

УДК 616-053.3:616-097.3:612.392.84

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-70-79

Особенности формирования специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ

С.Н. Денисова¹, О.В. Тарасова¹, А. Ни³, В.А. Ревякина², Л.И. Ильенко¹, Е.С. Сахарова¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия;³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: изучение показателей специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ. **Материал и методы.** При когортном исследовании 259 здоровых детей первого года жизни проводилось комплексное изучение специфических IgG4 к молочным белкам. Дети проживали в пяти городах РФ: 60 детей в Москве, 50 младенцев в Санкт-Петербурге, 55 детей были из Казани, 43 ребенка в Хабаровске и 51 ребенок во Владивостоке. Для количественного определения в копрофильтратах специфических IgG4 антител к белку коровьего молока (БКМ), бета-лактоглобулину (β-ЛГ), α-лактальбумину (α-ЛА), казеину и белку козьего молока (КМ) использовался неконкурентный иммуноферментный анализ. **Результаты.** При сравнительной оценке частоты обнаружения IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев в возрасте 2,5 месяцев жизни из Москвы и Санкт-Петербурга наибольшая частота высоких IgG4 была обнаружена к БКМ и козьему молоку у детей из Санкт-Петербурга. У младенцев из гг. Казани, Хабаровска и Владивостока наибольшая частота повышенных показателей IgG4 к молочным белкам также была диагностирована в первые три месяца жизни на грудном вскармливании при отсутствии каких-либо клинических симптомов пищевой непереносимости. С возрастом у всех детей из вышеуказанных городов отмечалось снижение частоты специфических IgG4 к молочным белкам, и к 8-ми месяцам жизни составляла единичные случаи. **Заключение.** В городах Центрального и Дальневосточного округов РФ была обнаружена достаточно высокая частота повышенных IgG4 к молочным белкам у 2-месячных детей на грудном вскармливании во всех указанных городах. В связи с этим можно предположить, что IgG4 были получены от матерей во внутриутробном периоде и после рождения с грудным молоком. Наличие высокой частоты повышенных показателей специфических IgG4 к молочным белкам, вероятно, было связано с характером питания матерей во время беременности и в период лактации.

Ключевые слова: специфические IgG4, дети, регионы РФ

Поступила в редакцию 30.06.2021. Получена после доработки 19.10.2021. Принята к печати 10.11.2021.

Для цитирования: Денисова С.Н., Тарасова О.В., Ни А., Ревякина В.А., Ильенко Л.И., Сахарова Е.С. Особенности формирования специфических IgG4-антител к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;4:70–79. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-70-79

Для корреспонденции: Денисова Светлана Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (117879, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1); ORCID: 0000-0003-4854-1925; e-mail: sdenisova@yandex.ru

Features of the formation of specific IgG4 antibodies to milk proteins in healthy young children living in different megalopolises of the Russian Federation

S.N. Denisova¹, O.V. Tarasova¹, A. Ni³, V.A. Revyakina², L.I. Ilyenko¹, E.S. Sakharova¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, RF; ² Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, RF; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, RF

Objective: Study specific IgG4 antibodies to milk proteins indexes in healthy babies living in different Russian megalopolises.

Methods: The complex research of the specific IgG4 antibodies to milk proteins during cohort study of 259 healthy babies of the first year of life. Children lived in five Russian cities: 60 children in Moscow, 50 newborns – in Saint Petersburg, 55 children came from Kazan, 43 children lived in Khabarovsk and 51 – in Vladivostok. Non-competitive enzyme-linked immunosorbent assay was used to quantify specific IgG4 antibodies to cow milk proteins (CMP), beta-lactoglobulin (β-LG), alpha-lactalbumin (α-LA), casein and goat's milk protein (GM) in coprofiltrates. **Results:** The highest frequency of the high IgG4 was discovered to CMP and goats' milk was observed among children from Saint Petersburg during comparative assessment of the frequency of defining IgG4 to milk proteins in healthy newborns aged 2.5 months living in Moscow and Saint-Petersburg. The highest frequency of IgG4 increased rates to milk proteins among newborns from Kazan, Khabarovsk and Vladivostok was diagnosed during first three months of life on breastfeeding without any clinical symptoms of food intolerance. With age decrease of the frequency of specific IgG4 to milk proteins were observed among all babies from above-mentioned cities. By 8 month of life it made isolated cases. **Conclusions:** High frequency of increased IgG4 to milk proteins among 2 months old babies on breastfeeding was observed in the cities of Central and Far Eastern districts of Russian Federation. In this regard it can be supposed that IgG4s were got from mothers in the prenatal period and after birth through breastfeed. The presence of high frequency of the increased indexes of specific IgG4 to milk proteins probably was related to mothers' nutrition habits during pregnancy and lactation periods.

