

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

О.С. Федорова, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, д-р мед. наук

Пищевая аллергия к белкам коровьего молока (БКМ) представляет собой актуальную проблему в педиатрической практике. Сенсибилизация к молочным протеинам является стартовым звеном в цепи «атопического марша», а развитие аллергии к коровьему молоку ассоциировано с риском развития в будущем атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы [3, 4].

Однако известно, что симптомы аллергии к БКМ появляются на первом году жизни и в дальнейшем, у большинства детей формируется толерантность [1, 2]. В этой связи изучение закономерностей естественного течения и формирования толерантности при пищевой аллергии имеет важное теоретическое и прикладное значение.

Коровье молоко содержит в составе более 40 протеинов, гомологичных по структурным, функциональным и биологическим свойствам молоку других жвачных животных (буйволицы, овцы, козы) [2, 5]. В состав молока входят казеин (80%) и молочная сыворотка (20%). Основные аллергенные белки молочной сыворотки – альфа-лактальбумин и бета-лактоглобулин, которые продуцируются молочной железой, а также белки, попадающие в молоко из кровотока, – коровий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и протеозопептоны [6, 7]. Большинство пациентов, страдающих аллер-

гией к коровьему молоку, сенсибилизированы к нескольким белковым компонентам. Казеин и бета-лактоглобулин, наряду с альфа-лактальбумином являются основными аллергенами, однако белки, присутствующие в низкой концентрации (сывороточный альбумин, иммуноглобулины, лактоферрин), вызывают сенсибилизацию у 35–50% пациентов [2, 8].

Согласно данным метаанализа, клинические симптомы, возникающие при употреблении коровьего молока, регистрируются у 1–17,5% детей дошкольного возраста, 1–13,5% детей в возрасте 5–16 лет и 1–4% взрослых [9]. Однако клинические проявления, связанные с употреблением в пищу коровьего молока, зачастую имеют неаллергическую природу. По данным результатов провокационных тестов, распространенность истинной пищевой аллергии к молоку у детей первого года жизни колеблется от 1,9% (Финляндия) до 4,9% (Норвегия) [10, 11]. Когортное исследование, проведенное в

Японии, свидетельствует, что распространенность данной патологии у новорожденных составляет 0,21%, а у недоношенных с экстремально низкой массой тела – 0,35% [12]. В ходе другого исследования, проведенного в Германии, установлено, что распространенность специфической сенсибилизации к коровьему молоку у детей раннего возраста составляет 4%, а у детей в возрасте 10 лет – менее 1% [13].

Наиболее частыми симптомами аллергии к БКМ являются гастроинтестинальные (32–60%) и кожные (5–90%) симптомы. Респираторные проявления регистрируются у 15–30% больных и, как правило, сочетаются с другими симптомами. Случаи анафилактических реакций, связанные с употреблением в пищу молочных продуктов, встречаются у 0,8–9% детей [2, 14].

Иммунные механизмы формирования толерантности к БКМ связаны с участием Т-регуляторных клеток и образованием противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-бета [15]. При этом состояние кишечной микрофлоры также может оказывать влияние на регуляцию иммунного ответа. Так, установлена способность некоторых штаммов лактобактерий индуцировать продукцию IL-10 и TGF-бета CD4+ лимфоцитами [16]. Предполагается, что толерантность к БКМ ассоциирована не только со снижением концентрации специфического IgE, но и с поддержанием концентрации специфического IgG4 [17].

В настоящее время в литературе доступны результаты нескольких когортных исследований, целью которых являлось изучение формирования толерантности пищевой аллергии к молоку у детей. Так, данные, опубликованные по итогам исследования, проведенного в Дании, свидетельствуют о формировании толерантности в возрасте 1 года жизни более чем у половины больных аллергией к БКМ [18]. Результаты другого исследования, посвященного изучению естественного течения аллергии к БКМ, продемонстрировали, что у 51% пациентов толе-

рантность развивается к 2 годам, а в возрасте 3–4 лет толерантность формируется у 80% [19]. По данным Host A et al., толерантность к молоку достигается к концу первого года жизни – у 56% детей, к 2 годам – у 77%, к 3 годам – у 87%, к 5 годам – у 92% и к 15 годам – у 97% больных [20].

В исследовании, проведенном в Италии, средняя продолжительность аллергии к молоку составила 23 месяца. При этом 23% детей достигли толерантности через 13 месяцев после установления диагноза, 75% – после 43 месяцев [21]. В когорте детей, страдающих аллергическим проктитом, ассоциированным с аллергией к БКМ, находившихся на грудном вскармливании, толерантность развивалась в период между 6 и 23 месяцами жизни.

