

ДИНАМИКА ИЛ-4 КРОВИ НА ФОНЕ ПРИЕМА КОБЫЛЬЕГО МОЛОКА У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический
медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»

На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. Они синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета. Синтез цитокинов является индуцибельным процессом. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. В статье отражена динамика ИЛ-4 в крови у пациентов с аллергией к молоку на фоне приема кобыльего молока. Доказаны гипоаллергенные свойства кобыльего молока. Рекомендован прием кобыльего молока при аллергии к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: цитокины, аллергия, коровье молоко, специфические IgE к белкам молока, ИЛ-4 сыворотки крови, кобылье молоко, критерий Фишера, Вилкоксона.

B. A. Zharin

DYNAMICS OF THE IL-4 OF BLOOD ON A BACKGROUND OF RECEPTION OF MARE'S MILK IN PATIENTS ALLERGIC TO COW'S MILK PROTEIN

At the level of organism cytokines communicate between the immune, nervous, endocrinal, hemopoietic and other systems and serve for their involvement in the organization and regulation of protective reactions. They are synthesized in the process of implementation of mechanisms of natural or specific immunity. Synthesis of cytokines is inducible process. Most cytokines are not synthesized by cells outside of the inflammatory reaction and immune response. The study of the levels of cytokines allows one to obtain information about functional activity of different types of immunocompetent cells; on the severity of the inflammatory process, its transition to the system level and the forecast on the ratio of activation processes of T-helpers of 1-st and 2-nd type, which is very important in the differential diagnosis of numerous infectious and immunopathological processes; on the stage of development of several allergic and autoimmune diseases. The article reflects the dynamics of IL-4 in the blood of patients allergic to milk while taking mare's milk. Proven hypoal-lechenie properties of mare's milk. The recommended intake of mare's milk in allergy to cow's milk protein.

Keywords: cytokines, allergy, cow's milk, specific IgE to proteins of milk, the IL-4 serum of the blood, mare's milk, Wilcoxon's criteria, Fisher's criteria.

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций [7, 12, 13].

Цитокины синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета.

Основными клетками-продуцентами цитокинов ИС являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные функции в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 2-го типа (Th) продуцируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13. Th1 осуществляют хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, а Th2 – гуморального. Считается, что оба типа Т-хелперов образуются из Th0, синтезирующих цитокины как Th1, так и Th2. Th2 образуются под воздействием IL-4, 5, 10, 13. Th и Th2 участвуют в различных ответных реакциях на патогенное воздействие инфекционных агентов. Это зависит от типа патогена и его локализации в клетке. Нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 играет значительную роль в развитии аутоиммунных состояний, хронизации, прогрессировании заболеваний. Если при инфекциях, вызванных внутриклеточными вирусами и микробами, произойдет переключение защитного клеточного иммунитета на гуморальный, то будет наблюдаться осложнение течения заболевания.

Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одна из важнейших функций системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс. При оценке уровней цитокинов необходимо помнить, что цитокины являются антигеннеспецифическими факторами, поэтому специфическая диагностика

инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов невозможна. Тем не менее, изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, определение уровней цитокинов используется при применении новых иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантных цитокинов и их антагонистов для изучения фармакокинетики этих препаратов, а также их способности индуцировать синтез других цитокинов [12].

Интерлейкин (ИЛ) – 4 (В-клеточный стимулирующий фактор). Этот лимфокин продуцируется Т-клетками (Th2) и является фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов. Наиболее сильный эффект IL-4 оказывает на регуляцию образования других цитокинов посредством участия в многочисленных биологических процессах, таких как иммунный ответ и воспалительные реакции. IL-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgC₄. Известна способность IL-4 генерировать активность лимфокинактированных клеток (ЛАК) и усиливать противоопухолевую активность макрофагов. Дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии аллергопатологии. Показано, что мононуклеары периферической крови больных атопическими заболеваниями имеют усиленный ответ на рекомбинантный IL-4 по сравнению с ответом мононуклеаров здоровых доноров. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию IL-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать IL-4, IL-5, IL-6.