Keywords: specific IgG4, babies, Regions of the Russian Federation

Received 30 June 2021; Revised 19 October 2021; Accepted 10 November 2021

For citation: Denisova S.N., Tarasova O.V., Ni A., Revakina V.A., Il'enko L.N. Sakharova E.S. Features of the formation of specific IgG4 antibodies to milk proteins in healthy young children living in different megalopolises of the Russian Federation, *Pacific Medical Journal*. 2021;4:70–79. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-70-79

Corresponding author: Svetlana N. Denisova, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics No 2 of the PF Russian National Research Medical University named after NI Pirogov, (1 Ostrovityanova st., Moscow, 117879, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-4854-1925; e.mail: sndenisova@yandex.ru

Развитие иммунной системы продолжается до 7-10-летнего возраста, представляя собой нелинейный процесс, который не коррелирует непосредственно с антропометрическими или функциональными характеристиками организма. Иммуногенез сопровождается дифференцировкой В- и Т-лимфоцитов, которые отвечают на активацию TCR-рецепторов при взаимодействии с антигеном и главным комплексом гистосовместимости [1, 2]. Иммунологическая память имеет индивидуальный характер и приобретается в течение всей жизни, притом что наследственные факторы определяют конституциональный иммунитет и индивидуальную иммунореактивность на конкретный спектр антигенов [3, 4].

Возникновение пищевой аллергии (ПА) связано с нарушением оральной иммунной толерантности у детей [5]. После рождения дифференцировка приращенных пищевыми антигенами и биоксеногенами Т-наивных клеток кишечника-ассоциированной лимфоидной ткани осуществляется, вероятно, при участии IgA и факторов трансформации роста, секретируемых эпителиальными клетками молочной железы матери [6]. Включение иммунных факторов в реализацию аллергического воспаления при пищевой сенсибилизации опосредуют IgE и IgG. Гуморальный иммунитет новорожденного обеспечивают в основном материнские IgG. Способность к синтезу собственных IgG появляется после двухмесячного возраста, при этом происходит постепенная элиминация материнских антител [7]. Среди подклассов IgG наибольший интерес в контексте развития аллергической сенсибилизации представляют IgG4.

В исследованиях было показано, что IgG4 обладают протективным эффектом и могут участвовать в формировании иммунологической толерантности при длительном воздействии антигена [8]. Подтверждением важной роли этих антител являются данные о взаимосвязи снижения выраженности симптомов аллергии с увеличением уровня специфических IgG и снижением уровня аллергенспецифических IgE. Также было установлено, что поддержание толерантности к белкам коровьего молока коррелировало с высоким уровнем соответствующих специфических IgG [9]. Интересные данные о роли IgG в формировании оральной толерантности у здорового потомства были добыты в экспериментальных исследованиях [10]. Результаты, полученные в эксперименте на животных, показали формирование оральной толерантности у потомства с участием неонатального Fc-фрагмента (FcRn) – рецептора Fc-фрагмента IgG, который экспрессируется дендритными клетками. Связывание комплекса овалбумина и специфических

IgG с этими рецепторами стимулировало формирование оральной толерантности у потомства и предотвращало развитие IgE-опосредованной анафилаксии за счет индукции Tregs [10].

Однако несмотря на обширные исследования, проводимые с целью выявления и изучения различных иммунных факторов, участвующих в формировании, как пищевой толерантности, так и пищевой сенсибилизации, ряд вопросов, касающихся участия IgE-опосредованных и IgG-опосредованных иммунных реакций, остается недостаточно изученным.

Цель настоящей работы состояла в исследовании показателей специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста, проживающих в разных мегаполисах РФ.

Материал и методы

Проводилось комплексное изучение концентрации специфических IgG4 к молочным белкам в копрофильtrate у 259 здоровых детей первого года жизни, проживающих в Москве (n=60), Санкт-Петербурге (n=50), Казани (n=55), Хабаровске (n=43) и Владивостоке (n=51).

Критериями включения детей в исследование являлись:

- ♦ пол – девочки и мальчики;
- ♦ возраст – от 2 месяцев до 8 месяцев жизни;
- ♦ все дети были доношенные;
- ♦ масса и длина тела у всех детей соответствовали нормальному гармоничному физическому развитию, в соответствии с центильными таблицами для данной возрастной группы;
- ♦ на начало и в процессе проведения исследования дети были практически здоровы;
- ♦ у детей не было аллергических реакций на момент проведения исследования и в анамнезе;
- ♦ отсутствие каких-либо других видов питания, кроме указанных адаптированных молочных смесей на данный период наблюдения;
- ♦ у пациентов не было острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и тяжелых инфекций;
- ♦ дети не получали пробиотики;
- ♦ к началу наблюдения дети не получали прикорм;
- ♦ у детей не было признаков перинатальной энцефалопатии;
- ♦ письменное согласие родителей на участие в наблюдении.

Критериями исключения детей из исследования были:

- ♦ дети, находящиеся на смешанном вскармливании;

- ♦ дети с аллергическими заболеваниями и реакциями;
- ♦ дети с острыми заболеваниями на момент проведения исследования;
- ♦ отсутствие письменного согласия родителей на участие в наблюдении;
- ♦ участие в другой исследовательской программе в течение последних трех месяцев.

Для количественного определения в копрофиль-тратах специфических IgG4 к белку коровьего молока (БКМ), бета-лактоглобулину (β -ЛГ), α -лактальбумину (α -ЛА), казеину и белку козьего молока (КМ) применялся неконкурентный иммуноферментный анализ с использованием тест-систем фирмы Dr.Fooke (Германия) [патент изобретения №2633749 «Способ диагностики пищевой аллергии»].

При сравнительном анализе частоты специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей раннего возраста изучались:

1. Динамика частоты IgG4 к молочным белкам в зависимости от возраста детей в каждом городе.

2. Динамика частоты IgG4 к молочным белкам в зависимости от возраста детей и вида вскармливания в каждом городе.

3. Сравнительные отличия между городами частоты IgG4 к молочным белкам в зависимости от возраста детей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA фирмы StatSoftInc (США). Производился расчет средних значений признака (M), стандартных ошибок среднего признака (m), средних квадратичных отклонений (σ). По U-критерию Манна-Уитни была оценена достоверность различий при значениях вероятности $p < 0,05$. Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые при $p < 0,001$. При анализе таблиц сопряженности для оценки статистической значимости различий двух относительных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона. Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые при $p < 0,001$.

Таблица 1

Частота повышенного содержания специфических IgG4 антител к молочным белкам у здоровых детей первого полугодия жизни из гг. Москвы и Санкт-Петербурга

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела										
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
	Возраст 2,77±0,84 мес.										
I.Москва n=60	7	11,6	3	5,0	2	3,3	9	15,0	4	6,6	
II. Санкт Петербург n=50	18	36,0	10	20,0	3	6,0	8	16,0	11	22,0	
	Возраст 4,97±0,37 мес.										
I. Москва n=60	4	6,6	10	16,6	5	8,3	2	3,3	5	8,3	
II.Санкт-Перебург n=50	12	24,0	4	8,0	6	12,0	8	16,0	11	22,0	
Примечание: В зависимости от возраста I-I Москва II-II Санкт-Петербург		I-I χ²=0,901; P ₁₋₁ >0,05 χ²=4,22; P ₂₋₂ =0,04 χ²=1,36; P ₃₋₃ >0,05 χ²=4,904; P ₄₋₄ =0,027 χ²=0,12; P ₅₋₅ >0,05					II-II χ²=1,714; P ₁₋₁ >0,05 χ²=2,99; P ₂₋₂ >0,05 χ²=1,099; P ₃₋₃ >0,05 χ²=0,00; P ₄₋₄ >0,05 χ²=0,00; P ₅₋₅ >0,05				
Примечание: Возраст 2,77±0,84 мес. I-II Москва-Санкт- Петербург		I-II χ²=9,195; P ₁₋₁ =0,003 χ²=5,888; P ₂₋₂ =0,016 χ²=0,674; P ₃₋₃ >0,05 χ²=0,021; P ₄₋₄ >0,05 χ²=5,445; P ₅₋₅ =0,016									
Примечание: Возраст 4,97±0,37 мес. I-II Москва-Санкт- Петербург		I-II χ²=6,592; P ₁₋₁ =0,011 χ²=1,844; P ₂₋₂ >0,05 χ²=0,407; P ₃₋₃ >0,05 χ²=5,295; P ₄₋₄ =0,022 χ²=4,098; P ₅₋₅ =0,043									

*критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $p < 0,05$

Результаты исследования

Частота повышенных показателей специфических IgG4 к БКМ у здоровых детей Москвы в возрасте 2,5 месяцев жизни на фоне естественного вскармливания составляла от 20% к альфа-лактальбумину до 10% случаев к БКМ. У младенцев такого же возраста Санкт-Петербурга обнаружены специфические IgG4 от 44% к БКМ до 24% случаев к белку козьего молока. При сравнительной оценке частоты обнаружения IgG4 к молочным белкам между младенцами обоих городов в возрасте 2,5 месяцев жизни наибольшая частота высоких IgG4 выявляется в Санкт-Петербурге к БКМ (44% и 10%, соответственно) и козьему молоку (24% и 6,7%, соответственно). Тогда как частота IgG4 к альфа-лактальбумину была выше у детей из Москвы (20% и 8%, соответственно). При этом на естественном вскармливании в 2,5 месяца жизни IgG4 к β -лактальбумину не были обнаружены ни у младенцев из Москвы, ни у малышей из Санкт-Петербурга.

У большинства наблюдаемых здоровых младенцев из этих городов обнаруживается латентная асимптотическая IgE сенсibilизация к молочным белкам. Так, частота латентной IgE сенсibilизации у детей составила в г. Москве от 46,7% до 33,3%, в г. Санкт-Петербурге от 80% до 53,3%. Повышенная концентрация IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев в периоде 2,5 и 5-ти месяцев жизни, как на естественном, так и на искусственном вскармливании была значительно ниже по сравнению с частотой аллергенспецифических IgE к указанным видам белков.

