

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE-АНТИТЕЛ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ И ЕГО КОМПОНЕНТАМ

Ковязина Н.А.¹, Алхутова Н.А.¹, Жижина О.Л.²

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Пищевая аллергия к коровьему молоку и его компонентам широко распространена среди детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста и может служить фактором, существенно влияющим на состояние здоровья ребенка при его взрослении. Клинические симптомы аллергии к молоку непатогномоничны и могут носить как выраженный, так и стертый характер, что становится причиной гиподиагностики. Кроме того, разнообразие антигенов в составе молока обуславливает особенности течения аллергии к его компонентам и вносит дополнительные трудности в диагностику и лечение данной патологии. В то же время сенсibilизация к белкам коровьего молока зачастую является провокатором «атопического марша» и бронхиальной астмы, может быть причиной задержки роста и других патологических состояний. В настоящее время не существует четких критериев риска формирования аллергии к молоку и, следовательно, успех ее профилактики и лечения во многом зависит от компетенции врача-аллерголога и информативности применяемых диагностических методов. Однако на сегодняшний день отсутствуют общепринятые лабораторные алгоритмы диагностики и контроля эффективности лечения аллергии к коровьему молоку и его компонентам.

Авторами статьи проведено лабораторное обследование 187 детей в возрасте от 3 месяцев до 10 лет и выявлено, что иммунохемилюминесцентный метод исследования уровня специфических IgE к коровьему молоку на анализаторе «ИММУЛАЙТ 2000/XPi» информативен при разных подходах к прогнозированию и оценке эффективности лечения пищевой аллергии: как ориентированном на критическое диагностическое значение ЗМЕ/л, так и учитывающем степень снижения уровня антител. Авторы статьи считают целесообразным при пациенториентированной интерпретации результатов определения специфических IgE учитывать расширенную неопределенность, если клиническое решение принимается на основании критического значения, и предел промежуточной воспроизводимости, если оценивается динамика. Частота обнаружения специфических антител к коровьему молоку среди обследованных мальчиков была выше, чем у девочек, однако умеренный/высокий уровень реактивности выявляется у мальчиков реже. Кроме того, выявлены случаи, когда уровень специфических IgE к бета-лактоальбумину был выше, чем к цельному коровьему молоку, что необходимо учитывать при проведении скринингового исследования.

На основании анализа данных литературы и результатов собственного исследования авторы считают необходимым проведение развернутого исследования специфических IgE к коровьему молоку и его компонентам в сыворотке крови детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста.

Ключевые слова: пищевая аллергия, компоненты молока, специфические IgE, интенсивность аллергической реакции, педиатрия

Адрес для переписки:

Ковязина Надежда Алексеевна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 4/2.
Тел.: 8 (812) 702-63-45.
E-mail: nakovzn@gmail.com

Address for correspondence:

Kovyazina Nadezhda A.
A. Nikiforov Federal Center of Urgent and
Radiation Medicine
194044, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Lebedev str., 4/2.
Phone: 7 (812) 702-63-45.
E-mail: nakovzn@gmail.com

Образец цитирования:

Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, О.Л. Жижина
«Клинико-лабораторные аспекты выявления
специфических IgE-антител к коровьему молоку и его
компонентам» // Медицинская иммунология, 2019.
Т. 21, № 5. С. 937-944.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-937-944

© Ковязина Н.А. и соавт., 2019

For citation:

N.A. Kovyazina, N.A. Alkhutova, O.L. Zhizhina "Clinical and
laboratory aspects of detecting specific IgE antibodies to cow's
milk and its components", *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 5,
pp. 937-944. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-937-944

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-937-944

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF DETECTING SPECIFIC IgE ANTIBODIES TO COW'S MILK AND ITS COMPONENTS

Kovyazina N.A.^a, Alkhutova N.A.^a, Zhizhina O.L.^b

^a A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Elisabeth Municipal Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Food allergy against cow milk and its components is highly prevalent among infants and children of pre-school and young school age being a sufficient factor influencing health condition of children during the maturation period. Clinical signs of the milk allergy are non-specific, and they may be pronounced or expressed in mild form, thus enabling hypodiagnosics of this disorder. Moreover, a variety of milk antigens determines different clinical course of this allergic condition and brings additional difficulties to its diagnostics and treatment. Meanwhile, a sensibilization for the cow milk proteins may sometimes trigger a generalized atopy and bronchial asthma, being a factor delayed growth and other health disorders. At the present time, there are no distinct risk criteria for milk allergy. Therefore, its successful prophylaxis and treatment largely depends on the competence of clinical allergologist and informativity of the diagnostic techniques used. So far, however, we have no generally approved laboratory algorithms for diagnostics and monitoring of treatment efficiency in the cow milk allergy and its components.

We have performed a laboratory study of 187 children at the age of 3 months to 10 years. An immunochemoluminescent assay of specific IgE antibody levels to the cow milk using IMMULITE 2000/XPi analyzer has revealed its good informative value at different approaches to prediction and evaluation of food allergy treatment, both oriented for a critical cutoff value of 3 MU/L, and by monitoring a decrease in antibody levels. The authors consider rational an extended infinity principle during the patient-oriented interpretation of IgE assay results if clinical decision is based on critical value of the index. In cases of clinical monitoring, the limit of interim reproducibility should be taken into account. The prevalence of specific cow milk antibodies among the boys was higher than among girls, however, with lesser frequency of moderate/high reactivity among the males. Moreover, the cases were detected with higher levels of anti-beta-lactalbumin IgG than those against whole milk. This finding should be considered during the screening studies.

On the basis of literature analysis and own results, the authors propose an extensive study of specific IgE antibodies against cow milk and its components in blood serum of infants and children from the pre-school and junior school age groups.

Keywords: food allergies, cow's milk components, specific IgE, intensity of allergic reaction, pediatrics

Введение

Не вызывает сомнений, что проблема своевременной и специфичной диагностики аллергии к белкам коровьего молока в настоящее время крайне актуальна. Распространенность этого заболевания у детей первого года жизни в разных странах составляет от 1,9 до 7,5%, причем у детей-атопиков – до 90% [4]. Среди детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией на молоко около 15% остаются чувствительными к нему почти до 2 лет, а 35% приобретают аллергию к другим пищевым продуктам [3].

Клинические симптомы аллергической реакции при употреблении коровьего молока наблюдаются у 1-17,5% детей в возрасте до 7 лет [2, 8, 10, 20]. Аллергия к белкам коровьего молока затрагивает различные органы и системы, однако ее проявления отмечаются в основном со стороны органов желудочно-кишечного тракта и кожи (50-60%), а также дыхательных путей (20-30%) [2, 4, 25]. Клинические симптомы аллергии к мо-

локу чаще всего возникают в возрасте от 1 нед. до 6 мес., однако они непатогномичны и схожи, в частности, с симптомами непереносимости лактозы и других заболеваний ЖКТ [2, 4]. Кроме того, симптомы могут носить как выраженный, так и стертый характер, что становится причиной гиподиагностики. В то же время сенсibilизация к белкам коровьего молока зачастую является провокатором «атопического марша» и таких заболеваний, как атопические ринит и дерматит, бронхиальная астма, может быть причиной задержки роста и других патологических состояний [8, 19, 27].

Известно, что в молоке содержится в среднем около 3,2% белков [7], среди которых выделяют три группы, представленные казеином и его фрагментами (до 80%), белками молочной сыворотки (до 20%), а также в небольшом количестве белками оболочек жировых шариков. Молочная сыворотка, в свою очередь, содержит альфа-лактоальбумин и бета-лактоглобулин, продуцируемые молочной железой, а также бел-

ки, которые поступают в молоко из кровотока: коровий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и протеозопептоны [8, 16, 26]. Перечисленные компоненты молока отличаются не только первичной структурой и функциональными свойствами, но также и способностью вызывать IgE-ответ. Считается, что наиболее выраженными антигенными свойствами обладает бета-лактоглобулин молочной сыворотки [4]. Разнообразии антигенов в составе молока не только обуславливает особенности течения аллергии к его компонентам, но и вносит дополнительные трудности в диагностику и лечение данной патологии.

Между тем общепринятого способа лечения и профилактики пищевой аллергии не существует, а мнения специалистов неоднозначны. Так, для этих целей широко применяется элиминационная диета, однако ее эффективность не доказана [2, 6, 12]. Более того, опубликованы результаты исследований, согласно которым такой подход к профилактике и лечению аллергии может способствовать росту количества аллергических заболеваний, вызванных как пищевыми, так и ингаляционными аллергенами [6, 24, 27]. Тем не менее некоторые авторы отмечают ассоциацию между повышенным риском развития аллергии к белкам коровьего молока и вскармливанием детей в течение первых дней жизни стандартной смесью на основе коровьего молока [6, 13]. Поэтому, в соответствии с рекомендациями согласительного комитета по пищевой аллергии и анафилаксии «Первичная профилактика пищевой аллергии, 2014» (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary Prevention of Food Allergy, 2014) [6, 9], если грудного вскармливания недостаточно или оно невозможно, то дети с высоким риском развития аллергических болезней должны получать гипоаллергенную смесь с доказанным защитным эффектом в течение первых 4 месяцев жизни, в то время как другим детям можно давать стандартную смесь [6]. Надо отметить, что исключительно грудное вскармливание также не исключает риска возможного развития аллергии к белкам коровьего молока на этапе введения прикорма [6, 22]. Напротив, в ряде исследований сообщается, что раннее введение коровьего молока в диету новорожденного ассоциируется со снижением риска развития аллергии на этот продукт. Однако большинство исследователей пришли к выводу, что как задержка, так и раннее введение прикорма могут увеличить риск формирования пищевой аллергии [6, 11, 18]. Таким образом, четких критериев риска формирования аллергии к молоку нет и, следовательно, успех ее профилактики и лечения во многом зависит от компетенции врача-аллерголога и информативности применяемых диагностических методов. Но соответствующие стандарты лабо-

раторной диагностики и требования к характеристикам аналитических методов в настоящий момент отсутствуют.

По данным разных авторов, IgE-опосредованная аллергия к белкам коровьего молока проходит с возрастом в 30–79% случаев, причем определение уровня специфических IgE в динамике может служить индикатором этого процесса [1, 2, 9, 10]. Сохраняющийся высокий уровень специфических IgE может свидетельствовать о высоком риске развития бронхиальной астмы, риноконъюнктивита и атопического дерматита [9, 12]. Некоторые авторы рассматривают в качестве возможного индикатора персистирующего течения аллергии уровень специфических IgE у детей на первом году жизни, в период клинической манифестации [1, 2, 21]. Подтверждением данного положения являются результаты проспективного исследования, согласно которому у 68% детей, аллергические проявления у которых сохранялись до 3 и более лет, уровень специфического IgE к коровьему молоку в возрасте до 1 года составлял более 3 кЕдА/л, в то время как у 70% детей, имевших на первом году жизни уровень специфического IgE менее 3 кЕдА/л, к трем годам сформировалась толерантность [8, 23]. Также опубликованы результаты исследования, проведенного Е.Е. Варламовым и соавт. в 2008 г., подтверждающие, что вероятность формирования пищевой толерантности зависит от исходного уровня специфических IgE к пищевым аллергенам, а не от скорости его снижения. Авторы предполагают, что повторное аллергообследование через год целесообразно выполнять только детям с уровнем специфических IgE менее 3 кЕ/л, остальным же — в более поздние сроки [1].

Таким образом, не вызывает сомнений, что пищевая аллергия к коровьему молоку и его компонентам может служить фактором, существенно влияющим на состояние здоровья ребенка при его взрослении. В течение последнего десятилетия был выполнен целый ряд научно-практических работ, посвященных изучению данной патологии с точки зрения клинической лабораторной диагностики. Однако на сегодняшний день отсутствуют общепринятые лабораторные алгоритмы диагностики и контроля эффективности лечения аллергии к коровьему молоку и его компонентам.

Цель исследования — повысить информативность результатов выявления специфических IgE к коровьему молоку у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста

Материалы и методы

Оценены результаты лабораторного обследования 187 детей в возрасте от 3 месяцев до 10 лет. Исследования выполнялись с 2012 г. по 2017 г. в соответствии с назначениями врача-аллерго-

га с целью диагностики пищевой аллергии. Определение уровней специфических IgE к коровьему молоку и бета-лактоглобулину проводили в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «ИММУЛАЙТ 2000» (DPC, США) с использованием системы реагентов: “3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit”, «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену коровьего молока/milk (fresh cow’s milk), f2», «набор реагентов для определения чувствительности к аллергену бета-лактоглобулина/beta-lactoglobulin (purified from bovine milk), f77». Внутрिलाбораторный контроль качества исследований проводился с использованием двухуровневого контроля “3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit Controls”. Рабочий диапазон системы реагентов “3gAllergy™ Specific IgE Universal Kit” – 0,1-100,0 МЕ/мл (WHO 2nd IRP 75/502). Максимальный коэффициент межсерийной вариации (прецизионности) составил 12%; оценка правильности не проводилась, поскольку данный тест не представлен в международных и Федеральной системах внешней оценки качества. Результаты исследования специфических антител оценивали по следующей стандартной классификации, указанной в инструкции к набору реагентов (табл. 1).

Статистический анализ проводили с использованием Statistica 10.0. Использовали U-критерий Манна–Уитни. Данные в таблицах

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКТИВНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

TABLE 1. CLASSIFICATION OF REACTIVITY ACCORDING TO THE RESULTS OF THE STUDY OF THE LEVEL OF SPECIFIC ANTIBODIES

| Результат исследования специфических антител, МЕ/мл Result of the study of specific antibodies, IU/ml | Уровень реактивности Reactivity level |
|--|---|
| < 0,10 | Отсутствует или неопределяемый Missing or undetectable |
| 0,10-0,34 | Очень низкий Very low |
| 0,35-0,69 | Низкий Low |
| 0,70-3,49 | Умеренный Moderate |
| 3,50-17,49 | Высокий High |
| 17,50-52,49 | Очень высокий Very high |
| 52,50-99,99 | |
| ≥ 100 | |

представлены в виде $M \pm SD$ (M – средняя арифметическая, SD – среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Определение концентрации специфических антител к коровьему молоку было выполнено в сыворотке крови 187 детей (81 девочка и 106 мальчиков). IgE-реактивность была выявлена у 52 детей (27%), в том числе у 18 девочек и 34 мальчиков. Таким образом, частота обнаружения специфических антител к коровьему молоку среди обследованных мальчиков (32%) была выше, чем у девочек (20%), что подтверждает существующее мнение, что мужской пол является фактором повышенного риска развития пищевой аллергии [6, 15].

Мы провели оценку частоты выявления высоких и низких концентраций специфических антител в сыворотке крови обследованных детей (табл. 2).

Обращает на себя внимание, что у 73% мальчиков уровень реактивности выявленных антител был низким или очень низким, в то время как аналогичные значения специфических IgE были обнаружены только у половины девочек. При этом почти у четверти обследованных девочек был выявлен умеренный/высокий уровень реактивности в отличие от мальчиков, среди которых умеренные/высокие уровни данного показателя обнаружены только у 14%. Таким образом, несмотря на то, что частота обнаружения специфических антител к коровьему молоку среди обследованных мальчиков была выше, чем у девочек, умеренный/высокий уровень реактивности выявлялся у мальчиков реже. Следовательно, принимая во внимание изложенную выше прогностическую значимость исходного уровня специфических IgE, можно предположить, что вероятность формирования пищевой толерантности у мальчиков выше, чем у девочек.

Согласно результатам исследования, проведенного Е.Е. Варламовым и соавт., среди детей с развившейся пищевой толерантностью и уровнем специфических IgE не выше 2-го класса достоверно чаще встречались дети старше 3 лет [1]. В нашем исследовании мы также выявили различия в возрасте детей с низким/очень низким и умеренным/высоким/очень высоким уровнем реактивности к аллергену коровьего молока, что согласуется с общепринятыми представлениями о формировании пищевой толерантности по мере взросления ребенка.

Как указано выше, в настоящее время обсуждается прогностическая значимость исходного уровня специфических антител к коровьему молоку, и, в частности, предложено использовать для этих целей диагностическое значение

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕННОГО УРОВНЯ РЕАКТИВНОСТИ

TABLE 2. DISTRIBUTION OF CHILDREN DEPENDING ON THE LEVEL OF REACTIVITY

| Уровень реактивности Reactivity level | Девочки Girls | | Мальчики Boys | |
|--|---|--|---|--|
| | Очень низкий/ низкий Very low/low | Умеренный/ высокий/ очень высокий Moderate/high/very high | Очень низкий/ низкий Very low/low | Умеренный/ высокий/ очень высокий Moderate/high/very high |
| Количество Amount | 9 | 9 | 25 | 9 |
| Возраст Age | 4,4±1,5 | 1,8±1,1 | 3,9±2,1 | 1,3±1,2 |

3МЕ/мл. Для этого значения нами была рассчитана расширенная неопределенность результата, которая составила $\pm 0,72$ МЕ/мл (коэффициент межсерийной вариации с коэффициентом охвата 2 без учета правильности) [5]. Таким образом, можно утверждать, что все значения, приближенные к диагностическому значению 3МЕ/мл, с вероятностью 95% не попадали в интервал 0,1-0,69 МЕ/мл, расцениваемый как «очень низкий/низкий уровень реактивности» в таблице 3. Кроме того, если врач-аллерголог использует диагностическое значение 3МЕ/мл в качестве критерия оценки выраженности пищевой аллергии, то пациенториентированную интерпретацию результатов определения специфических IgE целесообразно проводить с учетом расширенной неопределенности, которая в условиях нашей лаборатории формирует диапазон $3,00 \pm 0,72$ МЕ/мл.

В этой связи в качестве лабораторных случаев приводим результаты исследования уровня специфических антител к коровьему молоку у тех обследованных детей, кому они были выполнены в динамике (табл. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что в лабораторном случае № 4 исходно высокий уровень реактивности через год остался по-прежнему

высоким, не опускаясь ниже диагностического диапазона $3,00 \pm 0,72$ МЕ/мл, а в лабораторном случае № 2 низкий уровень реактивности при исследовании через год после первичного обращения не изменился в течение и последующего года наблюдения, что не противоречит рекомендации проводить повторное исследование уровня специфических антител при исходном уровне до 3 МЕ/мл – через год, а при уровне выше 3 МЕ/мл – в более поздние сроки. Тем не менее указанная рекомендация не умоляет клиническую значимость оценки динамики уровня специфических антител как критерия эффективности проводимой терапии. В этой связи представляется важным, что во всех четырех случаях выявленное снижение концентрации специфических антител было достоверным, поскольку результат повторного (через год) определения выходил за пределы промежуточной воспроизводимости для анализируемого диапазона, рассчитанного нами как $2,77SD$.

Таким образом, приведенные данные и лабораторные примеры демонстрируют, что прецизионность использованного нами метода определения концентрации специфических IgE позволяет применять его при разных подходах к прогнози-

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ДИНАМИКЕ

TABLE 3. RESULTS OF THE STUDY OF THE LEVEL OF SPECIFIC ANTIBODIES TO COW'S MILK, OBTAINED IN THE DYNAMICS

| Случаи Cases | Возраст пациента при первичном исследовании The patient's age at the initial examination | Концентрация специфических IgE, МЕ/мл (уровень реактивности) Concentration of specific IgE, IU/ml (level of reactivity) | | |
|-----------------|---|--|-----------------------------------|---|
| | | Исходный уровень Baseline | В динамике через год In a year | В динамике через два года In dynamics in two years |
| 1 | 9 мес. 9 months | 1,22 (умеренный) 1.22 (moderate) | 0,58 (низкий) 0.58 (low) | – |
| 2 | 1 год 11 мес. 1 year 11 months | 1,37 (умеренный) 1.37 (moderate) | 0,59 (низкий) 0.59 (low) | 0,57 (низкий) 0.57 (low) |
| 3 | 1 год 2 мес. 1 year 2 months | 1,62 (умеренный) 1.62 (moderate) | 0,34 (низкий) 0.34 (low) | – |
| 4 | 9 мес. 9 months | 7,49 (высокий) 7.49 (high) | 4,89 (высокий) 4.89 (high) | – |

рованию течения пищевой аллергии: как ориентированном на критическое диагностическое значение 3МЕ/л, так и учитывающем степень снижения уровня антител.

У 11 из 187 обследованных детей, помимо исследования уровня специфических антител к коровьему молоку, были определены концентрации специфических IgE к бета-лактоглобулину (табл. 4).

Обращает на себя внимание, что при обследовании мальчиков в четырех из шести случаев уровень реактивности к бета-лактоглобулину был выше, чем к цельному коровьему молоку. Таким образом, изолированное исследование антител к цельному коровьему молоку в этих случаях обладает меньшей диагностической информативностью по сравнению с совместным выявлением антител к молоку и его компоненту. Данное на-

ТАБЛИЦА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ И БЕТА-ЛАКТОАЛЬБУМИНУ

TABLE 4. RESULTS OF THE STUDY OF THE LEVEL OF SPECIFIC IgE TO FRESH COW'S MILK AND BETA-LACTOGLOBULINUM

| Пол Sex | Случай № Case No. | Возраст Age | Коровье молоко Fresh cow's milk | | Бета-лактоглобулин Beta-lactoglobulinum | |
|------------------|----------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|
| | | | Уровень спец. IgE, МЕ/мл Level of special IgE, IU/ml | Уровень реактивности Reactivity level | Уровень спец. IgE, МЕ/мл Level of special IgE, IU/ml | Уровень реактивности Reactivity level |
| Мальчики Boys | 1 | 9 мес. 9 months | 1,22 | умеренный/ высокий moderate/ high | 2,02 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| | 2 | 3 года 6 мес. 3 years 6 months | 0,21 | низкий low | 0,55 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| | 3 | 2 года 6 мес. 2 years 6 months | 0,25 | низкий low | 0,32 | низкий low |
| | 4 | 3 года 1 мес. 3 years 1 months | 0,26 | низкий low | 0,76 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| | 5 | 1 год 1 year | 0,11 | низкий low | 0,53 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| | 6 | 1 год 8 мес. 1 years 8 months | 0,12 | низкий low | 0,85 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| Девочки Girls | 1 | 9 мес. 9 months | 1,22 | умеренный/ высокий moderate/ high | 2,02 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| | 2 | 1 год 6 мес. 1 years 6 months | 41,80 | очень высокий very high | 1,09 | умеренный/ высокий moderate/ high |
| | 3 | 7 мес. 7 months | 16,10 | очень высокий very high | 17,20 | очень высокий very high |
| | 4 | 5 мес. 5 months | 5,15 | очень высокий very high | 24,30 | очень высокий very high |
| | 5 | 5 мес. 5 months | 11,30 | очень высокий very high | 35,10 | очень высокий very high |

блюдение подтверждает изложенные выше теоретические представления о возможных отличиях в силе IgE-ответа к различным компонентам молока [7, 8]. Учитывая современные представления о связи исходного уровня специфических IgE к коровьему молоку и вероятности формирования пищевой толерантности, выявленный факт может быть клинически значимым и требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Иммунохемилюминесцентный метод исследования уровня специфических IgE к коровьему молоку на анализаторе «ИММУЛАЙТ 2000/ХРi» информативен при разных подходах к прогнозированию и оценке эффективности лечения пищевой аллергии: как ориентированном на кри-

тическое диагностическое значение ЗМЕ/л, так и учитывающем степень снижения уровня антител.

2. Пациенториентированную интерпретацию результатов определения специфических IgE целесообразно проводить с учетом расширенной неопределенности, если клиническое решение принимается на основании критического значения, и предела промежуточной воспроизводимости, если оценивается динамика.

3. Уровень специфических IgE к бета-лактоглобулину может быть выше, чем к цельному коровьему молоку, что необходимо учитывать при проведении скринингового исследования.

4. Целесообразно проведение развернутого исследования специфических IgE к коровьему молоку и его компонентам в сыворотке крови детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста.

Список литературы / References

1. 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. С. 88-93. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. Prognostic indicators of the development of food tolerance in children with food allergy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2008, no. 6, pp. 88-93. (In Russ.)]
2. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А., Левина Ю.Г. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения // Вопросы современной педиатрии, 2012. Т. 11, № 3. С. 65-69. [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Torshkhoyeva R.M., Alekseeva A.A., Levina J.G. Treatment with amino-acid-based formula of children with alimentary allergy to cow milk proteins. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2012, Vol. 11, no. 3, pp. 65-69. (In Russ.)]
3. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В. Пищевая аллергия и повышенная чувствительность к соевым белкам // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7. С. 15-20. [Gervazieva V.B., Sveranovskaya V.V. Alimentary allergy and hypersensitivity to soya bean proteins. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, pp. 15-20. (In Russ.)]
4. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Диетотерапия при непереносимости белков коровьего молока у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии, 2005. Т. 4. № 1. С. 67-70. [Zakharova I.N., Korovina N.A., Malova N.E. Diet therapy in cow milk protein intolerance in infants. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2005, Vol. 4, no. 1, pp. 67-70. (In Russ.)]
5. Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., Бардышева Н.А., Зыбина Н.Н., Калинина Н.М. От теории к практике. Роль контроля качества аналитического этапа исследований в повышении клинической информативности лабораторных тестов // Клиническая лабораторная диагностика, 2016. № 3. С. 188-192. [Kovyazina N.A., Alkhutova N.A., Bardisheva N.A., Zibina N.N., Kalinina N.M. From theory to practice. The role of quality control of analytical stage of studies in increasing clinical informativeness of laboratory testes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2016, no. 3, pp. 188-192. (In Russ.)]
6. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией // Вопросы современной педиатрии, 2015. Т. 14, № 1. С. 70-77. [Novik G.A. Strategy for tolerance in children with food allergies. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2015, Vol. 14, no. 1, pp. 70-77. (In Russ.)]
7. Просеков А.Ю., Курбанова М.Г. Анализ состава и свойств белков молока с целью использования в различных отраслях пищевой промышленности // Техника и технология пищевых производств, 2009. № 4. С. 68-71. [Prosekov A.Yu., Kurbanova M.G. Analysis of the composition and properties of milk proteins in order to use in various food industries. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*, 2009, no. 4, pp. 68-71. (In Russ.)]
8. Федотова М.М., Огородова Л.М., Федорова О.С., Евдокимова Т.А. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока // Бюллетень сибирской медицины, 2011. № 6. С. 86-92. [Fedotova M.M., Ogorodova L.M., Fyodorova O.S., Evdokimova T.A. Molecular and epidemiological basis of cow's milk allergy. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2011, no. 6, pp. 86-92. (In Russ.)]
9. de Greef E., Hauser B., Devreker T., Veerman-Wauters G., Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World. J. Pediatr.*, 2012, Vol. 8, no. 1, pp. 19-24.
10. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H., Restani P., Beyer K., Troncone R., Martelli A., Terracciano L., Bahna S., Rance F., Ebisawa M., Heine R., Assad A., Sampson H., Verduci E., Bouygue G.R., Baena-Cagnani C., Canonica W., Lockey R. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, Vol. 21, Suppl. 21, pp. 1-125.

11. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 2008, no. 121, pp. 183-191.
12. Hopper J.L., Jenkins M.A., Carlin J.B., Giles G.G. Increase in the self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the last generation: a matched parent-offspring study. *Aust. J. Public Health*, 1995, Vol. 19, pp. 120-124.
13. Host A., Husby S., Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr. Scand.*, 1988, Vol. 77, no. 5, pp. 663-670.
14. Illi S., Muttius E., Lau S., Nickel R., Gruber Ch., Niggeman B., Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and association with asthma. *J. Allergol. Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 113, pp. 925-938.
15. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, pp. 1187-1197.
16. Monaci L., Tregoeat V., van Hengel A.J., Anklam E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *Eur. Food Research Tech.*, 2006, Vol. 223, no. 2, pp. 149-179.
17. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., du Toit G., Eigenmann P. A., Grimshaw K.E.C., Hoest A., Lack G., O'Mahony L., Papadopoulos N.G., Panesar S., Prescott S., Roberts G., de Silva D., Venter C., Verhasselt V., Akdis A.C., Sheikh A. On behalf of EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 2014, Vol. 69, pp. 590-601.
18. Prescott S.L., Smith P., Tang M.L.K., Palmer D.J., Sinn J., Huntley S.J., Comack B., Heime R., Gibson R., Makrides M. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2008, Vol. 19, pp. 375-380.
19. Roberts G., Patel N., Levi-Schaffer F., Habibi P., Lack G. Food allergy as a risk-factor of life-threatening asthma in childhood a case-controlled study. *J. Allergol. Clin. Immunol.*, 2003, Vol. 112, pp. 168-17.
20. Roehr C.C., Edenharter G., Reimann S., Ehlers I., Worm M., Zuberbier T. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, Vol. 34, pp. 1534-1541.
21. Saarinen K.M., Juntunen-Backman K., Jarvenpaa A.L., Kuitunen P., Lope L., Renlund M., Siivola M., Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, Vol. 104, no. 2, Pt 1, pp. 457-461.
22. Saarinen K., Pelkonen A., Mäkelä M., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 116, no. 4, pp. 869-875.
23. Sicherer S.H., Sampson H.A. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin. Exp. Allergy*, 1999, Vol. 29, no. 4, pp. 507-512.
24. Tarini B.A., Carroll A.E., Sox C.M., Christakis D.A. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2006, Vol. 160, pp. 502-507.
25. Vanto T., Helppilä S., Juntunen-Backman K., Kalimo K., Klemola T., Korpela R., Koskinen P. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J. Pediatr.*, 2004, Vol. 144, no. 2, pp. 218-222.
26. Wal J.M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2002, Vol. 89, no. 1, pp. 3-10.
27. Woodcock A., Lowe L.A., Murray C.S., Simpson B.M., Pipis S.D., Kissen P. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 170, pp. 433-439.

Авторы:

Ковязина Н.А. — к.м.н., заведующая лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Алхутова Н.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Жижина О.Л. — к.м.н., врач эндокринологического отделения СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kovyazina N.A., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Serology Studies and Allergodiagnosics, Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Alkhutova N.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Serology Studies and Allergodiagnosics, Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Zhizhina O.L., PhD (Medicine), Physician, Clinical Endocrinology Department, St. Elisabeth Municipal Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 26.10.2018

Отправлена на доработку 29.10.2018

Принята к печати 08.11.2018

Received 26.10.2018

Revision received 29.10.2018

Accepted 08.11.2018