ИЛ-5 (эозинофильный фактор) также продуцируется Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа; индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов; усиливает пролиферацию В-лимфоцитов; повышает продук-

цию IgE и экспрессию рецепторов к ним на эозинофилах [7, 12, 13].

При выявлении повышенного содержания аллерген-специфических Ig-E к сыровоточным фракция БКМ ребенку можно назначать альтернативные продукты – адаптированные смеси на основе козьего молока [17]. У всех детей на фоне лечения наблюдалась тенденция к снижению концентрации ИЛ-12, ИЛ-13, ICAM-1 и E-селектина, что может свидетельствовать об ингибции лейкоцитарной адгезии и миграции клеток в очаг воспаления. Наиболее выраженное снижение уровня ИЛ-12 имело место у больных, получавших изоляты соевого белка или находившихся на безмолочной диете. Снижение содержания в крови ИЛ-12 у этих пациентов может быть результатом иммунорегуляторных изменений, что, вероятно, косвенно указывает на прекращение поступления аллергена. Кроме того в этих же группах детей отмечалось более выраженное снижение показателей ICAM-1 и E-селектина. Уровень ИЛ-4 и ИЛ-5 в крови во всех группах детей на фоне лечения не менялся, оставаясь повышенным относительно показателей у здоровых детей. Различия в динамике изучаемых показателей интерлейкинов на фоне лечения в группах больных, получавших смесь на основе козьего молока или гидролизаты БКМ, не наблюдалось [15]. Многолетние клинические исследования адаптированных детских смесей на основе новозеландского козьего молока дали основания Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов (EFSA, 2012) рекомендовать их для вскармливания детей с рождения [17].

У большинства детей с аллергией к БКМ происходит формирование к ним пищевой толерантности в первые 3–5 лет жизни [18].

Согласно современным критериям, смеси на основе козьего молока не могут считаться гипоаллергенными, так как содержат большое количество казеина (табл. 1). В 2012 году опубликован протокол ESPGHAN по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей. Согласно его положениям у детей, находящихся на искусственном вскармливании, необходимо полное

Таблица 1. Гомология (в %) между различными видами молока млекопитающих по сравнению с коровьим молоком (WAODRACMA Guidelines, 2010) [20]

Белок	Вид молока				
	козье	овечьё	ослиное	верблюжье	грудное
α-Лактоальбумин	95,1	97,2	71,5	69,7	73,9
β-Лактоглобулин	94,4	93,9	56,9	нет	нет
Сывороточный альбумин	–	92,4	74,1	–	76,6
α-s ₁ -Казеин	87,9	88,3	–	42,9	32,4
α-s ₂ -Казеин	88,3	91,1	–	58,3	–
β-Казеин	91,1	92,0	–	69,2	56,5
κ-Казеин	84,9	84,9	–	58,4	53,2

Таблица 2. Средний химический состав молока сельскохозяйственных животных (по П. В. Кугеневу, Н. В. Барабанчикову, 1978) и женского молока (по И. М. Воронцову с соавт., 1977)

Молоко	Сухое вещество, %							Вода, %
	жир	всего белков	казеин	альбумины и глобулины	молочный сахар	минеральные вещества	всего сухого вещества	
Коровье	3,8	3,3	2,7	0,6	4,7	0,7	12,5	87,6
Верблюжье	4,5	3,5	2,6	0,9	4,9	0,7	13,6	86,4
Кобылье	1,0	2,1	1,1	6,7	6,7	0,3	10,1	89,9
Женское	3,9	1,4	0,56	7,4	7,4	0,2	12,4	87,6

исключение немодифицированных белков животного происхождения (козье, овечьё молоко) [14].

Наиболее близко по своему химическому составу к женскому молоку стоит кобылье молоко (таблица 2).

