

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, Российская Федерация

# Значение клинико-лабораторного фенотипа в прогнозировании течения аллергии к белкам коровьего молока

## Contacts:

Varlamov Evgeniy Evgenievich, Candidate of Medical Science, Senior Researcher at the Department of Allergy and Clinical Immunology at the MRI of Pediatrics and Pediatric Surgery FSBI, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 2 Taldomskaya Str., Moscow 125412, Tel.: (495) 483-25-25, e-mail: varlamov80@mail.ru

Article received: 22.07.2013, Accepted for publication: 23.12.2013

Прогнозирование течения аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) позволяет определить сроки повторного аллергологического обследования и длительность элиминационной диеты с целью ее расширения. **Цель исследования:** идентифицировать клинико-лабораторный фенотип пациентов с длительно персистирующей аллергией к БКМ. **Пациенты и методы:** в исследование включили 52 ребенка с аллергией к БКМ в возрасте от 3 мес до 5 лет. Критерием развития толерантности являлся отрицательный результат открытой пероральной провокационной пробы с коровьим молоком. **Результаты:** толерантность к коровьему молоку развилась у 15 из 52 (28,8%) пациентов. Толерантность в течение 12 мес развилась у 10 (19,2%), через 24 мес — у 3 (5,8%), через 36 мес — у 1 (1,9%) и через 60 мес — у 1 (1,9%) ребенка. В группе пациентов с персистирующей аллергией к БКМ отмечено повышение концентрации специфических IgE к БКМ ( $p = 0,006$ ) по сравнению с группой детей с развившейся толерантностью. Также в этой группе достоверно чаще имели место тяжелое течение атопического дерматита ( $p = 0,01$ ), сенсibilизация к аллергенам злаков ( $p = 0,006$ ) и ингаляционным аллергенам ( $p = 0,04$ ), а также наличие бронхиальной астмы ( $p = 0,037$ ). **Выводы:** при оценке вероятности развития толерантности к БКМ необходимо учитывать не только степень сенсibilизации к ним, но и степень тяжести атопического дерматита, наличие бронхиальной астмы, сенсibilизации к другим пищевым и ингаляционным аллергенам. У пациентов с персистирующей аллергией к БКМ с достаточно высокой долей вероятности можно ожидать развития бронхиальной астмы, что обуславливает необходимость разработки соответствующих профилактических мер в данной группе больных.

**Ключевые слова:** дети, аллергия к белкам коровьего молока, прогноз, толерантность.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 19–22)

## ВВЕДЕНИЕ

У детей раннего возраста атопический дерматит (АтД) и аллергические поражения желудочно-кишечного тракта чаще всего обусловлены сенсibilизацией к белкам коровьего молока (БКМ). В настоящее время широко распространено мнение, что у большинства пациентов

с аллергией к БКМ толерантность развивается к возрасту 3 лет [1]. Однако, по данным ряда исследований, аллергия к БКМ может персистировать в течение 5 и более лет [2, 3].

Вероятным объяснением такой вариабельности сроков развития толерантности может служить неод-

Е.Е. Varlamov, A.N. Pampura

Moscow Research Institute of Pediatric and Child Surgery, Russian Federation

## The Value of Clinical and Laboratory Phenotype in Predicting the Course of Cow's Milk Allergy

The prognosis of allergy to cow's milk protein allows to determine the length of elimination diet, and the timing of repeated prick screening for its expansion. **Aim:** to identify clinical and laboratory phenotype of patients with persistent cow's milk allergy. **Patients and methods:** the study included 52 children with allergy to cow's milk protein aged from 3 months to 5 years. The criterion for the development of tolerance to cow's milk was negative result of open oral provocation test with cow's milk. **Results:** tolerance to cow's milk occurred in 15 of 52 (28,8%) patients. Tolerance was achieved in 12 months in 10 children (19%), in 24 months — in 3 children (5,8%), in 36 months — in 1 patient (1,9%) and in 60 months — in 1 child (1,9%). In patients with persistent cow's milk allergy the concentration of specific IgE to cow's milk protein was increased ( $p = 0,006$ ) compared to a group of children who develop tolerance. Also in this group clinical course of AD ( $p = 0,01$ ), sensitization to allergens of grasses ( $p = 0,006$ ), sensitization to inhalant allergens ( $p = 0,04$ ) and the presence of asthma ( $p = 0,037$ ) were significantly more severe. **Conclusions:** in assessing the likelihood of development of tolerance to cow's milk protein it is necessary to consider not only the degree of sensitization to cow's milk protein, but also the severity of atopic dermatitis, the presence of asthma, sensitization to other allergens such as alimentary and inhalant ones. In patients with persistent allergy to the cow's milk protein development of asthma can be expected with high probability, which causes necessity of the providing of asthma prophylaxis in this group of patients.