В то же время результаты некоторых исследований указывают на более продолжительное сохранение клинических проявлений аллергии к коровьему молоку. Исследование, проведенное в США, свидетельствует о более длительном периоде течения пищевой аллергии к молоку, что противоречит результатам многих проспективных исследований. Так, 80% детей не достигали толерантности к 16 годам [22]. Авторы связывают данное обстоятельство с методологическими ошибками исследований: толерантность констатируется клинически, но не верифицируется проведением двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Аналогичные данные получены в рамках другого исследования, выполненного в Израиле: к 9 годам жизни толерантность развивается менее чем у половины пациентов с IgE-опосредованной аллергией к коровьему молоку [23].

К факторам, которые могут оказывать влияние на сроки формирования толерантности, относятся возраст первого контакта с антигеном, кратность употребления и доза продукта, а также степень зрелости кишечника. Предрасполагают к длительному течению аллергии к коровьему молоку отягощенный наследственный атопический анамнез,

наличие респираторных симптомов в сочетании с поливалентной сенсibilизацией к другим аллергенам, наличие атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, а также тяжелых клинических симптомов пищевой аллергии (анафилаксия) [24].

В ряде исследований установлено, что дети с отсроченными аллергическими реакциями к молоку достигают толерантности быстрее, чем сверстники с немедленными реакциями (64, 92 и 96% в сравнении с 31, 53 и 63% в возрасте 2, 3 и 4 лет соответственно) [25].

Согласно результатам, полученным в ходе проспективного когортного исследования, больший размер папулы при проведении кожных аллергопроб со свежим молоком коррелирует с риском развития персистирующей аллергии, однако указанные данные не нашли подтверждения в других аналогичных исследованиях [26]. Все пациенты с аллергией к БКМ, имевшие отрицательные результаты кожного аллерготестирования на первом году жизни, достигли толерантности в возрасте 3 лет; среди больных с позитивными результатами кожных прик-тестов данный показатель составил 25% [27]. Также установлено, что чем меньшее количество аллергена при проведении провокационных тестов способно вызвать клинические проявления, тем более высока вероятность длительного персистирования аллергии у больного [28].

Маркерами длительного течения аллергии к молоку также являются повышение уровня специфического IgE к протеинам молока, прежде всего казеину, а также нали-




чие специфической сенсibilизации к другим пищевым белкам (говядина, куриное яйцо, пшеница, соя) и аэроаллергенам [2]. Так, в соответствии с результатами проспективного исследования среди детей, у которых аллергические проявления сохранялись до 3 лет и старше, у 68% малышей уровень специфического IgE к коровьему молоку в возрасте до года составлял более 3 кЕдА/л. При этом у 70% детей, имевших показатель специфического IgE на первом году жизни менее 3 кЕдА/л, отмечалось формирование толерантности к 3 годам [29].

В другом сообщении приводятся данные о том, что у 15% больных, имеющих IgE-опосредованную пищевую аллергию, симптомы непереносимости молока наблюдаются после 8,6 лет, в то время как пациенты с IgE-независимой формой болезни достигают клинической толерантности к 5 годам [30]. В этой связи уровень специфического IgE у детей на первом году жизни в период клинической манифестации болезни следует рассматривать в качестве предиктора персистирующего течения аллергии к молоку.

Установлено, что снижение уровня специфического IgE к молоку коррелирует с разви-

тием толерантности: снижение концентрации антител на 99% в течение 12 месяцев приводит к повышению вероятности развития толерантности на 94% за указанный период времени. Соответственно, длительность наступления толерантности может быть предсказана с помощью определения снижения уровня специфического IgE [2]. Однако такой метод прогноза не может быть полезен для всех больных аллергией к БКМ.

Основной белок коровьего молока – казеин – содержит большое количество линейных эпитопов, что предположительно может оказывать влияние на развитие стойкой аллергии. Современные исследования свидетельствуют, что наличие сенсибилизации к альфа-S1- и бета-казеинам может быть предиктором формирования персистирующей аллергии независимо от возраста пациента и характера клинических проявлений. Кроме того, наличие специфического IgE к линейным эпитопам характеризуется склонностью к длительному сохранению клинических симптомов аллергии. Так, среди пациентов, у которых регистрировалось персистирующее течение аллергии, отмечено наличие IgE преимущественно к линейным эпитопам БКМ по сравнению с уровнем IgE к нативным, конформационным сайтам связывания [2, 31].