После перевода на искусственное вскармливание к 5-месячному возрасту частота обнаружения IgG4 к молочным белкам была примерно одинаковой

у младенцев из обоих городов, но значительно ниже, чем в 2,5 месячном возрасте на естественном вскармливании (табл.1).

С увеличением возраста детей сохранялась тенденция к снижению частоты обнаружения специфических IgG4 к молочным белкам и к 8-месячному возрасту практически составляли единичные случаи (табл. 2, 3).

При сравнительном анализе частоты обнаружения специфических IgG4 к молочным белкам из Москвы и Санкт-Петербурга значимые отличия имели место только в возрасте 2,5 месяцев жизни на естественном вскармливании. Так, у детей из Санкт-Петербурга частота повышенных IgG4 к БКМ и козьему молоку была достоверно выше, чем у младенцев из Москвы (табл. 1, 2, 3).

У младенцев первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании из Москвы и Санкт-Петербурга отмечалась повышенная концентрация IgG4 к белку коровьего молока, казеину, альфа-лактальбумину и козьему молоку в пределах +1 класса. С возрастом, несмотря на перевод на искусственное вскармливание, у здоровых младенцев из обоих городов концентрация специфических IgG4 к белку коровьего молока, белковым фракциям коровьего молока, а также к козьему молоку достоверно снижалась до нормальных возрастных величин (табл. 4).

Таким образом, у детей из Москвы и Санкт-Петербурга с возрастом отмечалось снижение частоты специфических IgG4 к молочным белкам и к 7-8-месячному возрасту после перевода детей на искусственное вскармливание составляла единичные случаи. Наибольшая частота повышенных IgG4 к молочным белкам была диагностирована в первые три месяца жизни

Таблица 2

Частота повышенного содержания специфических IgG4 антител к молочным белкам у здоровых детей 5-6 месяцев жизни из гг. Москвы и Санкт-Петербурга

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела										
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
	Возраст 4,97±0,37 мес.										
I.Москва n=60	4	6,6	10	16,6	5	8,3	2	3,3	5	8,3	
II. Санкт-Петербург n=50	12	24,0	4	8,0	6	12,0	8	16,0	11	22,0	
	Возраст 6,09±0,55 мес.										
I. Москва n=60	5	8,3	4	6,6	3	5,0	1	1,6	3	5,0	
II.Санкт-Петербург n=50	5	10,0	0	0	1	2,0	0	0	3	6,0	
Примечание: В зависимости от возраста I-I Москва II-II Санкт-Петербург		I-I χ2=0,12; P1-1> 0,05 χ2=2,911; P2-2>0,05 χ2=0,536; P3-3>0,05 χ2=0,00; P4-4>0,05 χ2=0,536 P5-5>0,05					II-II χ2=3,473; P1-1>0,05 χ2=2,99; P2-2>0,05 χ2= 3,84; P3-3=0,05 χ2=8,696; P4-4=0,004 χ2=5,316; P5-5=0,022				

Таблица 3

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей второго полугодия жизни из гг. Москвы и Санкт-Петербурга

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β-ЛГ 3		α-ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Возраст 6,09±0,55 мес.									
I.Москва n=60	5	8,3	4	6,6	3	5,0	1	1,6	3	5,0
II. Санкт-Петербург n=50	5	10,0	1	2,0	1	2,0	1	2,0	3	6,0
	Возраст 7,28±0,42 мес.									
I. Москва n=60	1	1,7	3,0	5,0	1	1,7	1	1,7	2	3,3
II.Санкт-Петербург n=50	2	4,0	0	0	0	0	0	0	1	2,0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Москва II-IIСанкт-Петербург	I-I χ ² = 2,189; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =0,029; P ₂₋₂ >0,05 χ ² = 2,621; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,858; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =2,621; P ₅₋₅ >0,05					II-II χ ² =0,95; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =0,869; P ₂₋₂ >0,05 χ ² =0,869; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,869; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =0,758; P ₅₋₅ >0,05				
Примечание: Возраст 6,09±0,55 мес. I-II Москва-Санкт-Петербург	I-II χ ² =0,092; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =1,369; P ₂₋₂ >0,05 χ ² =0,07; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,017; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =0,053; P ₅₋₅ >0,05									
Примечание: Возраст 7,28±0,42 мес. I-II Москва-Санкт-Петербург	I-II χ ² =0,574; P ₁₋₁ >0,05 χ ² =2,613; P ₂₋₂ >0,05 χ ² =0,852; P ₃₋₃ >0,05 χ ² =0,852; P ₄₋₄ >0,05 χ ² =0,192; P ₅₋₅ >0,05									

Таблица 4

Динамика показателей специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей Москвы и Санкт-Петербурга ($M \pm m$)

Возраст (мес.)	Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г. Москва				
	БКМ	Казеин	β -ЛГ	α -ЛА	Козье молоко
2,77±0,84 n=60	1,67±0,79	1,51±0,63	1,25±0,64	1,39±0,77	1,45±0,72
4,97±0,37 n=60	1,64±0,63	1,64±0,93	1,37±0,69	1,28±0,64	1,61±0,75
6,16±0,32 n=60	1,52±0,77	1,31±0,73	1,19±0,70	1,12±0,65*	1,25±0,73
7,28±0,42 n=60	1,21±0,60**	1,24±0,59*	1,08±0,49	0,99±0,51**	1,05±0,63**
Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г. Санкт-Петербург					
2,88±0,97 n=50	2,08±0,93	1,88±0,82	1,62±0,63	1,62±0,89	1,94±0,71
5,17±0,47 n=50	2,06±1,09	1,61±0,66	1,54±0,73	1,72±0,81	1,91±0,99
6,09±0,55 n=50	1,60±0,79**	1,17±0,41***	1,14±0,57***	1,22±0,58*	1,40±0,74***
7,36±0,70 n=50	1,40±0,63***	1,14±0,49***	1,12±0,52***	1,03±0,51***	1,19±0,57***

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

на грудном вскармливании при отсутствии каких-либо клинических симптомов пищевой непереносимости.

Результаты исследования частоты специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев из Казани, Хабаровска и Владивостока представлены в таблицах 5 и 6. Так, частота повышенных IgG4 к БКМ и другим белковым фракциям коровьего молока, а также козьему молоку у здоровых детей на естественном вскармливании в возрасте 2-3 месяцев жизни была высокой во всех указанных городах. При этом ни у одного ребенка не было замечено клинических симптомов пищевой непереносимости.

Частота обнаружения IgG4 к казеину и к козьему молоку у детей из Владивостока на естественном вскармливании первых трех месяцев жизни достоверно превышала аналогичные значения у младенцев из Казани и Хабаровска. У детей 5-месячного возраста после перевода их на искусственное вскармливание

не отмечалось значимого снижения этих показателей во всех указанных городах (табл. 5). Однако, начиная с 6-месячного возраста, частота обнаружения повышенных IgG4 к большинству молочных белков достоверно снижалась до единичных случаев или исчезновения специфических IgG4 (табл. 6, 7).

У здоровых младенцев, появляется латентная асимптоматическая IgE-сенсibilизация к БКМ, и козьему молоку, частота которой составила во Владивостоке от 76,3% до 47,1%, в Хабаровске от 48,8% до 30,2%, в Казани от 41,8% до 21,8% случаев. Сравнительный анализ показывает, что повышенный уровень IgG4 у здоровых младенцев, находящихся на смешанном вскармливании в первые пять месяцев жизни, встречается значительно реже аллергенспецифических IgE.

При анализе концентрации специфических IgG4 к молочным белкам у младенцев первых трех месяцев жизни на естественном вскармливании из

Таблица 5

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей первого полугодия жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 2,50±1,02 мес.										
I. Владивосток n=51	8	15,7	13	25,5	9	17,6	9	17,6	15	29,4
II. Хабаровск n=43	7	16,3	2	4,6	4	9,3	10	23,3	2	4,6
III. Казань n=55	14	25,4	10	18,2	13	23,6	10	18,2	9	16,4
Возраст 4,89±0,48 мес.										
I. Владивосток n=51	6	11,8	9	17,6	8	15,7	4	7,8	8	15,7
II. Хабаровск n=43	13	6,9	5	11,6	2	4,6	3	6,9	4	9,3
III. Казань n=55	12	21,8	10	18,2	8	14,5	11	20,0	8	14,5
Примечание: В зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2=0,331$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,927$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,071$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=2,204$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=2,751$; $P_{5-5}>0,05$		II-II $\chi^2=1,811$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,4$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,717$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=4,44$; $P_{4-4}=0,036$ $\chi^2=0,717$; $P_{5-5}>0,05$		III-III $\chi^2=0,201$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,471$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,059$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,07$; $P_{5-5}>0,05$					
Примечание: Возраст 2,50±1,02 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,006$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,266$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,363$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,455$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=9,655$; $P_{5-5}>0,002$		I-III $\chi^2=1,535$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,495$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,909$; $P_{3-3}<0,05$ $\chi^2=0,005$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=2,572$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=1,207$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=4,112$; $P_{2-2}=0,043$ $\chi^2=3,458$; $P_{3-3}=0,063$ $\chi^2=0,008$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=3,322$; $P_{5-5}>0,05$					
Примечание: Возраст 4,89±0,48 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,618$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,505$; $P_{2-2}<0,05$ $\chi^2=2,988$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,025$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,854$; $P_{5-5}>0,05$		I-III $\chi^2=1,897$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,005$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,027$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,219$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,027$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=4,101$; $P_{1-1}=0,043$ $\chi^2=0,718$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=2,578$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,343$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,617$; $P_{5-5}>0,05$					