Как и женское молоко, оно содержит много молочного сахара (табл. 2). Белки кобыльего молока качественно отличаются от белков коровьего молока. В кобыльем молоке значительно меньше казеина. Белки кобыльего молока наполовину состоят из альбуминов. Жиры кобыльего молока значительно богаче полиненасыщенными жирными кислотами. Меньшая концентрация α-S₁ – казеина в кобыльем молоке ведет к формированию более мягкого творожного сгустка, что позволяет более эффективно переваривать β-лактоглобулин. Кобылье молоко органолептически представляет собой жидкость белого цвета с голубоватым оттенком и сладковатым вкусом, имеющую нейтральную реакцию (pH = 7–7,2) [10]. Лечебными свойствами обладает также продукт кобыльего молока кумыс [8]. Кумыс применяется в лечении бронхиальной астмы [3].

В соответствии с рекомендациями Комитета Американской академии педиатрии к гипоаллергенным могут быть отнесены только те смеси, которые с 95 % вероятностью, по крайней мере у 90 % пациентов, не будут вызывать реакций при ее тестировании; если реакции отсутствуют, то достаточна выборка из 25 пациентов [14].

Материал и методы

Работа выполнена на базе государственного учреждения «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь». Для исследования взяты 25 пациентов с наличием аллергии к БКМ в анамнезе, а также повышенным содержанием специфических Ig E к белкам коровьего молока в крови. По данным кожно-скарификационных проб у всех был отрицательный результат на перхоть лошади. Средний возраст составил 33,9 ± 3,2 года. По полу: женщин – 16, мужчин – 9. У всех пациентов на проведение клинического исследования было получено информированное согласие. Для количественного определения аллергенспецифических IgE к белкам молока, ИЛ-4 использовали иммуноферментный анализ на нитроцеллюлозной мембране (иммуноблот) с применением специальных тест-систем фирмы «R-Biopharm AG» (Германия). В течение 10 дней пациенты принимали по 250,0 мл цельного пастеризованного кобыльего молока с фермы ООО «БелКумысПром», Республика Беларусь. Молоко производилось без использования синтетических удобрений, пестицидов, регуляторов роста растений, генетически модифицированных организмов и нанотехнологий. Жесткие требования предъявлялись к качеству воды и кормов животных. Обязательным является выпас скота на естественных пастбищах, которые соответствуют строгим экологическим нормативам. Все пациенты на период иссле-

дования не получали фармакотерапию, имело место ремиссия заболевания.

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера. В связи с тем, что центральные тенденции и дисперсии количественных признаков имели нормальное и приближенное нормальное распределение, для анализа результатов определяли средние значения признака (M), стандартные ошибки среднего (m), средние квадратичные отклонения (σ). Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона (Z) для связанных выборок при значении вероятности $p < 0,05$. С помощью точного критерия Фишера определялись различия между частотой встречаемости признака в группах.

Результаты и обсуждение

Содержание специфических IgE у пациентов с пищевой аллергией к БКМ лечения до и после приема кобыльего молока по 250,0 мл в день в течение 10 дней отражено в таблице 3.

По клиническим проявлениям пациенты распределились следующим образом: атопический дерматит – 13 (52,0%), бронхиальная астма – 4 (16,0%), СОА – 5 (20,0%),

крапивница – 2 (8,0%), гастроэнтерит – 1 (4,0%). У всех имело место ремиссия заболевания. Никто из пациентов на фоне исследования не принимал медикаментозное лечение.

Увеличение специфических IgE к коровьему молоку на фоне приема кобыльего молока было у 8 человек (32,0%), снижение или отсутствие нарастания у 17 пациентов (68,0%); специфических IgE к αS_1 -казеину соответственно у 2 пациентов (8,0%) и 23 (92,0%); специфических IgE к α -лактоальбумину у 4 пациентов (16,0%) и 21 пациента (84,0%) пациентов соответственно; специфических IgE к β -лактоглобулину у 1 пациента (4,0%) и 24 пациентов (96,0%) пациентов соответственно; специфических IgE к БСА повышение также было у 1 пациента (4,0%) и снижение или отсутствие нарастания у 24 пациентов (96,0%). Повышение специфических IgE меньше или равное 0,34 МЕ/мл во внимание не принималось, так как указывает, что IgE в крови не обнаружен или содержится в очень малых количествах.

Клинически ни у кого из пациентов на фоне приема кобыльего молока мы не наблюдали ухудшения течения заболевания.

