Перед анализом динамики показателей sIgE и sIgG4 к БКМ среди обследованных детей с ПА был проведен анализ корреляции уровня sIgE к БКМ и класса концентрации sIgG4 к БКМ. Коэффициент корреляции Спирмена близок к нулю ($r_s = -0,058$), 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 $\geq 0,7$ kUA/l до назначения элиминационной диеты встречается статистически значимо чаще в Группе 1В, чем в Группе 1А ($p < 0,05$), и является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении формирования толерантности к БКМ. И, напротив, высокие уровни sIgG4 (3+) к БКМ до назначения элиминационной диеты вне зависимости от уровня sIgE к БКМ, 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 является благоприятным прогностическим признаком в отношении формирования толерантности к БКМ.

Анализ частоты формирования толерантности в зависимости от сочетания sIgE/sIgG4 до элиминационной диеты, показал следующее: частота формирования толерантности при сочетании sIgE $\leq 0,7$ 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 $\leq 0,7$ 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, $p < 0,05$.

ОЦЕНКА ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ВАЛИДИЗИРОВАННОГО ВОПРОСНИКА ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЧЛЕНОВ СЕМЬИ РЕБЕНКА С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ «FLIP»

Было проведено анкетирование 131 респондента из 131 семьи. Пропущенных ответов не было. Усредненные показатели вопросника представлены в таблице 4.

Таблица 4.

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

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

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

При определении конструктивной валидности вопросника было выявлено, что показатели качества жизни членов семьи детей с ПА ассоциированы с выраженностью клинических проявлений и длительностью фармакотерапии ПА, продолжительностью и строгостью элиминационной диеты у ребенка и/или матери, длительностью грудного вскармливания, количеством продуктов, исключенных из рациона матери и/или ребенка, количеством диагностических мероприятий в отношении пациентов, комплаентностью родителей (табл. 5).

Таблица 5.

Результаты анализа взаимосвязи значений вопросника

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

**rs* – коэффициент корреляции Спирмена

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

ВЫВОДЫ

1. У детей первых 18 месяцев жизни с пищевой аллергией общая частота выявления sIgG4 к пищевым белкам (коровье молоко и его фракции, козье молоко, овальбумин, глютен, белок сои) составляет 64,7%, что статистически значимо ниже, чем в группе детей того же возраста без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза, где частота выявления sIgG4 к тем же пищевым белкам составляет 88,1% ($p < 0,01$), при этом в обеих группах преобладают высокие классы концентрации sIgG4 (3+) к подавляющему числу аллергенов. Частота выявления sIgG4 к белкам коровьего молока у детей без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза статистически значимо выше, чем у детей раннего возраста с пищевой аллергией: 86,7% и 64,7% соответственно ($p < 0,01$).
2. У детей без клинических проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза выявлены возрастные особенности sIgG4-ответа: частота выявления sIgG4 к коровьему молоку, козьему молоку и β -лактоглобулину статистически значимо выше у детей 7-12 месяцев по сравнению с детьми 1-6 месяцев ($p < 0,05$); частота выявления sIgG4 к козьему молоку, казеину, глютену и овальбумину у детей старше 1 года статистически значимо выше, чем у детей первого года жизни ($p < 0,05$). В группе детей с пищевой аллергией возрастные различия уровней sIgG4 выявлены только для глютена: в возрасте 7-12 месяцев они встречаются чаще, чем в 1-6 месяцев ($p < 0,05$).
3. Частота выявления sIgG4 к козьему молоку значимо не отличается от частоты выявления sIgG4 к коровьему молоку, составляет 56% у детей с пищевой аллергией и 72% у детей группы сравнения и не зависит от наличия или отсутствия козьего молока в питании кормящей матери и/или ребенка, что подтверждает общность иммунного ответа на белки коровьего и козьего молока.
4. Не выявлено взаимосвязи между характером клинических проявлений (кожные и/или гастроинтестинальные), тяжестью клинических проявлений, формой пищевой аллергии (IgE-опосредованная или не-IgE-опосредованная) и общей частотой выявления sIgG4 к пищевым белкам. Высокие уровни sIgG4 (3+) к коровьему молоку, казеину и овальбумину чаще встречаются у детей с легкими клиническими проявлениями пищевой аллергии ($p < 0,05$). Отсутствует корреляция между уровнем sIgG4 и sIgE к БКМ.
5. Клинико-анамнестическими предикторами более раннего формирования пищевой толерантности являются отсутствие отягощенного наследственного аллергологического анамнеза ($p < 0,05$), легкие клинические проявления пищевой аллергии ($p < 0,05$), изолированная гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, сохранение грудного вскармливания минимум в течение 6-ти месяцев ($p < 0,05$).

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

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

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

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

Практические рекомендации

1. Определение sIgG4 к пищевым белкам следует применять с целью оценки прогноза формирования толерантности на различных этапах лечебного процесса: до и на фоне элиминационной диеты, и не рекомендуется к использованию с целью диагностики пищевой аллергии.

2. При условии соблюдения матерью элиминационной диеты рекомендуется сохранение исключительно грудного вскармливания у детей с пищевой аллергией (как минимум до 6 мес), поскольку это улучшает прогноз формирования толерантности к белкам коровьего молока и другим пищевым аллергенам.