Таблица 6

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей
5-6 месяцев жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 4,89±0,48 мес.										
I.Владивосток n=51	6	11,8	9	17,6	8	15,7	4	7,8	8	15,7
II. Хабаровск n=43	3	6,9	5	11,6	2	4,6	3	6,9	4	9,3
III. Казань n=55	12	21,8	10	18,2	8	14,5	11	20,0	8	14,5
Возраст 6,15±0,39 мес.										
I. Владивосток n=51	4	7,8	1	1,9	3	5,9	3	5,9	1	1,9
II.Хабаровск n=43	2	4,6	1	2,3	2	4,6	0	0	5	11,6
III.Казань n=55	1	1,8	2	3,6	1	1,8	9	0	0	0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2=0,001$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=7,096$; $P_{2-2}=0,008$ $\chi^2=2,547$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,153$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=5,971$ $P_{5-5}=0,015$		II-II $\chi^2=0,212$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=2,867$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,108$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,124$; $P_{5-5}>0,05$		III-III $\chi^2=10,555$; $P_{1-1}=0,002$ $\chi^2=5,986$; $P_{2-2}=0,015$ $\chi^2=5,93$; $P_{3-3}=0,015$ $\chi^2=12,222$; $P_{4-4}<0,001$ $\chi^2=8,627$; $P_{5-5}=0,004$					

Владивостока, Хабаровска и Казани отмечалась повышенная концентрация IgG4 к БКМ, казеину, альфа-лактальбумину и козьему молоку в пределах +1 класса. С возрастом у всех здоровых младенцев из вышеуказанных городов концентрация специфических IgG4 достоверно снижалась до нормальных возрастных величин (табл. 8).

Обсуждение полученных данных

В течение длительного времени основное внимание при изучении антителных механизмов развития аллергических и атопических заболеваний уделялось аллергенспецифическим IgE. В последние десятилетия получены убедительные доказательства участия в патофизиологии атопии определенных подклассов IgG. Так, было показано, что материнские IgG обладают протективным эффектом в отношении развития сенсибилизации к аллергену у детей. Авторы определили сильную корреляционную связь между специфическими IgG в грудном молоке, пуповинной крови и материнской крови. При этом у детей от матерей с высокой концентрацией специфических IgG отсутствовала IgE сенсибилизация к данному антигену, и материнские IgG сохранялись у ребенка до 6-месячного возраста, определяя, таким образом, раннее иммунное программирование [11]. В настоящее время считается, что основным механизмом развития пищевой

непереносимости является увеличение проницаемости стенки кишечника с попаданием пищевых антигенов в общий кровоток и развитием IgG-опосредованного иммунного ответа, сопровождающегося снижением количества противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10 [12]. Делались попытки использовать измерения концентрации специфических IgG/IgG4 в качестве диагностических маркеров пищевой непереносимости или пищевой сенсибилизации, в том числе при атопическом дерматите [8]. Есть сведения о том, что у детей с IgE сенсибилизацией к белкам коровьего молока на фоне употребления молока были более высокие показатели IgG4 к лактоглобулину по сравнению с детьми, которые его не употребляли, что указывало на роль IgG4 в поддержании оральной толерантности [13]. Кроме того, необходимо отметить, что специфические IgG к пищевым антигенам достаточно часто обнаруживаются при отсутствии клинических проявлений. Поэтому, в настоящее время считается, что у здоровых людей наличие специфических IgG4 отражает, прежде всего, факт контакта с аллергеном и не позволяет сделать вывод о наличии аллергической сенсибилизации [8].

При сравнительной оценке частоты выявления IgG4 к молочным белкам у здоровых младенцев в возрасте 2,5 месяцев жизни из Москвы и Санкт-Петербурга наибольшая частота высоких IgG4 нами обнаружена к БКМ и козьему молоку у детей из Санкт-Петербурга.

Таблица 7

Частота повышенного содержания специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей второго полугодия жизни из Владивостока, Хабаровска и Казани

Города	Аллергенспецифические IgG4 антитела									
	БКМ 1		Казеин 2		β -ЛГ 3		α -ЛА 4		Козье молоко 5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст 6,15 $\pm$ 0,39 мес.										
I.Владивосток n=51	4	7,8	1	1,9	3	5,9	3	5,9	1	1,9
II. Хабаровск n=43	3	6,9	1	2,3	2	4,6	0	0	5	11,6
III. Казань n=55	1	1,8	2	3,6	1	1,8	0	0	0	0
Возраст 7,17 $\pm$ 0,43 мес.										
I. Владивосток n=51	1	1,9	0	0	0	0	2	3,9	0	0
II.Хабаровск n=43	2	4,6	0	0	2	4,6	1	2,3	4	9,3
III.Казань n=55	0	0	1	1,81	0	0	0	0	0	0
Примечание: В зависимости от возраста I-I Владивосток II-II Хабаровск III-III Казань	I-I $\chi^2=1,893$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,01$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=3,091$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,21$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=1,01$; $P_{5-5}>0,05$		II-II $\chi^2=0,212$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=1,012$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=1,02$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,124$; $P_{5-5}>0,05$		III-III $\chi^2=1,068$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,403$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,068$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{5-5}>0,05$					
Примечание: Возраст 6,15 $\pm$ 0,39 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,025$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,015$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,07$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=2,613$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=3,649$; $P_{5-5}=0,057$		I-III $\chi^2=1,954$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,324$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=1,081$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,151$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=1,03$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=1,49$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,178$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,573$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=6,382$; $P_{5-5}=0,012$					
Примечание: Возраст 7,17 $\pm$ 0,43 мес. I-II Владивосток- Хабаровск I-III Владивосток-Казань II-III Хабаровск-Казань	I-II $\chi^2=0,547$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=2,424$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=0,192$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=4,955$; $P_{5-5}=0,027$		I-III $\chi^2=1,089$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,324$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=3,151$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=0,00$; $P_{5-5}>0,05$		II-III $\chi^2=2,611$; $P_{1-1}>0,05$ $\chi^2=0,79$; $P_{2-2}>0,05$ $\chi^2=2,611$; $P_{3-3}>0,05$ $\chi^2=1,292$; $P_{4-4}>0,05$ $\chi^2=5,334$; $P_{5-5}=0,021$					

У младенцев из гг. Казани, Хабаровска и Владивостока наибольшая частота повышенных показателей IgG4 к молочным белкам также диагностирована в первые три месяца жизни на грудном вскармливании при отсутствии каких-либо клинических симптомов пищевой непереносимости. С возрастом у всех детей из вышеуказанных городов отмечалось снижение частоты специфических IgG4 к молочным белкам, и к 8-ми месяцам жизни составляла единичные случаи.

Заключение

Полученные данные указывают на высокую частоту повышенных IgG4 к молочным белкам у 2-месячных детей на грудном вскармливании в городах Центрального и Дальневосточного округов РФ, которая не имела достоверных отличий у младенцев, проживавших во всех указанных городах. Учитывая

отсутствие региональных отличий при достаточно высокой частоте повышенных IgG4 к молочным белкам у 2-х месячных детей на грудном вскармливании во всех указанных городах можно предположить, что IgG4 были получены от матерей во внутриутробном периоде и после рождения с грудным молоком. Наличие высокой частоты повышенных показателей специфических IgG4 к молочным белкам, вероятно, было связано с характером питания матерей во время беременности и в период лактации.

В связи с этим можно предположить, что в наших исследованиях у здоровых младенцев IgG4 были получены от матерей во внутриутробном периоде и после рождения с грудным молоком. Наличие повышенных IgG4 к молочным белкам у наблюдаемых здоровых детей, вероятно, было связано с характером питания матерей, как во время беременности, так и в период

Таблица 8

Динамика показателей специфических IgG4 к молочным белкам у здоровых детей
Владивостока, Хабаровска и Казани ($M \pm m$)

Возраст, мес. $M \pm m$	Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г.Владивосток				
	БКМ	Казеин	β -ЛГ	α -ЛА	Козье молоко
2,50 $\pm$ 1,02 n=51	1,63 $\pm$ 0,96	2,04 $\pm$ 0,78	1,58 $\pm$ 0,87	1,55 $\pm$ 0,81	2,02 $\pm$ 0,90
4,89 $\pm$ 0,48 n=51	1,47 $\pm$ 0,90	1,60 $\pm$ 0,84*	1,49 $\pm$ 0,83	1,30 $\pm$ 0,83	1,67 $\pm$ 0,84*
6,15 $\pm$ 0,39 n=51	1,40 $\pm$ 0,69	1,20 $\pm$ 0,53**	1,31 $\pm$ 0,72	1,29 $\pm$ 0,68	1,32 $\pm$ 0,66**
7,17 $\pm$ 0,43 n=51	1,23 $\pm$ 0,51*	1,13 $\pm$ 0,53***	1,06 $\pm$ 0,52**	1,27 $\pm$ 0,18	1,03 $\pm$ 0,47***
Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г.Хабаровск					
2,6 $\pm$ 0,90 n=43	1,67 $\pm$ 0,80	1,48 $\pm$ 0,69	1,29 $\pm$ 0,76	1,57 $\pm$ 0,89	1,11 $\pm$ 0,83
5,2 $\pm$ 0,58 n=43	1,64 $\pm$ 0,63	1,43 $\pm$ 0,74	1,29 $\pm$ 0,63	1,26 $\pm$ 0,69	1,42 $\pm$ 0,81
6,1 $\pm$ 0,62 n=43	1,38 $\pm$ 0,65	1,16 $\pm$ 0,49*	1,20 $\pm$ 0,64	1,02 $\pm$ 0,55*	1,58 $\pm$ 0,89*
7,4 $\pm$ 0,84 n=43	1,18 $\pm$ 0,55**	1,08 $\pm$ 0,46**	1,21 $\pm$ 0,99	1,14 $\pm$ 0,65	1,28 $\pm$ 0,74
Аллергенспецифические IgG4 (мкг/мл), г.Казань					
2,97 $\pm$ 0,61 n=55	1,96 $\pm$ 0,91	1,81 $\pm$ 0,86	1,69 $\pm$ 0,93	1,53 $\pm$ 0,89	1,76 $\pm$ 0,74
5,06 $\pm$ 0,64 n=55	1,98 $\pm$ 0,99	1,71 $\pm$ 0,83	1,55 $\pm$ 0,81	1,56 $\pm$ 0,94	1,57 $\pm$ 0,78
6,07 $\pm$ 0,61 n=55	1,36 $\pm$ 0,60***	1,35 $\pm$ 0,65**	1,22 $\pm$ 0,59**	1,09 $\pm$ 0,60**	1,18 $\pm$ 0,45***
7,22 $\pm$ 0,65 n=55	1,03 $\pm$ 0,53***	1,20 $\pm$ 0,60***	1,14 $\pm$ 0,51***	0,99 $\pm$ 0,15***	1,04 $\pm$ 0,46***

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

лактации. При этом у младенцев из наблюдаемых регионов РФ имела место одинаковая тенденция динамики частоты повышенных IgG4 к молочным белкам, которая зависела только от их возраста. Учитывая снижение частоты повышенных специфических IgG4 после трех месяцев жизни, с минимальной их частотой к 8 месяцам жизни, у детей происходила постепенная элиминация материнских антител, что совпадало с результатами наблюдений других авторов [7,14,15]. Полученные данные также подтверждают точку зрения некоторых исследователей [11,12], что наличие специфических IgG4 отражает факт внутриутробного и раннего неонатального контакта с пищевыми аллергенами матери, которые ребенок получил в виде материнских IgG4 в антенатальном и в раннем постнатальном периоде.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – О.В.Т., С.Н.Д., В.А.Р., А.Н., Л.И.И.

Сбор и обработка материала – О.В.Т., С.Н.Д., А.Н., ЕСС

Статистическая обработка – О.В.Т., С.Н.Д., А.Н., В.А.Р.

Написание текста – О.В.Т., С.Н.Д., А.Н., В.А.Р., ЕСС

Редактирование – С.Н.Д., А.Н., Л.И.И.

Литература:

1. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
2. Gotthardt D., Trifinopoulos J., Sexl V., Putz E.M. JAK/STAT Cytokine Signaling at the Crossroad of NK Cell Development and Maturation. *Front. Immunol.* 2019; 10:2590. doi: 10.3389/fimmu.2019.02590.
3. Ygberg S., Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 2012;101(2): 120–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.
4. Renz H., Adkins B.D., Bartfeld S., Blumberg R.S., Farber D.L., Garssen J., Ghazal P., Hackam D.J., Marsland B.J., McCoy K.D.,

- Penders J., Prinz I., Verhasselt V., von Mutius E., Weiser J.N., Wesemann D.R., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity-early priming for life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4):1212-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.019.
5. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015; 62(6):1523-9. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.013.
6. Klose C.S.N. and Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat. Immunol.* 2016; 17(7):765-74. doi: 10.1038/ni.3489.
7. J.P. van den Berg, E.A.M. Westerbeek, F.R.M. van der Klis, G.A.M. Berbers, R.M. van Elburg. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 67-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.
8. Wichmann K., Heratizadeh A., Werfel T. In-vitro diagnostic in atopic dermatitis: Options and limitations. *Allergol. Select.* 2017;1(2):150-159. doi: 10.5414/ALX01549E
9. Perezábad L., Reche M., Valbuena T. Rosina López-Fandiño, Elena Molina, Iván López-Expósito. Oral food desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy: immunological changes underlying desensitization. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):35-42. doi: 10.4168/aa.2017.9.1.35.
10. Ohsaki A, Venturelli N, Buccigrosso TM, Osganian SK, Lee J, Blumberg RS, Oyoshi MK. Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *J. Exp. Med.* 2018 Jan 2; 215(1): 91-113. doi: 10.1084/jem.20171163.
11. Lupinek C., Hochwallner H., Johansson C., Mie A., Rigler E., Scheynius A., Alm J., Valenta R. Maternal allergen-specific IgG might protect the child against allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):536-548. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.051.
12. Shakoor Z, AlFaifi A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhaly RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med.* 2016; 36(6): 386-390. doi: 10.5144/0256-4947.2016.386.
13. Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Hoffen E. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103-10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02749.x.
14. Davies A.M., Sutton B.J. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol. Rev.* 2015; 268(1): 139-59. doi: 10.1111/imr.12349.
15. J.P. van den Berg, E.A.M. Westerbeek, F.R.M. van der Klis, G.A.M. Berbers, R.M. van Elburg. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 67-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.