Иммунологический мониторинг эффективности использования цельного кобыльего молока 25 пациентами не по-

Таблица 3. Содержание специфических IgE к белкам молока в крови обследуемых до и после приема кобыльего молока

№ п/п	Клиника	Молоко		αS_1 -казеин		α -лактоальбумин		β -лактоглобулин		БСА	
		до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после
1.	АД	0,10	0,14	0,04	0,03	0,07	1,12	0,03	0,05	0,04	0,02
2.	гастроэнтерит	0,12	0,17	0,04	0,03	0,06	0,15	0,04	0,05	0,01	0,02
3.	АД	0,23	0,39	0,03	0,06	0,14	0,22	0,03	0,04	0,01	0,01
4.	АД	0,04	0,04	0,02	0,04	0,28	0,13	0,07	0,10	0,01	0,01
5.	СОА	0,25	0,28	0,29	0,28	1,66	1,31	0,32	0,40	0,24	0,30
6.	крапивница	0,07	0,10	0,02	0,03	0,07	0,12	0,27	0,11	0,01	0,01
7.	БА	0,22	0,20	0,34	0,29	0,97	0,39	0,36	0,19	0,61	0,58
8.	БА	0,32	0,42	0,04	0,03	0,53	0,33	0,08	0,06	0,25	0,29
9.	АД	0,11	0,14	0,02	0,04	0,14	0,18	0,05	0,05	0,11	0,10
10.	крапивница	0,89	1,92	0,18	0,27	0,68	1,71	0,20	0,32	0,05	0,06
11.	АД	0,05	0,05	0,01	0,02	0,04	0,07	0,02	0,03	0,01	0,02
12.	СОА	0,46	0,60	0,08	0,08	0,31	0,31	0,10	0,10	0,17	0,19
13.	СОА	0,01	0,03	0,03	0,03	0,02	0,01	0,04	0,04	0,31	0,49
14.	БА	0,88	1,25	0,11	0,11	0,57	0,60	0,15	0,14	0,21	0,20
15.	СОА	0,61	0,57	0,10	0,10	0,50	0,42	0,12	0,14	0,03	0,03
16.	СОА	0,03	0,03	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,03		0,02
17.	АД	0,25	0,17	0,11	0,09	0,22	0,26	0,07	0,09	0,05	0,05
18.	АД	1,33	0,61	3,23	1,32	1,06	1,17	0,27	0,28	0,01	0,01
19.	АД	0,19	0,13	0,03	0,03	0,21	0,25	0,12	0,12	0,05	0,06
20.	АД	0,43	0,52	1,17	2,38	0,36	0,54	0,21	0,31	0,19	0,18
21.	АД	0,32	0,44	0,05	0,04	0,14	0,18	0,04	0,03	0,01	0,01
22.	АД	3,94	3,41	0,17	0,16	2,19	1,58	0,23	0,19	0,06	0,05
23.	АД	0,25	0,19	0,03	0,04	0,13	1,12	0,05	0,04	0,02	0,01
24.	БА	0,37	0,52	0,12	0,15	0,45	0,43	0,12	0,13	0,05	0,05
25.	АД	0,23	0,26	0,01	0,02	0,11	0,1	0,03	0,03	0,02	0,02
Среднее		0,47 ± 0,15	0,50 ± 0,14	0,25 ± 0,13	0,22 ± 0,1	0,43 ± 0,1	0,50 ± 0,1	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,1 ± 0,02	0,1 ± 0,03
Критерий Вилкоксона	Z	1,41		0,37		0,94		1,10		0,74	
	P	0,16		0,71		0,35		0,27		0,46	

казал статистически значимого повышения специфических Ig E к молоку, αS_1 -казеину, α -лактоальбумину, β -лактоглобулину, БСА.

С помощью точного критерия Фишера определялись различия между частотой встречаемости признака в группах. По всем группам специфических IgE к белкам коровьего молока в исследуемой группе он был меньше $p < 0,05$, что также указывает на отсутствие статистически значимого повышения специфических IgE к белкам коровьего молока.

Таблица 4. Содержание ИЛ-4 в крови обследуемых до и после приема кобыльего молока

№ п/п	Клиника	ИЛ-4 (пг/мл)	
		до лечения	после
1.	АД	0,22	0,12
2.	гастроэнтерит	0,00	0,00
3.	АД	0,22	0,00
4.	АД	0,51	0,00
5.	СОА	0,22	0,08
6.	крапивница	0,22	0,08
7.	БА	0,43	0,32
8.	БА	0,08	0,00
9.	АД	0,00	0,00
10.	крапивница	0,04	0,00
11.	АД	0,00	0,00
12.	СОА	0,00	0,00
13.	СОА	0,00	0,00
14.	БА	0,00	0,00
15.	СОА	0,97	0,00
16.	СОА	0,00	0,00
17.	АД	0,30	0,00
18.	АД	0,39	0,26
19.	АД	0,69	0,00
20.	АД	0,37	0,24
21.	АД	0,08	0,00
22.	АД	0,98	0,37
23.	АД	0,10	0,04
24.	БА	1,00	0,16
25.	АД	0,24	0,08
Среднее		0,28 ± 0,1	0,07 ± 0,01
Критерий Вилкоксона	Z		
	P		

Из таблицы 4 видно, что на фоне приема кобыльего молока, у пациентов с аллергией к БКМ не было ни одного случая повышения в крови ИЛ-4. При исходном повышении уровня ИЛ-4 крови, наоборот, в 100 % случаев имело статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ИЛ-4 крови. Критерий Вилкоксона в обеих выборках $p < 0,05$ указывает на то, что нулевая гипотеза о том, что средние значения изучаемого признака в двух выборках не различаются, отклоняется. Иммунологический мониторинг эффективности использования цельного кобыльего молока в данной выборке из 25 пациентов также не показал статистически значимого снижения уровня ИЛ-4 крови. Различия между частотой встречаемости признака в группах, определенные с помощью точного критерия Фишера по ИЛ-4, были меньше $p < 0,05$, что также указывает на статистически значимое снижение ИЛ-4, что

ведет к уменьшению активности аллергического воспаления и иммунопатологического процесса.

Поэтому кобылье молоко при аллергии к белкам коровьего молока с достаточной уверенностью можно считать гипоаллергенным.

В соответствии с рекомендациями Комитета Американской академии педиатрии к гипоаллергенным могут быть отнесены продукты, которые с 95 % вероятностью, по крайней мере, у 90 % пациентов не будут вызывать реакций при их тестировании [19].

Таким образом, для назначения персонализированной диеты при пищевой аллергии к коровьему молоку необходимо подтвердить связь заболевания с выработкой аллергенспецифических IgE к цельному белку и его конкретным фракциям. Это является залогом эффективной терапии и благоприятного прогноза болезни.

Наблюдения показали, что кобылье молоко можно считать гипоаллергенным у пациентов с аллергией к казеину, β -лактоглобулину и БСА коровьего молока, его применение имеет положительный клинический и иммунологический эффект. Кобылье молоко вызывает одностороннее действие на иммунную систему. Полученные результаты можно считать достаточно убедительным при использовании современных подходов к персонализированной диетотерапии пациентов с аллергией к белкам коровьего молока

Кобылье молоко обладает хорошей переносимостью. Использование кобыльего молока адекватно обеспечивает организм рядом эссенциальных микроэлементов (кальций, медь, кобальт, витамины B₂, C, фолиевая кислота, железо и др.), уровень которых на безмолочной диете может быть снижен, поэтому его применение имеет преимущества перед безмолочной диетой.

В связи с этим у детей назначение безмолочной диеты в составе комплексной терапии больных с пищевой аллергией к коровьему молоку может быть рекомендовано только в случае отсутствия эффекта от применения гипоаллергенных рационов и только на короткий срок.

Литература

1. Войтова, Е. В. Современные подходы к диетотерапии при аллергии к белкам коровьего молока у детей / Е. В. Войтова // Аллергические и иммунологические заболевания в практической медицине и Вооруженных Силах Республики Беларусь: материалы междунар. науч.-практ. конф., г. Минск 3–4 мая 2012 г.; под общ. ред. Жарина В. А., С. В. Федоровича. – Минск: Право и экономика, 2012. – С. 104–109.
2. Войтова, Е. В. Тактика и принципы питания детей первого года жизни с аллергией к коровьему молоку / Е. В. Войтова, Н. В. Микульчик, Л. Н. Мачулина, Н. В. Галькевич // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии; Материалы областной науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ «Минская областная клиническая больница». – Минск, 2010. – С. 40–44.
3. Гильмутдинова, Л. Т. Применение кумыса в комплексном санаторном лечении подростков, больных бронхиальной астмой / Л. Т. Гильмутдинова, Н. М. Ахметова, Ф. С. Исхаков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – № 1. – С. 127–128.
4. Денисова, С. М. Клиническая эффективность комплексной терапии у больных раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока и atopическим дерматитом / С. М. Денисова, М. Ю. Белицкая, Т. Б. Сенцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 101–107.
5. Денисова, С. М. Оценка комплексной терапии детей раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока и atopическим дерматитом / С. М. Денисова, Т. Б. Сенцова, М. Ю. Белицкая // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 70–76.

□ Оригинальные научные публикации

6. *Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / XVII Съезд педиатров России; сост. А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Т. Э. Боровик, С. Г. Макарова.* – М., 2013. – 17 с.

7. *Драник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник.* – Киев: ООО «Полиграф Плюс», 2006. – 481 с.

8. *Дуйсембаев, К. И. Кумыс. Шубат / К. И. Дуйсембаев, З. С. Сеитов, А. Н. Хасенов, В. П. Черепанова.* – Алма-Ата: «Кайнар», 1979. – 204 с.

9. *Жерносек, В. Ф. Опыт диетотерапии грудных детей с аллергией к белку коровьего молока / В. Ф. Жерносек // Материалы респуб. конф. «Питание и здоровье детей. Детская гастроэнтерология» – Минск, 2001. – С. 13–15.*

10. *Кадырова, Р. Х. Верблюжье и кобылье молоко в лечебном питании / Р. Х. Кадырова.* – Алма-Ата, 1985. – 100 с.

11. *Макарова, И. В. Эффективность применения смеси на основе гидролизата казеина в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока / И. В. Макарова, В. С. Тихонова, О. В. Жиглинская, Е. А. Медведева, Р. Н. Аракелян, Е. Ю. Вовк // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 97–101.*

12. *Москалёв, А. В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учеб. пособие / А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков, А. Рудой.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 351 с.

13. *Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология: рук. Д. К. Новиков, П. Д. Новиков.* – М.: Мед. лит., 2009. – 464 с.

14. *Пампура, А. Н. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пщевой аллергией к белкам коровьего молока? /*

А. Н. Пампура, Т. Э. Боровик, И. Н. Захарова, С. Г. Макарова, Е. А. Рославцева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2012. – № 4. – С. 138–144.

15. *Сенцова, Т. Б. Оценка диетотерапии у детей с аллергией к белкам коровьего молока, находящихся на искусственном вскармливании / Т. Б. Сенцова, С. Н. Денисова, И. В. Ворожко, К. Г. Шарапова, В. А. Ревякина, М. Ю. Белицкая, Н. В. Юхтина, И. В. Рылеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2009. – № 3. – С. 73–79.

16. *Сигрист, А. В. Кумыс и основы кумысолечения / А. В. Сигрист.* – М.: Медгиз, 1948. – 211 с.

17. *Специализированные продукты питания для детей с аллергией к белкам коровьего молока: пособ. для врачей.* – М.: Московское общество детских врачей, 2015. – 67 с.

18. *Суржик, А. В. Обзор международных рекомендаций по лечению аллргии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста с использованием смесей со сниженной аллергенностью / А. В. Суржик, Т. Е. Лаврова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2011. – № 4. – С. 104–108.

19. *American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas / Pediatrics.* – 2000. – № 106. – P. 346–9.

20. *Fiocchi, A. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / A. Fiocchi [et al.].* – 2010. – Vol. 21, № 21. – P. 1–125.