**Key words:** children, cow's milk allergy, prognosis, tolerance.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 19–22)

нородность популяции пациентов с аллергией к БКМ. Возможно, пациентам с персистирующей аллергией к БКМ свойственен определенный фенотип, включающий как клинические (тяжесть клинических манифестаций, наличие других аллергических заболеваний), так и лабораторные (степень сенсибилизации к БКМ, наличие сенсибилизации к другим пищевым аллергенам, наличие сенсибилизации к ингаляционным аллергенам) характеристики. Вместе с тем прогнозирование течения пищевой аллергии позволяет определить длительность элиминационной диеты и сроки повторного аллергологического обследования с целью ее расширения.

**Цель исследования:** идентифицировать клинико-лабораторный фенотип пациентов с длительно персистирующей аллергией к БКМ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Обследовано 52 ребенка с аллергией к БКМ в возрасте от 3 мес до 5 лет, Ме 1,9 [0,9; 3,0]. Клинические проявления аллергии к БКМ у всех детей были представлены АтД.

Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

### Методы исследования

Всем пациентам выполнено обследование, включавшее исследование содержания специфических IgE иммунофлуоресцентным методом (ImmunoCAP 100 Phadia AB, Швеция) к БКМ. Определение специфических IgE к другим аллергенам у каждого пациента было индивидуальным: исходили из возраста, особенностей клинических манифестаций, данных анамнеза, нутритивного статуса, диеты на момент обследования.

Повторное обследование и оценку развития толерантности проводили через 12, 24, 36 и 60 мес. Развитие пищевой толерантности оценивали на основании комплекса показателей, решающим из которых являлся отрицательный результат открытой пероральной провокационной пробы с коровьим молоком (протокол этиче-

ского комитета ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Росмедтехнологий № 1 от 23.01.07 г.) или бессимптомное употребление коровьего молока. Дополнительно использовали следующие критерии: размер папулы при кожных скарификационных пробах — не больше «++», уровень специфических IgE — не выше 2-го класса.

Были исследованы также клинико-иммунологические показатели (концентрация специфических IgE к БКМ, динамика снижения концентрации специфических IgE к БКМ, наличие сенсибилизации к другим пищевым и ингаляционным аллергенам, степень тяжести АтД, наличие бронхиальной астмы), характерные для пациентов с персистирующей аллергией к БКМ. Относительное снижение концентрации специфических IgE рассчитывали по формуле:

$$\text{Относительное } [(IgE_1 - IgE_2) / IgE_1] / t,$$

где  $IgE_1$  — концентрация специфических IgE в начале наблюдения,  $IgE_2$  — концентрация специфических IgE в конце наблюдения,  $t$  — время наблюдения в годах.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполняли с вычислением медианы, верхнего и нижнего квартиля. Достоверность различий при сравнении двух групп вычисляли по формулам непараметрической статистики ( $U$ -критерий Манна–Уитни, критерий Фишера). Анализ частоты развития толерантности проводили методом множительных оценок Каплана–Мейера. Оценку взаимосвязи течения пищевой аллергии и развития бронхиальной астмы осуществляли методом логистического регрессионного анализа с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 8.0. Критической величиной уровня значимости считали  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в катамнезе было обследовано 52 ребенка с аллергией к БКМ. Время наблюдения варьировало от 12 до 60 (в среднем 24) мес.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с аллергией к белкам коровьего молока

Параметры	Вся группа (n = 52)	Пациенты с развившейся толерантностью (n = 15)	Пациенты с персистирующей аллергией (n = 37)	p
Возраст, лет	1,9 [0,9; 3,0]	1,8 [0,6; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	-
Мальчики, n	36	11	25	-
Девочки, n	16	4	12	-
Длительность заболевания, лет	1,9 [0,9; 3,0]	1,8 [0,6; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	-
Содержание sIgE к БКМ, kU/L	13,1 [2,2; 61,3]	2,4 [1,2; 9,37]	30,1 [9,4; 87,7]	0,006
Снижение концентрации sIgE в течение 1 года, %	0,2 [0,0; 0,4]	0,6 [0,22; 0,93] <sup>a</sup>	0,0 [-0,25; 0,33] <sup>a</sup>	0,009
Тяжелый АтД, n	32	5 <sup>b</sup>	27 <sup>b</sup>	0,01
Бронхиальная астма, n	22	3 <sup>b</sup>	19 <sup>b</sup>	0,037
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, n	30	6 <sup>b</sup>	24 <sup>b</sup>	0,04
Сенсибилизация к яйцу, n	46	13	33	0,5
Сенсибилизация к рыбе, n	25	5	20	0,14
Сенсибилизация к мясу, n	26	6	20	0,27
Сенсибилизация к злакам, n	25	4 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>	0,04
Сенсибилизация к фруктам/овощам, n	26	5	21	0,1

Примечание. <sup>a</sup> —  $U$ -критерий Манна–Уитни, <sup>b</sup> — критерий Фишера.

К концу исследования толерантность к коровьему молоку развилась у 15 из 52 (28,8%) пациентов. Из них толерантность в течение 12 мес зарегистрирована у 10 (19,2%), через 24 мес — у 3 (5,8%), через 36 мес — у 1 (1,9%) и через 60 мес — также у 1 (1,9%) ребенка. Медиана длительности развития толерантности составила 46,2 мес (рис.).

Для пациентов с персистирующей аллергией к БКМ были характерны достоверно более высокие уровни специфических IgE к БКМ и медленная динамика их снижения (см. табл. 1). Кроме того, для больных с персистирующей аллергией к БКМ характерно тяжелое течение АтД, и у них чаще встречалась сенсibilизация к злакам.

Установлено, что у пациентов с персистирующей аллергией к БКМ достоверно чаще имела место сенсibilизация к ингаляционным аллергенам и развитие бронхиальной астмы по сравнению с детьми с транзиторной аллергией к БКМ (см. табл. 1).

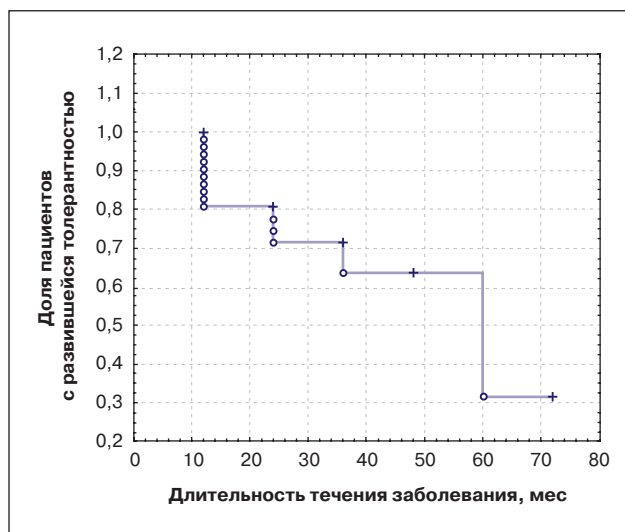
На втором этапе путем построения логистической регрессионной модели осуществляли оценку того, какой из клинко-иммунологических показателей (длительность течения АтД, исходный уровень специфических IgE к БКМ, снижение уровня специфических IgE к БКМ в течение года, степень тяжести АтД, наличие сопутствующей сенсibilизации к мясу, злакам, овощам) в наибольшей степени влияет на развитие бронхиальной астмы.

Показано, что на развитие бронхиальной астмы влияет длительность течения АтД. Влияние концентрации специфических IgE к БКМ, ее динамика в течение года, наличие сенсibilизации к другим пищевым аллергенам на развитие астмы не установлены (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как указано выше, в настоящее время широко распространено мнение, что у пациентов с аллергией к БКМ толерантность к ним развивается в течение 1–2 лет. Это подтверждено рядом исследований. Так, A. Host и S. Halken установили, что толерантность к коровьему молоку к возрасту 3 лет развилась у 87% детей [1]. Однако в других работах продемонстрировано, что аллергия к БКМ может персистировать и у детей старшего возраста. K. Saarinen и соавт. показали, что к возрасту 5 лет толерантность к коровьему молоку развилась только у 75% детей [2]. В исследовании, проведенном у 807 детей с IgE-опосредованной аллергией к БКМ, толерантность у большинства из них (79%) развилась только к возрасту 16 лет [3]. В нашем исследовании к концу периода наблюдения у 71,2% пациентов зарегистрировали персистирование аллергии к БКМ, несмотря на то, что дети находились на строгой элиминационной диете. Методом множительных оценок Каплана–Мейера показано, что вероятность развития

**Рис.** Течение аллергии к белкам коровьего молока у детей с атопическим дерматитом



толерантности снижается после 12 мес течения заболевания (см. рис.).

Возможным объяснением, того факта, что у значительной доли пациентов в настоящем исследовании не развилась толерантность, являются особенности формирования выборки в специализированном аллергологическом отделении. Результаты настоящего исследования позволяют выделить 2 группы детей: с транзиторной и персистирующей аллергией к БКМ. Вероятно, именно за счет преобладания больных с персистирующей аллергией к БКМ наблюдали длительное течение аллергии к БКМ и во всей выборке в целом.

Полученные данные позволяют предположить, что рациональным является рассмотрение естественного течения аллергии к БКМ с выделением клинко-иммунологических фенотипов. Так, для пациентов с высокой вероятностью персистирования аллергии прежде всего характерна высокая концентрация специфических IgE к БКМ. Это подтверждено результатами проводившихся в различные годы исследований и продемонстрировано в данной работе. Также мы дополнительно установили, что у детей с неблагоприятным прогнозом развития толерантности отмечается замедленное снижение содержания специфических IgE к БКМ.

Кроме того, выявлено, что у пациентов с персистирующей аллергией к БКМ чаще встречались тяжелое течение АтД и сенсibilизация к злакам. Таким образом, наличие у ребенка с аллергией к БКМ тяжелого АтД и аллергии к злакам является неблагоприятным прогностическим

**Таблица 2.** Регрессионная модель влияния пищевой аллергии на развитие бронхиальной астмы

Переменная	Коэффициент ( $\beta$ )	Стандартная ошибка	Статистика Вальда ( $\chi^2$ )	p
Длительность течения атопического дерматита	0,5	0,19	7,19	0,028
Исходный уровень sIgE к БКМ	0,005	0,009	0,3	0,1
Снижение уровня sIgE к БКМ в течение года, %	0,12	0,25	0,23	0,44
Тяжелый АтД	-0,23	0,68	0,12	0,84
Мясо	0,8	0,8	0,92	0,07
Злаки	0,87	0,71	1,49	0,15
Фрукты/овощи	-1,37	0,88	2,42	0,06

признаком с точки зрения толерантности. С другой стороны, наличие персистирующей аллергии к БКМ служит обоснованием для проведения аллергологического обследования с целью выявления IgE-гиперчувствительности к аллергенам злаков.

Особое внимание привлекает обнаруженная нами взаимосвязь между течением аллергии к БКМ и развитием бронхиальной астмы. Отмечено, что дети с бронхиальной астмой часто страдают пищевой аллергией [4]. Частота пищевой аллергии у детей с астмой может достигать 45% [5]. Также существуют данные, что пищевая аллергия является фактором риска развития бронхиальной астмы в старшем возрасте [6, 7]. Так, группа финских исследователей установила, что у детей с IgE-опосредованной аллергией к БКМ значительно увеличена концентрация NO в выдыхаемом воздухе и повышена реактивность бронхов в школьном возрасте, что является факторами, предрасполагающими к развитию астмы [6]. Более того, пищевая аллергия утяжеляет течение астмы

[8], а также служит фактором риска развития потенциально угрожающих ее форм [9].

Однако в указанных исследованиях не была учтена связь между пищевой толерантностью и развитием бронхиальной астмы. До настоящего времени эта проблема изучалась только на экспериментальных моделях [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке вероятности развития толерантности к БКМ целесообразно оценивать клинико-лабораторный фенотип пациента. Следует учитывать не только степень сенсибилизации к БКМ, но и тяжесть АтД, наличие бронхиальной астмы, сенсибилизации к другим пищевым и ингаляционным аллергенам. Кроме того, у пациентов с персистирующей аллергией к БКМ с достаточно высокой долей вероятности можно ожидать развития бронхиальной астмы, что обуславливает необходимость разработки мер профилактики данного заболевания в этой группе больных.

## REFERENCES

1. Host A., Halken S., Jacobsen H.P., Christensen A.E., Herskind A.M., Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13 (Suppl. 15): 23–28.
2. Saarinen K.M., Pelkonen A.S., Makela M.J., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (4): 869–875.
3. Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K., Wood R.A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (5): 1172–1177.
4. Farjadian S., Moghtaderi M., Kashef S., Alyasin S. Sensitization to food allergens in Iranian children with mild to moderate persistent asthma. *World J. Pediatr.* 2012; 8 (4): 317–320.
5. Wang J., Visness C.M., Sampson H.A. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (5): 1076–1080.
6. Malmberg L.P., Saarinen K.M., Pelkonen A.S., Savilahti E., Makela M.J. Cow's milk allergy as a predictor of bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation at school age. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40 (10): 1491–1497.
7. Gaffin J.M., Sheehan W.J., Morrill J. Tree nut allergy, egg allergy, and asthma in children. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2011; 50 (2): 133–139.
8. Graif Y., German L., Livne I., Shohat T. *Acta Paediatr.* 2012; 101 (10): 1083–1088.
9. Vogel N.M., Katz H.T., Lopez R., Lang D.M. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J. Asthma.* 2008; 45 (10): 862–866.
10. Kim S.J., Shin J.H., Kim S.C., Park C.K., Kim S.W. Preventive effects of oral tolerance on allergic inflammation and airway remodeling in a murine model. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2013; 27 (1): 11–16.