3. Для определения оптимальной продолжительности элиминационной диеты и снижения риска обострений при диагностическом введении продукта рекомендуется использовать разработанный алгоритм прогнозирования формирования толерантности (Приложение 1).

Приложение 1

Алгоритм прогнозирования формирования толерантности

Диагностическое введение молочных продуктов через 6 мес элиминационной диеты с высокой прогностической вероятностью отсутствия реакции можно проводить детям с изолированными гастроинтестинальными проявлениями аллергии, с легким течением заболевания, при исходно низких уровнях sIgE к БКМ и его фракциям, а также снижении исходно высоких уровней sIgE в динамике до умеренной степени сенсibilизации (2 класс) и ниже, детям с исходно высокими уровнями sIgG4 к БКМ и/или нарастанием их в динамике (рис. 5).

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

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

Прогноз	Клинико-anamnestические 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>slgE $\leq 0,7$ kUAl + slgG4 3+*</p> <p><small>*Благоприятный исход формирования толерантности составляет 97,9%</small></p> <p>slgE $> 0,7$ kUAl + slgG4 3+*</p> <p><small>*Благоприятный исход формирования толерантности составляет 90,1%</small></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>slgE $\leq 0,7$ kUAl + slgG4 0-2+*</p> <p><small>*Благоприятный исход формирования толерантности составляет 19,2%</small></p> <p>slgE $> 0,7$ kUAl + slgG4 0-2+*</p> <p><small>*Благоприятных исходов формирования толерантности за период наблюдения зафиксировано не было</small></p>	Не ранее, чем через 12 месяцев элиминационной диеты

Рисунок 5. Алгоритм прогнозирования формирования толерантности (и отрицательных результатов диагностического введения элиминированного ранее БКМ)

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пищевая аллергия: стратегия и тактика ведения больных с точки зрения доказательной медицины. Макарова С.Г., Вишнёва Е.А., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 6. С. 46-51.
2. Кишечный микробиоценоз, пищевая толератность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 3. С. 21-29.
3. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 1. С. 67-73.
4. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. № 1. С. 41-46.
5. Прогностическая значимость определения sIgG4 как предиктора формирования толерантности при пищевой аллергии у детей. Петровская М.И. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 2. С. 223.
6. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Деев И. А., Петровская М. И., Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г., Зубкова И. В., Маянский Н. А. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 283–289.
7. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Новик Г. А., Вишнёва Е. А., Петровская М. И., Грибакин С. Г. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 345–353.
8. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника FLIP для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 6. С. 651-656.
9. Антитела IgG4 как лабораторные предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей (проспективное наблюдательное исследование). Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В. Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № S1. С. 184.
10. Часто совершаемые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста. Петровская М.И., Макарова С.Г. Практика педиатра. 2015. № 1. С. 4-11.
11. Predictive laboratory markers of tolerance to food allergens in children (a prospective observational study). M. Petrovskaya, L. Namazova-Baranova, S. Makarova. Allergy; Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 2015, Volume 70, Issue Supplement S101, p 159.
12. Новый инструмент для оценки качества жизни семьи ребенка с пищевой аллергией. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г., Ерешко О.А. Вопросы питания 2016; №4 (том 85):107.

13. Cow's milk protein allergy: new perspective in predicting of food tolerance in early age children. Petrovskaya M, Namazova-Baranova L, Makarova S, Zubkova I. 28th International Congress of Pediatrics, Abstract book. 48.
14. sIgG4 как предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Петровская М.И., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Зубкова И.В. Сборник материалов XIX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2016. С. 107.
15. Пилотное исследование по разработке русскоязычной версии опросника по качеству жизни семьи ребенка с пищевой аллергией «FLIP». Петровская М.И., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В. Сборник материалов XIX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2016. С. 218.
16. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока / [А.А. Баранов и др.]; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 48 с. - (Клинические рекомендации Союза педиатров России / ФГАУ «Науч. центр здоровья детей» М-ва здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России).
17. Пат. 2621312 РФ. Способ прогнозирования формирования толерантности при аллергии к белку коровьего молока у детей раннего возраста / Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, М.И. Петровская, Н.А. Маянский, И.В. Зубкова, Г.А. Новик // Бюл. — 2017. — № 16.

Список сокращений

CoMiSS - Cow's Milk related Symptom Score
 DRACMA - World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines
 EAACI - The European Academy of Allergology and Clinical Immunology
 ESPGHAN - The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
 "FLIP" - The Food hypersensitivity family ImPact questionnaire
 IgE - Иммуноглобулин E
 IgG - Иммуноглобулин G
 rs - Коэффициент корреляции Спирмена
 SCORAD - Severity scoring of atopic dermatitis
 sIgE - Специфический иммуноглобулин E
 sIgG4 - Специфический иммуноглобулин G4
 АтД – Атопический дерматит
 БКМ -Белок коровьего молока
 βЛГ - β-лактоглобулин
 БСА - Бычий сывороточный альбумин
 ПА - Пищевая аллергия

Подписано в печать
Формат: А3
Объем: 24 страницы
Тираж: 120 экземпляров
Заказ

Оттиражировано на
ИНН/КПП:
Адрес:
Тел.: + 7
Адрес эл. почты: