

Г.А. Новик¹, Е.Г. Халева¹, М.В. Жданова¹, Н.В. Бычкова²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока

446

Обоснование. Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) выявляется у 2–3% детей первого года жизни. Переход на высокогидролизную смесь не всегда устраняет симптомы АБКМ (5%). **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность длительного использования аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока и выявить предикторы успешного перевода детей с аминокислотной смеси на высокогидролизную. **Методы.** В открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование продолжительностью 365 дней были включены 43 ребенка с аллергией к белкам коровьего молока в возрасте от 3 до 12 мес. АБКМ верифицировалась согласно международным (DRAGMA, 2010) и российским клиническим рекомендациям. После включения пациента в исследование ребенку назначалась высокогидролизная смесь на 4 нед с оценкой эффекта элиминации: в случае отсутствия эффекта ребенку с диагностической целью назначалась аминокислотная смесь на 2 нед, и при получении эффекта он продолжал получать ее не менее 6 мес. Диета считалась эффективной, если на фоне применения смеси было отмечено исчезновение клинических проявлений АБКМ. **Результаты.** У детей, получающих аминокислотную смесь, отмечались более высокие прибавки в показателях массы и роста в течение первых 6 мес по сравнению с детьми, получающими высокогидролизную смесь, но без последующих различий через 1 год наблюдения. Через 4 нед применения аминокислотной смеси были отмечены снижение индекса SCORAD с 46,84 (SD 4,164) до 2,52 (SD 2,204) ($p=0,005$) и исчезновение гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока с 3-го по 14-й день. Через 4 нед элиминационной диеты у 100% детей отмечалась нормализация ранее повышенного кальпротектина в кале ($p<0,05$), а через 6 мес у 60% детей — нормализация индекса активации базофилов. Через 6 мес 38,7% детей, получающих аминокислотную смесь, удалось ввести высокогидролизную смесь, через 9 мес — еще 12,9% детей, а через 12 — еще 25,8%. **Заключение.** Использование аминокислотной смеси у детей с АБКМ является эффективным и безопасным методом диетотерапии, не удлиняющим период элиминации, необходимым для формирования толерантности к белкам коровьего молока, оказывающим положительное влияние на физическое развитие ребенка. Нормализация ответа в тесте специфической активации базофилов с аллергеном молока может рассматриваться как предиктор успешного перевода детей с аллергией к белкам коровьего молока с аминокислотной смеси на высокогидролизную.

Ключевые слова: аминокислотная смесь, аллергия к белкам коровьего молока, тест активации базофилов, кальпротектин.

(Для цитирования: Новик Г.А., Халева Е.Г., Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока. *Вестник РАМН.* 2016;71(6):446–457. doi: 10.15690/vramn757)

Обоснование

Белок коровьего молока (БКМ) — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста [1]. По данным Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, пик заболеваемости аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [2].

Согласно международным и федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с АБКМ, в настоящее время не существует единого общепризнанного диагностического теста, на основании которого может быть выставлен диагноз [2–4]. Именно поэтому диагноз устанавливается на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результа-

тов специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами, а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты и их появления вновь после диагностического введения продукта. Согласно современным рекомендациям, с целью создания адекватного рациона питания детям раннего возраста с АБКМ при недостатке или отсутствии грудного молока должны использоваться смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [1–3]. К сожалению, и переход к высокогидролизной смеси не всегда приводит к исчезновению симптомов аллергии к белкам коровьего молока, так как даже на нее возможно развитие аллергической реакции. Считается, что процент детей с АБКМ, у которых нет клинического улучшения на фоне приема высокогидролизной смеси, относительно низкий (5%).

Аминокислотные смеси используются клиницистами, поскольку они считают, что клинический эффект от них виден быстрее, чем на высокогидролизные смеси, вероятность рецидива аллергии к белкам коровьего молока ниже и удовлетворенность терапией у пациентов выше [5, 6]. Существуют абсолютные показания к назначению аминокислотной смеси в качестве первой линии: анафилактические реакции на белок коровьего молока, поражения желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и синдром Хейнера [7, 8].

Хорошо известны роль и место IgE-зависимых реакций в формировании АБКМ, но острые реакции гиперчувствительности могут быть связаны не только с увеличением IgE, но и с повышением уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов (IgLC) [9, 10]. Другим направлением в изучении гастроинтестинальных проявлений АБКМ является определение кальпротектина в кале в динамике на фоне элиминационной диеты. Кальпротектин — это цитозольный белок, который относится к белкам S100 и обладает иммуномодуляторным, антимикробным, антипролиферативным и противоопухолевым действием. Определение количества кальпротектина в кале является чувствительным и неинвазивным маркером, который определяет активное воспаление в гастроинтестинальном тракте у детей [11–13]. Отсутствие клинических проявлений заболевания, непосредственно связанных с приемом продукта, наличие не-IgE-зависимых механизмов формирования заболевания, затрудняющих лабораторное подтверждение сенсибилизации, — все это создает проблемы адекватной и своевременной диагностики и лечения аллергических поражений пищеварительного тракта.

Идет активный поиск новых лабораторных методов диагностики, среди которых наиболее перспективны-

ми являются клеточные функциональные тесты *in vitro*. Главная идея использования функциональных клеточных тестов состоит в возможности моделирования *in vitro* контакта предполагаемого аллергена с базофилами периферической крови пациента с последующим выявлением наличия сенсибилизации к этому аллергену. Тест активации базофилов с оценкой методом проточной цитометрии в настоящее время является наиболее стандартизованным, чувствительным и специфичным среди всех функциональных клеточных тестов [14].

«Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии является двойная слепая плацебоконтролируемая проба, которая используется чаще в научных исследованиях и в нашей стране не разрешена для клинической практики [1]. Поэтому вопросы диагностики пищевой аллергии остаются актуальными. Учитывая это, возникает необходимость введения в практику новых диагностических тестов, позволяющих выявлять детей, у которых пищевая аллергия проявляется в виде IgE-зависимых и/или не-IgE-зависимых реакций.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность длительного использования аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока и выявить предикторы успешного перевода детей с аминокислотной смеси на высокогидролизную.

Методы

Дизайн исследования

Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование продолжительностью 365 дней в группах детей, получающих аминокислотную или высокогидролизную смесь (рис. 1).

G.A. Novik¹, E.G. Khaleva¹, M.V. Zdanova¹, N.V. Bychkova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

Evaluation of Efficacy and Safety of Longterm Feeding with Amino Acid-Based Formula in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: Results of the Open-Label Prospective Controlled Post-Registration Trial

Background: The cow's milk allergy (CMA) prevalence is 2–3% in children under one year. Approximately in 5% of cases transferring to extensively hydrolysed formula (eHF) doesn't lead to disappearance of CMA symptoms. **Aims:** Evaluation of efficacy and safety of amino-acid formula (AAF) longterm feeding in children under one year and development of predictors of successful transfer from AAF to eHF. **Materials and methods:** In open-label prospective post-registration trial duration of 365 days were included 43 children aged from 3 to 12 months with CMA. CMA was based on Russian and international guidelines. When a patient was included in the trial, child received eHF for 4 weeks with the evaluation of the effect of elimination diet (ED): in case of absence of effect, for diagnostic purposes child feed with AAF for 2 weeks and upon receiving the effect, child continued to receive it for at least 6 months. Diet was considered effective if there were observed disappearance of clinical manifestations of CMA during of formula using. **Results:** Children fed with AAF gain weight and increased height statistically higher during the first 6 months, compared with children receiving eHF, but without subsequent difference in a year. After 4 weeks' of AAF feeding, there was a significant decrease in SCORAD index from 46.84 (SD 4.164) to 2.52 (SD 2.204) ($p=0.005$); disappearance of gastrointestinal manifestations of CMA from 3 to 14 day. After 4 weeks, the 100% normalization of previously elevated faecal calprotectin ($p<0.05$) was observed; and after 6 months. ED, in 60% of children normalization of the index of activation of basophils with milk was observed. 38.7% of children were transferred to eHF in 6 months, 12.9% and 25.8% in 9 and 12 months respectively. **Conclusions:** Use of AAF for children with CMA is an effective and safe treatment without lengthening the period of elimination, which is necessary for the formation of tolerance to cow's milk protein and has a positive impact on weight and height. Normalization of specific activation of basophils with milk could be considered as a predictor of successful transfer from AAF to eHF in children with CMA.

Key words: amino-acid based formula, cow's milk protein allergy, basophil activation test, faecal calprotectin.

(For citation: Novik G.A., Khaleva E.G., Zdanova M.V., Bychkova N.V. Evaluation of Efficacy and Safety of Longterm Feeding with Amino Acid-Based Formula in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: Results of the Open-Label Prospective Controlled Post-Registration Trial. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):446–457. doi: 10.15690/vramn757)



Рис. 1. Участники исследования первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока

Примечание. АБКМ — аллергия к белкам коровьего молока, АК — аминокислотная смесь, ВСГ — высокогидролизная смесь.

Все пациенты наблюдались амбулаторно в течение 9 визитов. После включения пациента в исследование проводилось первое лабораторное тестирование, и ребенку назначалась высокогидролизная смесь на 4 нед с оценкой эффекта элиминации. В случае отсутствия результата ребенку с диагностической целью назначалась аминокислотная смесь на 2 нед, и при получении эффекта он продолжал получать ее не менее 6 мес. Если ребенок получал антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероиды, то проведение лабораторных тестов откладывалось на 2 нед. Спустя 6 мес наблюдения по результатам второго лабораторного исследования решался вопрос коррекции диеты: детей, ранее получавших аминокислотную смесь, переводили на высокогидролизную, детей, получавших высокогидролизную смесь, — на гипоаллергенную. Аналогичная попытка перевода выполнена через 9 и 12 мес.

Критерии соответствия

Критерии включения пациента в исследование:

- 1) полученное от родителей (опекунов) пациента согласие на участие в исследовании;
- 2) дети обоих полов в возрасте 0–12 мес включительно;
- 3) пациенты с ранее или впервые установленным диагнозом атопического дерматита и подтвержденной АБКМ (анамнез, элиминационно-провокационный тест, положительный прик-тест и/или лабораторный тест, подтверждающий АБКМ);
- 4) тяжелые симптомы (индекс SCORAD >40 баллов) атопического дерматита, связанные с АБКМ, и/или наличие гастроинтестинальных проявлений АБКМ;
- 5) желание и возможность родителей/опекунов строго следовать плану визитов и другим требованиям протокола;
- 6) возможность проводить лечение пациента в амбулаторных условиях.

Критерии исключения пациента из исследования:

- 1) значимые, по мнению врача-исследователя, сопутствующие заболевания/состояния, которые делают сложным/невозможным участие пациента в исследовании или делают сложной интерпретацию клинических данных, полученных на любом этапе исследования;

- тяжелые инфекционные и паразитарные заболевания;
 - признаки или симптомы тяжелого или неконтролируемого почечного, печеночного, гематологического, гастроинтестинального, эндокринного, легочного, сердечного, неврологического или центрального заболевания;
 - подозрение на первичный иммунодефицит;
 - злокачественные новообразования на момент исследования;
- 2) использование системных глюкокортикостероидов в течение 4 нед до включения в исследование и на протяжении всего периода исследования;
 - 3) участие в клинических исследованиях или применении препарата, проходящего стадию изучения, в течение 6 мес до Визита 1 и на протяжении всего периода исследования;
 - 4) наличие легкого и среднетяжелого атопического дерматита (индекс SCORAD <40 баллов);
 - 5) применение пробиотических препаратов или бактериофагов;
 - 6) наличие отношений с исследовательским центром (пациент/его родители, опекуны являются прямым родственником исследователей, координатора исследования или служащего, нанятого исследователем);
 - 7) невыполнение пациентом требований программы исследования в ходе лечебного периода;
 - 8) отказ от участия в исследовании;
 - 9) жизнеугрожающие нежелательные явления (необязательно связанные с изучаемыми режимами терапии).

Условия проведения

Дети были обследованы на кафедре педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, Российская Федерация, далее СПбГПМУ). Лабораторное обследование проведено в лаборатории ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2014 г. до мая 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

На этапе включения ребенка в исследование проведено диагностическое введение обычной смеси на основе коровьего молока, далее в 6, 9, 12 мес — диагностическое введение высокогидролизной (детям, получающим аминокислотную смесь) и гипоаллергенной смеси (детям, получающим высокогидролизную смесь). Согласно федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока диагностическое введение смеси начинали с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после введения зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа до 2 сут при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечалось, продукт вводили в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов [3]. Помимо

визитов осуществлялась телефонная связь с родителями/опекунами с целью регистрации отсроченных реакций (экзема, респираторные проявления, гастроинтестинальные симптомы).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Диета считалась эффективной, если на фоне применения аминокислотной смеси было отмечено снижение интенсивности кожных симптомов, оцениваемых по индексу SCORAD, а также снижение потребности в наружной противовоспалительной терапии и пероральных антигистаминных препаратах, а у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ наблюдалось их исчезновение.

Диета считалась безопасной, если не выявлялись никакие побочные эффекты при вскармливании аминокислотной смесью.

Дополнительные исходы исследования

Для совершенствования иммунологической диагностики сенсibilизации к белку коровьего молока были изучены следующие показатели: sIgE к молоку, оценка активации базофилов с аллергеном коровьего молока *in vitro*, относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE, плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов, а для динамической оценки гастроинтестинальных проявлений — кальпротектин в кале. Изучена возможность использования результатов теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока в качестве предиктора успешности перевода детей с АБКМ с аминокислотной смеси на высокогидролизную. В конце исследования родители заполняли опросник об эффективности и безопасности применения смеси Neocate LCP (Нутриция, Великобритания).

Анализ в подгруппах

После включения пациента в исследование ребенку назначалась высокогидролизная смесь на 4 нед с оценкой эффекта элиминации: в случае отсутствия ответа ребенку с диагностической целью вводили аминокислотную смесь на 2 нед и при получении результата оставляли ее в рационе на протяжении не менее 6 мес.

Методы регистрации результатов

Клинические показатели

Диагноз АБКМ верифицировался согласно международным (DRAGMA, 2010) и российским клиническим рекомендациям [1–3]. В динамике оценивались показатели роста и веса, а также кожный индекс SCORAD. Эффективность аминокислотной смеси оценивалась на основе наличия/отсутствия клинических проявлений АБКМ, снижения потребности в наружной противовоспалительной терапии и пероральных антигистаминных препаратах, а ее безопасность — по отсутствию побочных эффектов.

Лабораторные методы обследования

1. Определение уровня общего и специфического IgE к молоку методом иммуноферментного анализа с использованием иммунологического анализатора Immulite (США).
2. Выявление спонтанной и индуцированной аллергеном коровьего молока активации базофилов методом проточной цитометрии (Cytomics FC500, Beckman-Coulter, США) с использованием коммерческого набора Allergenicity kit (Beckman-Coulter, США).

3. Алгоритм исследования активации базофилов *in vitro* включает 3 последовательных этапа: негативный контроль (исследование спонтанной активации базофилов), позитивный контроль (исследование индуцированной активации базофилов, стимулированной анти-IgE-антителами) и тестирование (исследование индуцированной активации базофилов, стимулированной аллергеном коровьего молока). Для определения степени активации базофилов был введен индекс активации — отношение индуцированной активации базофилов с аллергеном к спонтанной активации с буферным раствором. При индексе активации >1,05 отмечали наличие индуцированной активации базофилов на аллерген коровьего молока.
4. Определение IgE на базофилах периферической крови методом проточной цитометрии (Cytomics FC500, Beckman-Coulter, США): относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE, плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов.
5. Определение дегрануляции тучных клеток крысы (J. Schwartz и соавт., 1965, в модификации Л.М. Ишимовой и Л.И. Зеличенко, 1991): определение *in vitro* доли (в %) подвергшихся дегрануляции тучных клеток перитонеальной жидкости у крыс после добавления к ней сыворотки крови обследуемого человека и испытываемого аллергена. Положительным считается результат больше 10% без деструкции в контроле (0–3%).
6. Определение скрытой крови в кале методом хроматографии.
7. Определение кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа.

Кожные пробы

Кожные прик-тесты с использованием наборов для диагностики Sevarpharma A.S. (Чешская Республика).

Провокационные пробы

Диагностическое введение продукта.

Этическая экспертиза

Обследование пациентов соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008). Все родители/опекуны подписали письменное информированное согласие. Протокол исследования был утвержден на этическом комитете в СПбГПМУ.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Для статистического анализа полученных данных использовали статистический пакет SPSS v. 19 (IBM, США, 2010). Оценка изучаемых иммунологических показателей была произведена с помощью критерия таблиц сопряженности для дихотомических переменных с применением теста Дункана. С целью определения различий между частотами двух дихотомических переменных использовался биномиальный тест, а для определения значимости этих различий — непараметрический критерий χ^2 . Для оценки более чем двух зависимых выборок для дихотомических переменных был использован тест Q Кохрана. Критический уровень значимости был принят за 5% (0,05).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 43 ребенка с тяжелым атопическим дерматитом (индекс SCORAD >40%) и/или гастроинтестинальными проявлениями, связанными с аллергией к белкам коровьего молока. Мальчики составили 37% обследуемых, девочки — 63%; детей в возрасте 4–6 мес было 39%, в возрасте 7–12 мес — 61%. Масса тела детей до начала исследования составляла в среднем 8,3 кг (SD 1,2), рост — 67,81 см (SD 3,8). Исследование закончили все 43 ребенка.

Все дети, включенные в исследование, имели нормальные массо-ростовые показатели при рождении: масса тела — 3350,65 (SD 248,90) г, длина 51,2 (SD 1,16) см. Продолжительность грудного вскармливания составила 2,4 (SD 1,93) мес, при этом только 5 детей получали молоко матери более 4 мес.

В качестве терапии до начала исследования наиболее часто дети получали антигистаминные препараты (64%), топические глюкокортикостероиды I–II класса (слабой и средней силы по классификации Miller & Munro, 1980 с дополнениями) (76%), цинксодержащие топические средства (35%).

У всех детей был отягощен семейный анамнез: близкие родственники (родители, братья или сестры) страдали аллергическими болезнями (пищевая или лекарственная аллергия, рецидивирующая крапивница, поллиноз, бронхиальная астма). Аллергопатология у одного из родителей имела место в 65% случаев, у обоих родителей — в 13%, в 22% — у старших братьев или сестер.

Все дети, включенные в исследование, были доношенными. Беременность с угрозой прерывания протекала у 42% женщин, роды путем кесарева сечения были у 13% матерей.

Прикормы в соответствии с возрастом получали 7 (16,3%) детей. В качестве сопутствующей патологии у наблюдаемых детей выявлены проявления рахита I степени (19,5%), перинатальная патология центральной нервной системы (12%). У 18 (41,9%) детей были гастроинтестинальные симптомы аллергии к белкам коровьего молока в виде детских колик, рвоты (срыгивания), диареи, запоров, гемоколита, слизи в стуле.

Основные результаты исследования

Через 4 нед исследования дети были распределены следующим образом: в 1-ю группу вошел 31 (72,1%) ребенок, получающий аминокислотную смесь, во 2-ю — 12

(27,9%) детей, получающих высокогидролизную смесь (рис. 2). Средняя масса детей, вошедших в 1-ю группу, составляла 8,0 кг (SD 1,3), средний рост — 69,1 см (SD 3,9), возраст — 7,3 мес (SD 2,2), из них мальчиков было 61,3%, девочек — 39,7%. Во 2-й группе мальчиков было 33,3%, девочек — 66,7%; средняя масса тела детей составляла 9,3 кг (SD 0,9), рост — 70,8 см (SD 3,1), возраст — 8,4 мес (SD 1,1).

У детей, получающих аминокислотную смесь, исходная масса тела была достоверно меньше ($p=0,001$), но в течение первых 6 мес темповые прибавки были выше, чем в группе детей, получающих высокогидролизную смесь. Через 1 год от начала использования аминокислотной смеси масса тела детей достоверно не отличалась от группы детей, получающих высокогидролизную смесь (рис. 3). Аналогично массе тела показатели длины тела пациентов имели такую же динамику (рис. 4).

На фоне диетотерапии отмечалось купирование кожных симптомов атопического дерматита: индекс SCORAD достоверно снизился в обеих группах (рис. 5А). Индекс SCORAD в группе детей, получающих аминокислотную смесь, снизился с 46,84 (SD 4,164) до 2,52 (SD 2,204), а у детей, получающих высокогидролизную смесь, — с 47,8 (SD 4,264) до 3,3 (SD 2,669) (рис. 5Б).

Одним из показателей эффективности аминокислотной смеси явилась оценка потребности в медикаментозной терапии. Отмечено, что на фоне диетотерапии достоверно снизилась потребность в наружной терапии топическими глюкокортикостероидами (ТКС)/топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК) — на 80% через 4 нед и более чем на 92% через 6 мес, цинксодержащими топическими средствами — на 96%, потребления современных антигистаминных препаратов — до 5%. Современная тактика использования ТКС заключается в использовании так называемой проактивной терапии: после достижения необходимого эффекта использовать ТКС сначала 3, а затем 2 раза/нед с последующей отменой и/или переходом на ТИК [15]. Через 6 мес все дети в качестве наружной терапии получали увлажняющие средства лечебной косметики и лишь 6% детей нуждались в курсах проактивной терапии ТКС/ТИК. Достоверных статистических различий в потребности медикаментозной терапии между группами детей, получающих аминокислотную или высокогидролизную смесь, не получено.

У всех детей с гастроинтестинальными симптомами отмечено исчезновение детских колик, рвоты (срыгивания), гемоколита на 3–4-й день применения аминокислотной смеси, а в среднем через 2 нед — отсутствие слизи в стуле и его нормализация (рис. 6).



Рис. 2. Дизайн исследования

Примечание. Для детей до 1 года — Neocate LCP, после 1 года — Neocate Advance.

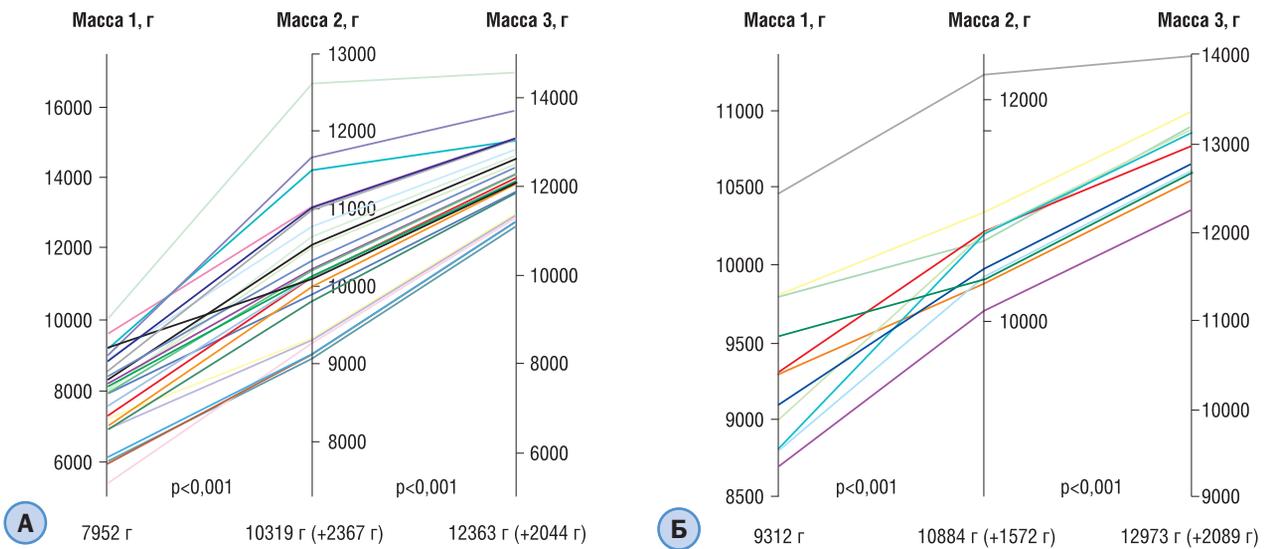


Рис. 3. Динамика массы тела у детей обеих групп в начале исследования, через 6 и 12 мес (масса 1–3)

Примечание. А — дети, получающие аминокислотную смесь, Б — дети, получающие высокогидролизную смесь.

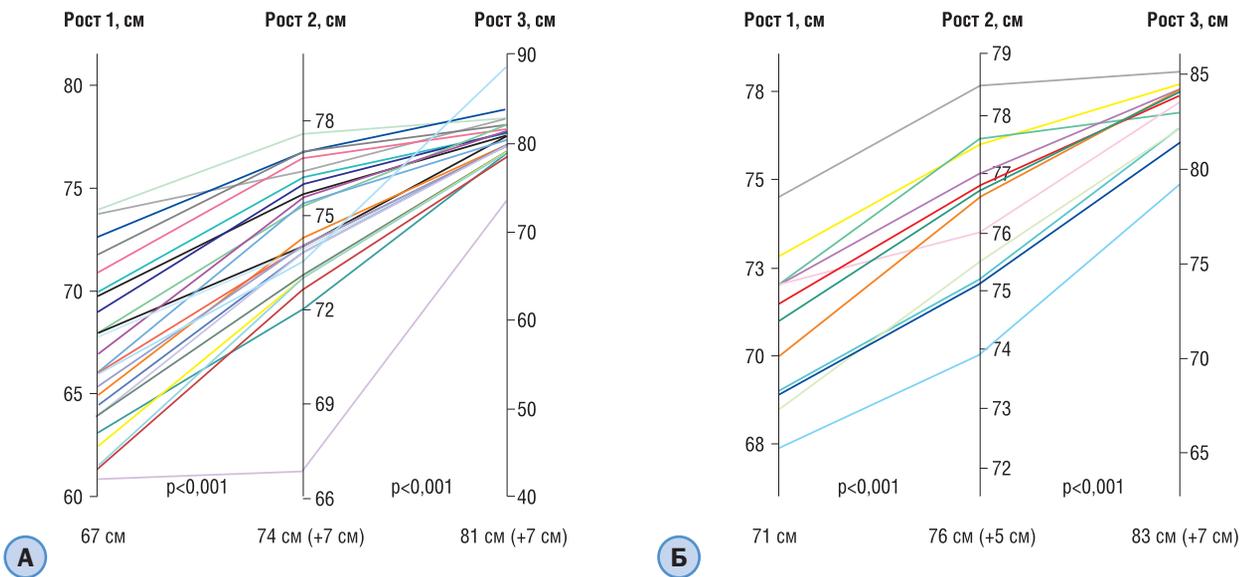


Рис. 4. Динамика показателей длины тела у детей обеих групп в начале исследования, через 6 и 12 мес (рост 1–3)

Примечание. А — дети, получающие аминокислотную смесь, Б — дети, получающие высокогидролизную смесь.

451

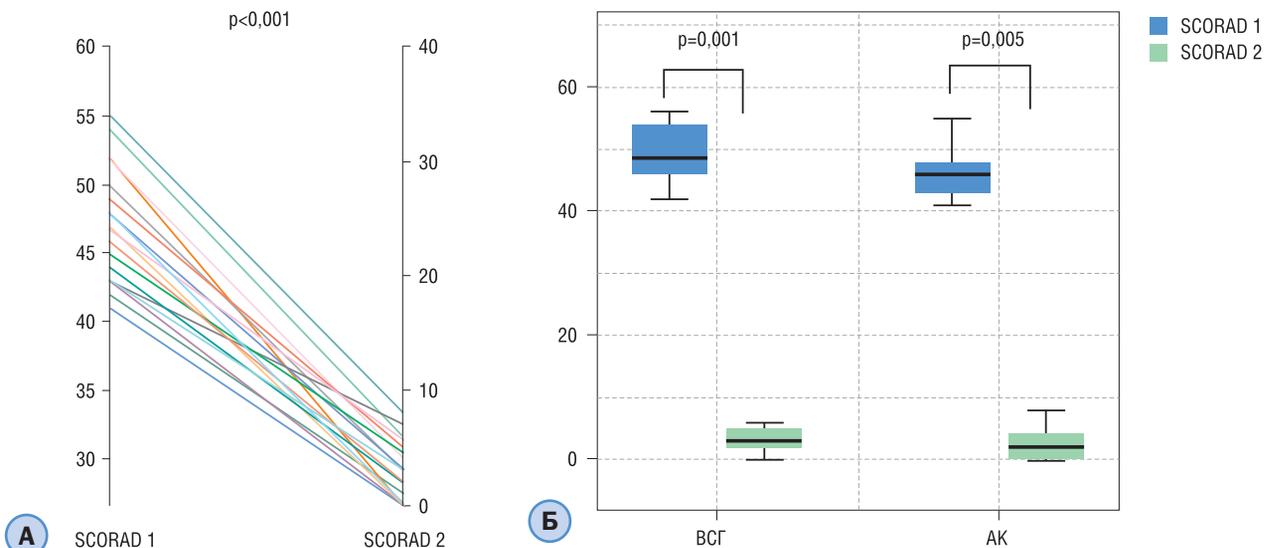


Рис. 5. Динамика тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD на фоне 4-недельной диетотерапии обеими смесями: А — индивидуальная динамика, Б — в начале исследования и через 4 нед

Примечание. АК — аминокислотная смесь, ВСГ — высокогидролизная смесь.

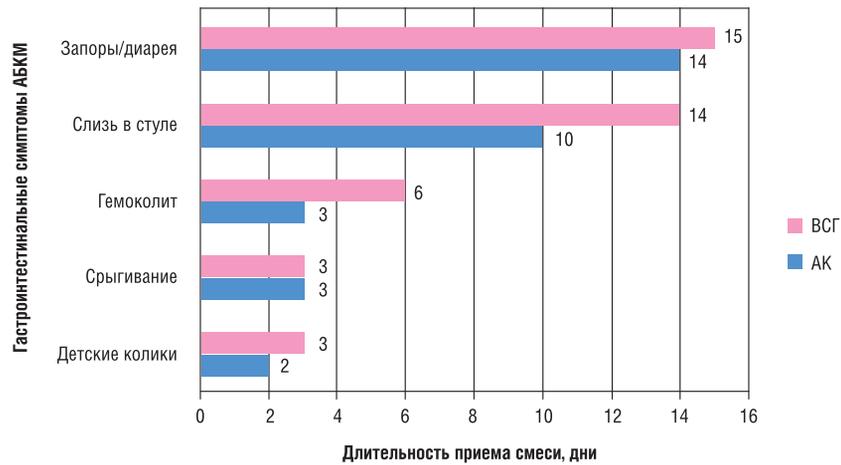


Рис. 6. Динамика гастроинтестинальных симптомов аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей, получающих аминокислотную (АК) и высокогидролизную (ВCG) смесь

У детей, получающих аминокислотную смесь, уровень спонтанной активации базофилов достоверно снизился через 6 мес элиминационной диеты по сравнению с детьми, получающими высокогидролизную смесь ($p=0,017$). При этом стоит обратить внимание, что в начале исследования этот показатель был выше у детей, получающих аминокислотную смесь ($p=0,009$). Через 6 мес исследова-

ния статистически значимых межгрупповых различий не получено ($p=0,669$) (рис. 7).

Уровни специфической активации базофилов с аллергеном коровьего молока у детей, получающих как аминокислотную, так и высокогидролизную смесь, статистически достоверно не отличались и оставались высокими на протяжении 6 мес элиминационной диеты (рис. 8). У

452

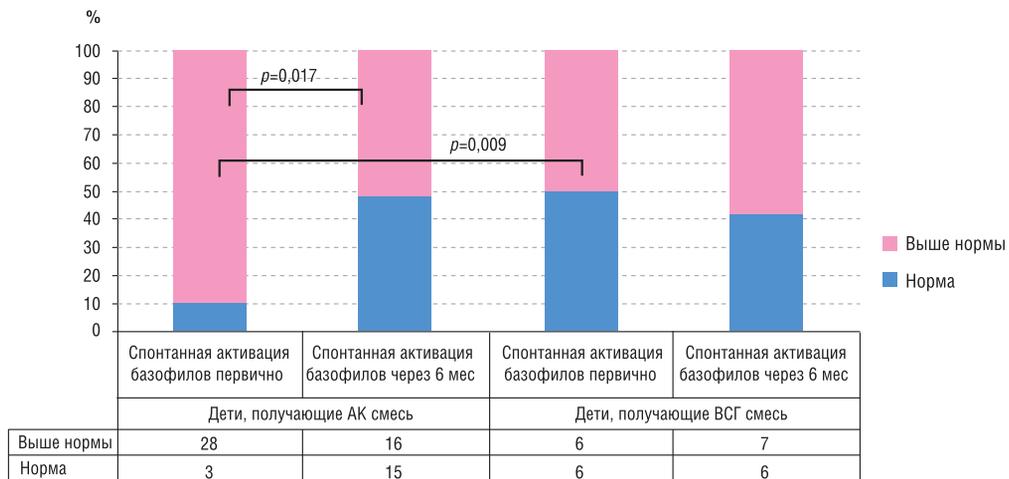


Рис. 7. Уровень спонтанной активации базофилов в начале исследования и через 6 мес у детей, получающих аминокислотную (АК) или высокогидролизную (ВCG) смесь

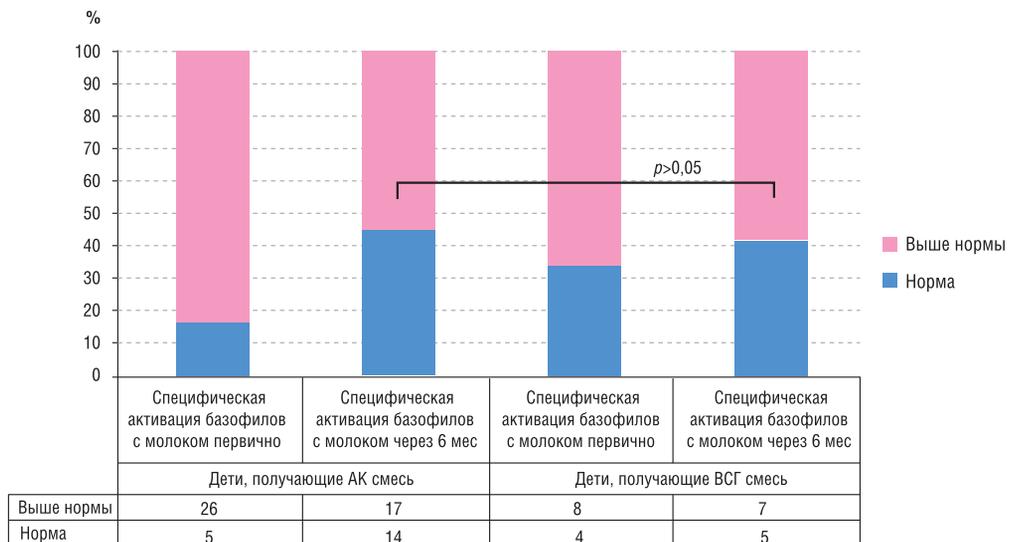


Рис. 8. Уровень специфической активации базофилов с аллергеном коровьего молока у детей, получающих аминокислотную (АК) и высокогидролизную (ВCG) смесь, в начале исследования и через 6 мес элиминационной диеты

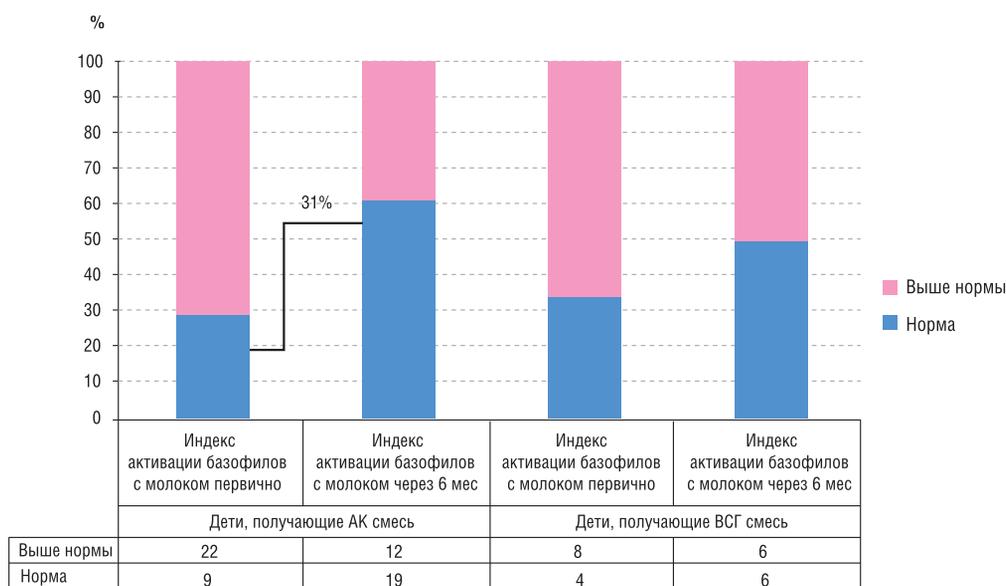


Рис. 9. Уровень индекса активации базофилов с молоком у детей, получающих аминокислотную (АК) и высокогидролизную (ВСГ) смесь, в начале исследования и через 6 мес

60% детей, получающих аминокислотную смесь, уровень индекса активации базофилов с молоком нормализовался в отличие от детей, получающих высокогидролизную смесь (рис. 9).

В 82% случаях у детей с аллергией к белкам коровьего молока отмечалось совпадение результатов исследования специфического IgE к молоку и теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока, у 18% детей, соответственно, было расхождение результатов этих тестов (рис. 10).

Не получено достоверных различий по сравнению с исходными значениями в реакции дегрануляции тучных клеток крысы с аллергеном коровьего молока у детей обеих групп ($p>0,05$), отмечалось лишь снижение уровня специфического IgE к молоку на фоне элиминационной диеты ($p=0,017$).

В конце исследования родители/опекуны заполняли вопросник удовлетворенности применения аминокислотной смеси. Согласно вопроснику, 87% опрошенных были уверены в эффективности и безопасности смеси для лечения аллергии к белкам коровьего молока, а 90% было просто выполнять предписания врача относительно применения смеси. Менее чем через 2 нед от начала приема

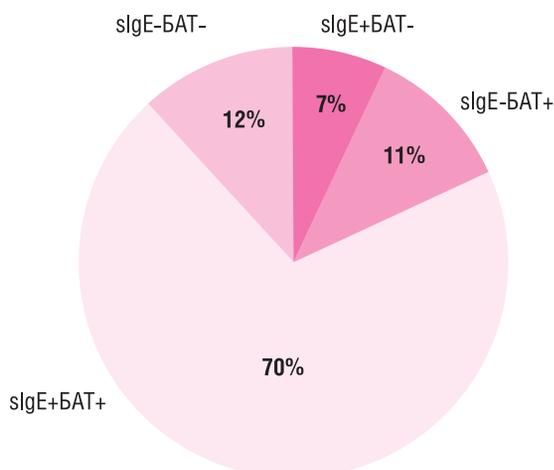


Рис. 10. Сравнение результатов в начале исследования специфического IgE к молоку (slgE) и теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока (БАТ) у детей с аллергией к белкам коровьего молока

смеси 35% родителей/опекунов отметили исчезновение кожных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, 42% — через 2–4 нед, 17% — более чем через 4 нед. Исчезновение гастроинтестинальных симптомов отмечалось в течение 1–3 дней у 9% детей первого года жизни с АБКМ, в течение 1 нед — у 33%, в течение 2 нед — у 41%, более 2 нед — у 10%. Заключительный вопрос был относительно неудовлетворенности применения аминокислотной смеси для лечения АБКМ: 43% были обеспокоены высокой стоимостью смеси, 10% — ее безопасностью, 3% — низкой эффективностью, а 44% родителей/опекунов были удовлетворены всем.

Дополнительные результаты исследования

Уровни специфической активации базофилов с молоком и спонтанной активации базофилов снижались на фоне элиминации у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ. Плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов снижалась у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, получающих аминокислотную смесь ($p=0,042$). Уровень специфического IgE к молоку снижался вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных симптомов АБКМ у детей, получающих аминокислотную смесь ($p=0,04$ и $p=0,038$ соответственно).

В группе, получающей аминокислотную смесь, среди 17 детей с гастроинтестинальными проявлениями у 15 (88,2%) был повышенный уровень кальпротектина в кале до начала введения аминокислотной смеси, а среди 14 детей без гастроинтестинальных проявлений только у 3 (21,4%) отмечался высокий уровень кальпротектина. Из группы, получающих высокогидролизную смесь, у всех детей с гастроинтестинальными симптомами был выявлен повышенный уровень кальпротектина в кале в начале исследования, а среди 9/12 (75%) детей без гастроинтестинальных проявлений — только у 2 (16,7%). На фоне только элиминационных мероприятий и исчезновения клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока у всех детей произошла нормализация уровня кальпротектина в кале через 4 нед.

Была выявлена прямая корреляция (r) между уровнем плотности экспрессии IgE на поверхности базофилов и относительным количеством базофилов, экспрессирующих IgE, в начале исследования ($p=0,011$, $r=0,406$) и

через 6 мес элиминационной диеты ($p=0,0001$, $r=0,556$). Также отмечалась тенденция между относительным количеством базофилов, экспрессирующих IgE, и индексом активации базофилов ($p=0,06$, $r=0,308$).

У всех детей с подтвержденным диагнозом АБКМ был проведен кожный прик-тест с коровьим молоком. Данный тест у 65% детей оказался положительным (папула более 3 мм), а у 35% — отрицательным. При положительном кожном прик-тесте отмечались достоверно высокие уровни спонтанной активации базофилов и относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE ($p=0,001$). Выявлена достоверная связь ($p=0,0001$) между повышенным уровнем специфического IgE к молоку и положительным кожным прик-тестом с молоком.

Нежелательные явления

У всех детей за период наблюдения не установлено каких-либо кожных аллергических реакций, а также других нежелательных или серьезных нежелательных явлений при применении аминокислотной смеси.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Использование аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока — высокоэффективный и безопасный метод диетотерапии. Дети, получающие аминокислотную смесь, растут и развиваются соответственно возрасту. На фоне применения аминокислотной смеси отмечается быстрое исчезновение гастроинтестинальных и кожных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, а также снижается потребность в местных противовоспалительных и пероральных антигистаминных препаратах. Использование аминокислотных смесей не препятствует формированию толерантности к белкам коровьего молока и не удлиняет периода элиминации. Нормализация теста специфической активации базофилов к молоку может рассматриваться как предиктор успешного перевода детей с АБКМ с аминокислотной смеси на высокогидролизную.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно современным рекомендациям, с целью создания адекватного рациона детям раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока при недостатке или отсутствии грудного молока должны использоваться смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [1–3]. Если при приеме высокогидролизной смеси в течение 2 нед состояние ребенка не улучшается, рекомендуется переход к смесям на основе аминокислот [3]. При отсутствии клинического эффекта от смеси на основе аминокислот следует пересмотреть диагноз. Смеси, содержащие свободные аминокислоты как единственный источник азота, являются оптимальным выбором для детей с тяжелыми формами АБКМ, особенно сопровождаемыми мальабсорбцией и задержкой физического развития. Для данной категории больных аминокислотные смеси являются продуктом первого выбора.

Аминокислотные смеси показаны также для детей, реагирующих на питание на основе высокогидролизованного белка. Риск подобной реакции составляет менее 10% для всех грудных детей, страдающих аллергией к белкам коровьего молока, однако он может быть выше при наличии тяжелой энтеропатии, сопровождаемой гипопроteinемией и задержкой роста. Аминокислотные смеси могут быть использованы как в течение короткого

периода для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с АБКМ. Минимальная продолжительность безмолочной диеты с использованием лечебной смеси составляет 6 мес и/или до достижения возраста 9–12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа на белок коровьего молока, могут оставаться на безмолочной диете до 12–18 мес. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследований и наблюдений [3].

В проведенном исследовании подтвердилось, что отягощенный семейный аллергоанамнез способствует ранней сенсibilизации, в частности аллергии к белкам коровьего молока, а ранний дебют атопического дерматита возникает на фоне недостаточно продолжительного грудного вскармливания. У 41,9% детей было сочетание IgE-зависимых и не-IgE-зависимых проявлений АБКМ в виде детских колик, рвоты (срыгивания), диареи, запоров, гемоколита, слизи в стуле. До начала исследования было отмечено широкое применение цинксодержащих препаратов, топических глюкокортикостероидов / ингибиторов кальциневрина и пероральных антигистаминных препаратов для лечения атопического дерматита при АБКМ.

Аминокислотная смесь доказала свою эффективность у детей первого года жизни с АБКМ, проявляющейся в виде тяжелого атопического дерматита и/или гастроинтестинальных симптомов. У всех детей с АБКМ аминокислотная смесь способствовала быстрому исчезновению симптомов, что соответствует критерию эффективности лечебной смеси.

Как и в исследовании профессора J.A. Vanderhoof [16], у всех детей с гастроинтестинальными проявлениями, участвовавших в исследовании, было отмечено исчезновение детских колик, рвоты (срыгивания), гемоколита на 3–4-й день применения аминокислотной смеси, а в среднем через 2 нед — отсутствие слизи в стуле и его нормализация, что говорит о высокой клинической эффективности диетотерапии.

Дети из группы, получающей аминокислотную смесь, вследствие неадекватной диетотерапии до включения в исследование имели более низкие показатели роста и массы, чем дети группы сравнения. Однако за счет высоких прибавок массо-ростовых показателей в течение первых 6 мес приема аминокислотной смеси они почти догнали своих сверстников, а через 1 год диетотерапии достоверно не отличались от группы детей, получающих высокогидролизную смесь. Аналогично массе тела показатели длины тела пациентов имели такую же динамику. Данные этого исследования совпадают с работами зарубежных коллег. С. Dupont и соавт. показали, что у всех 13 детей с аллергией к белкам коровьего молока, получающих аминокислотную смесь в течение 1,5 мес, наблюдались значительная прибавка в весе и повышение индекса массы тела ($97,9\% \pm 5,1$ и $90,2\% \pm 7,2$; $p < 0,001$) [17]. Таким образом, прием аминокислотной смеси у детей с тяжелым атопическим дерматитом и/или гастроинтестинальными проявлениями аллергии к белкам коровьего молока обеспечивает адекватное физическое развитие ребенка, которое становится возможным благодаря достаточному объему питания и хорошим вкусовым качествам.

Как уже сообщалось, диагностика АБКМ осуществляется на основе анализа анамнеза, клинической картины заболевания, эффекта элиминации и использования дополнительных методов выявления сенсibilизации. Кожное тестирование и оценка уровня специфических IgE могут быть методами выбора в зависимости от на-

личия или отсутствия противопоказаний к кожным про-бам. В данном исследовании у всех детей с подтвержденным диагнозом АБКМ был проведен кожный прик-тест с коровьим молоком, который оказался положительным (папула более 3 мм) у 65% детей, а у 35% — отрицательным. Уровень специфического IgE к молоку был повышен у 22 (51,2%) детей и снижлся вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных проявлений АБКМ. Отсутствие специфического IgE к белкам коровьего молока в периферической крови не свидетельствует об отсутствии аллергии к белкам коровьего молока, поэтому этот диагноз должен базироваться на анализе анамнеза, клинической картины, а также на эффекте элиминации и результатах дополнительных методов исследования.

У 18% обследованных больных имело место расхождение результатов специфического IgE к молоку и теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока. Причинами вариабельности вплоть до полного отсутствия активации базофилов на стимулы могут быть наличие повышенного количества sIgE к пылице в период поллиноза у больных с пищевой аллергией в сочетании с поллинозом [18], индивидуальные особенности нарушения проведения сигнала от комплекса FcεRI-IgE с участием тирозинкиназы Syc [19], относительный избыток аллергена по отношению к количеству высокоаффинных рецепторов к sIgE [20]. Положительный тест активации базофилов при отсутствии sIgE в сыворотке крови может быть обусловлен не-IgE-зависимой гиперчувствительностью немедленного типа (например, при участии свободных легких цепей иммуноглобулинов) [5], а также за счет более длительного существования IgE на мембране базофилов, чем в циркуляции [21].

Согласно DRACMA, отсутствие специфического IgE к белкам коровьего молока и отрицательный кожный прик-тест (папула <3 мм) с коровьим молоком у детей с доказанной АБКМ (элиминационно-провокационный эффект) свидетельствуют в пользу не-IgE-опосредованной аллергии [1]. К возможным не-IgE-механизмам следует отнести II и IV тип реакции, согласно классификации Джелл и Кумбса (1968) [22], а также недавно описанный вариант гиперчувствительности немедленного типа с об-

разованием свободных легких каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов [23].

Другим интересным направлением в изучении динамики гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока является определение кальпротектина в кале на фоне элиминационной диеты. Его измерение является чувствительным и неинвазивным маркером, который определяет активное воспаление в кишечнике у детей [11–13]. Кальпротектин не используется в качестве диагностики АБКМ, а используется для динамической оценки гастроинтестинальных проявлений. В данном исследовании было проведено определение кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа. Уже через 4 нед элиминационной диеты и исчезновения клинических проявлений заболевания происходит нормализация уровня кальпротектина у детей обеих групп.

Достаточно перспективным является использование клеточных функциональных тестов, а именно теста активации базофилов методом проточной цитометрии. За счет возможности моделирования *in vitro* контакта предполагаемого аллергена с базофилами периферической крови пациента с последующим выявлением сенсибилизации к аллергену этот тест показал хорошую специфичность в диагностике аллергии к белкам коровьего молока при динамическом наблюдении этих пациентов [14]. У детей, получающих аминокислотную смесь, на фоне элиминационной диеты происходило снижение спонтанной активации базофилов ($p=0,017$). Уровни специфической активации базофилов с молоком и спонтанной активации базофилов снижались не только у детей с кожными проявлениями, но и с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ на фоне элиминации. Через 6 мес элиминационной диеты у 60% детей, получающих аминокислотную смесь, уровень индекса активации базофилов (отношение специфической активации базофилов с молоком к спонтанной активации базофилов) с молоком нормализовался. На фоне элиминационной диеты у детей с аллергией к белкам коровьего молока происходит нормализация уровня специфической активации базофилов с коровьим молоком и спонтанной активации базофилов, снижение

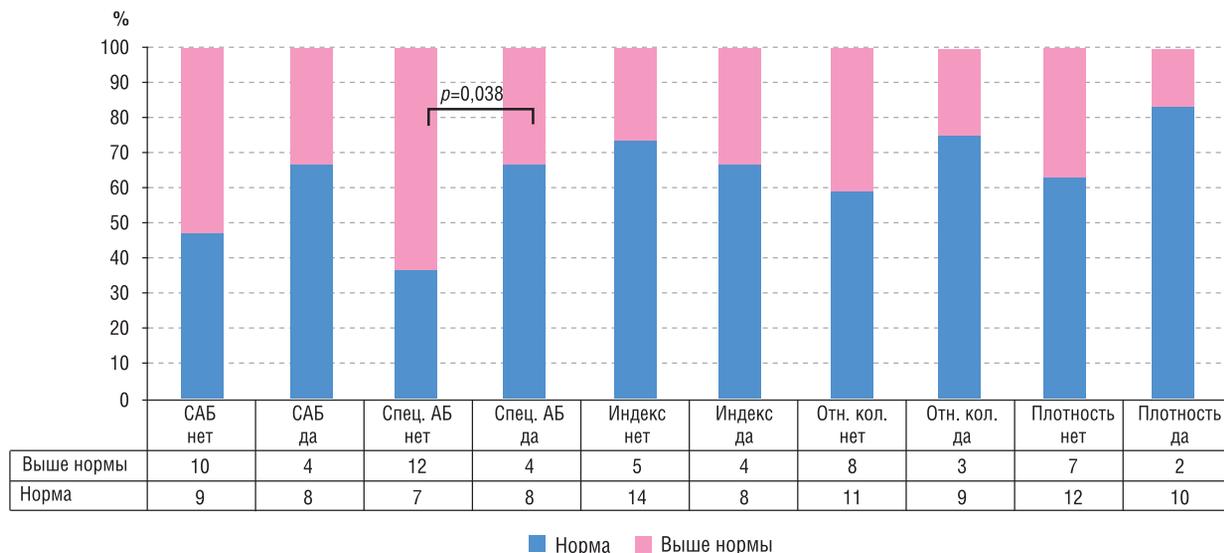


Рис. 11. Распределение основных иммунологических показателей с попыткой перевода с аминокислотной смеси на высокогидролизную через 6 мес элиминационной диеты

Примечание. САБ — спонтанная активация базофилов, Спец. АБ — специфическая активация базофилов с аллергенами коровьего молока, Индекс — индекс активации базофилов, Отн. кол-во — относительное количество базофилов, экспрессирующих sIgE, Плотность — плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов.

уровня специфического IgE в периферической крови, однако уровни относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE, и плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов оставались длительное время повышенными.

Через 6 мес 38,7% детей, получающих аминокислотную смесь, удалось ввести смесь на основе высокогидролизного белка, через 9 мес — еще 12,9% детям, а через 12 мес — еще 25,8%. Таким образом, через 1 год наблюдения 77,4% ребенка с АБКМ были успешно переведены на высокогидролизную смесь. У детей, которым не удалось ввести высокогидролизную смесь через 6 мес, уровень специфической активации базофилов оставался высоким ($p=0,038$) (рис. 11).

Не было достоверных статистических различий в сроке формирования толерантности к белкам коровьего молока как в группе детей, получающих аминокислотную смесь, так и в группе детей, получающих высокогидролизную смесь. В исследовании С. Dupont с соавт. аминокислотная смесь давалась на протяжении от 3 до 30 мес (в среднем $11,8 \pm 8,7$ мес) и при длительном использовании показала хороший профиль безопасности [24]. Также была отмечена ее хорошая переносимость при проведении слепого или открытого провокационного теста [25].

Высокая встречаемость аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни, наличие ряда ограничений и недостатков современных методов диагностики сенсибилизации делают актуальной введение в клиническую практику теста активации базофилов для обследования детей. Более широкое использование этого лабораторного теста позволит расширить наши представления о патогенезе аллергии к белкам коровьего молока и создаст новые возможности качественного и эффективного контроля лечения.

Ограничения исследования

Учитывая небольшой объем выборки детей, необходимо дальнейшее изучение теста активации базофилов в качестве предиктора успешного перевода больных с аллергией к белкам коровьего молока с одной смеси на другую и необходимой длительности элиминационных мероприятий.

Заключение

Результаты клинического исследования аминокислотной смеси свидетельствуют о ее соответствии современным требованиям эффективности и безопасности. Установлено, что смесь оказывает положительное влияние на показатели массы и роста, а также хорошо переносится детьми первого года жизни с тяжелым атопическим дерматитом и/или гастроинтестинальными проявлениями аллергии к белкам коровьего молока, не препятствует формированию толерантности к белкам коровьего молока и не удлиняет периода элиминации. Определение кальпротектина в кале не является диагностическим критерием гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, однако может быть полезно для их оценки в динамике. Специфическая активация базофилов наряду с определением sIgE к молоку — высокоинформативный метод диагностики аллергии к белкам коровьего молока. Необходимо дальнейшее изучение теста активации базофилов в качестве предиктора успешного перевода больных с аминокислотной смеси на высокогидролизную, поскольку на сегодняшний день отсутствуют общепризнанные иммунологические предикторы формирующейся пищевой толерантности, и врач в своей практической работе вынужден ориентироваться в основном на клинические признаки переносимости коровьего молока. Дальнейшие исследования в области изучения механизмов формирования пищевой толерантности позволят персонализировать длительность элиминационной диеты и эффективность проводимого лечения детей с пищевой аллергией.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Nutricia Advance.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. 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. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. — М.; 2015. — 28 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s allergiei k belkam korov'ego moloka.* Moscow; 2015. 28 p. (In Russ).]
4. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291–307.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
6. Vanderhoof JA. [In time: misuse and overuse of amino acid formulas in cow milk allergy. (In Portuguese).] *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(4):379–380. doi: 10.1016/j.rpped.2015.08.003.
7. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста. Практические рекомендации / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Ладодо К.С., Макаровой С.Г. — М.: ПедиатрЪ; 2014. — 48 с. [Diagnostika i lechenie allergii k belkam korov'ego moloka u detei grudnogo i rannego vozrasta. *Prakticheskie rekomendatsii.* Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ladodo K.S., Makarova S.G. Moscow: PEDIATR'; 2014. 48 p (In Russ).]
8. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // *Лечащий врач.* — 2012. — №1 — С. 16–25. [Novik GA, Tkachenko MA. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoi allergii u detei. *Practitioner.* 2012;(1):16–25. (In Russ).]
9. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and

- nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):139–145. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.025.
10. Новик Г.А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока // *Лечащий врач.* — 2014. — №6 — С. 55–61. [Novik GA. Formirovanie pishchevoi tolerantnosti u detei s allergiei k belkam korov'ego moloka. *Practitioner.* 2014;(6):55–61. (In Russ).]
 11. Berni Canani R, de Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):9–15. doi: 10.1097/01.mpg.0000187818.76954.9a.
 12. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004;36(7):467–470. doi: 10.1016/j.dld.2004.02.009.
 13. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):803–813. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x.
 14. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015;70(11):1393–1405. doi: 10.1111/all.12698.
 15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом.* — М.; 2015. — 32 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s atopicheskim dermatitom.* Moscow; 2015. 32 p. (In Russ).]
 16. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr.* 1997;131(5):741–744. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70103-3.
 17. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr.* 1997;131(5):744–747. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70104-5.
 18. de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(3):177–189. doi: 10.1159/000115885.
 19. Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(1):59–66. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04503.x.
 20. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax.* 2014;69(1):94–96. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203738.
 21. *Аллергия у детей: от теории к практике* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 668 с. [*Allergiya u detei: ot teorii k praktike.* Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow: PEDIATR; 2011. 668 p. (In Russ).]
 22. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J.* 2015;8:37. doi: 10.1186/s40413-015-0088-6.
 23. van Esch B. *Cow's milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management.* Utrecht, Netherlands; 2011.
 24. de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolysed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr.* 2000;136(2):119–120. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90063-5.
 25. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics.* 1992;90(3):463–465.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новик Геннадий Айзикович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; главный детский аллерголог-иммунолог СЗФО РФ Минздрава Российской Федерации
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-14-04, **e-mail:** ga_novik@mail.ru, **SPIN-код:** 6289-0209, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Халева Екатерина Геннадьевна, ассистент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-14-04, **e-mail:** kate.khaleva@mail.ru, **SPIN-код:** 8658-3590, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2220-7745>

Бычкова Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, **e-mail:** bnv19692007@yandex.ru, **SPIN-код:** 6873-4944, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6907-2817>

Жданова Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-14-04, **e-mail:** zhdanova-marina@rambler.ru, **SPIN-код:** 2204-3465, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7035-010>