Таким образом, многообразие генетических, популяционных, внешнесредовых и диетических факторов оказывает влияние при формировании толерантности у больных аллергией к БКМ. Полученные в ходе когортных исследований данные указывают на необходимость выделения ряда фенотипов пищевой аллергии к молочным протеинам, отличающихся специфическими клиническими и иммунологическими маркерами. Использование знаний о данных фенотипах в практической медицине позволит повышать точность индивидуального прогноза и оптимизировать подход к индивидуальной элиминационной диете. 

Список литературы:

1. Балаболкин И.И., Соснина О.Б. Пищевая аллергия у детей и подростков // Российский аллергологический журнал, 2006, № 3, с. 44–52.
2. Fiocchi A, Brozek J., Schynemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines // WAO Journal, 2010, № 4, p. 57–161.
3. Лусс Л.В., Репина Т.Ю. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии // Лечащий врач, 2004, № 7, с. 16–20.
4. Illi S., Von Mutius E., Lau S. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and association with asthma // J. Allergy Clin. Immunol., 2004, v. 113, p. 925–938.
5. Spuerger P., Walter M., Schiltz E. et al. Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep, and goat // Allergy, 1997, v. 52, p. 293–298. Wal J.M. Cow's milk proteins/allergens // Aim Allergy Asthma Immunol., 2002, v. 89 (1), p. 3–10.
6. Lara-Villoslada F., Olivares M., Xaus J. The balance between caseins and whey proteins in cow's milk determines its allergenicity // J. Dairy Sci., 2005, v. 88, № 5, p. 1654–1660.
7. Chapman M.D., Pomes A., Breitender H. Nomenclature and structural biology of allergens // J. Allergy Clin. Immunol., 2007, v. 119, № 2, p. 414–420.
8. Monaci L., Tregoeat V., van Hengel A.J. et al. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review // Eur. Food Research Tech., 2006, v. 223 (2), p. 149–179.
9. Roehr C.C., Edenharter G., Reimann S. et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents // Clin. Exp. Allergy, 2004, v. 34, p. 1534–1541.
10. Saarinen K.M., Juntunen-Backman K., Kuitunen P. et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants // J. Allergy Clin. Immunol., 1999, v. 104, p. 457–461.

11. Schrandt J.J., van den Bogart J.P. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study // *Eur. J. Pediatr.*, 1993, v. 152, p. 640-644.
12. Miyazawa T. et al. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates // *Pediatr. Int.*, 2009, 51: 544-547.
13. Matricardi P.M. et al. Primary versus secondary IgE sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Cohort study. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, 38: 493-500.
14. Roberts G., Patel N., Levi-Schaffer F. et al. Food allergy as a risk-factor of life-threatening asthma in childhood a case-controlled study // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, v. 112, p. 168-174.
15. Samson H.A. Update on food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, v. 5, p. 805-819.
16. Akdis M., Verhagen J., Taylor A. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells // *J. Exp. Med.*, 2004, v. 199, p. 1567-1575.
17. Weid T., Bulliard C., Schiffrin E.J. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4+ T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10 // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, № 8, p. 695-701.
18. Hill D.J., Firer M.A. Ball G. Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years // *Clin. Exp. Allergy*, 1993, v. 23, p.124-131.
19. Garcia-Ara M.C. et al. Cow's milk-specific IgE levels as predictor of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants // *Clin. Exp. Allergy*, 2004, 34: 866-870.
20. Host A., Halken S., Jacobsen H.P., Eastmann A., Mortensen S., Mygil S. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 99: 490-493.
21. Fiocchi A, Terracciano L., Bouygue G.R. et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: The Milan Cow's Milk Allergy Cohort study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008, v. 101, p. 166-173.
22. Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K. et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, v. 120, p. 1172-1177.
23. Levy Y., Segal N., Garty B. et al. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel // *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2007, v. 18, p. 589-593.
24. Федорова О.С., Огородова Л.М., Солодовникова О.С. и др. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения // *Педиатрия*, 2009, т. 87, № 2, с. 116-125.
25. Vanto T., Helpila S., Juntunen-Backman K. et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity // *J. Pediatr.*, 2004, v. 144, p. 218-222.
26. Bishop J.M., Hill D.J., Hosking C.S. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome // *J. Pediatr.*, 1990; 116: 862-867.
27. Boyce J.A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the USA: report of the NIAID-Sponsored expert panel // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, v. 126, № 6.
28. Schrandt J.J., van den Bogart J.P. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study // *Eur. J. Pediatr.*, 1993, v. 152, p. 640-644.
29. Fiocchi A, Terracciano L., Bouygue G.R. et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008, v. 101, p. 166-173.
30. Sicherer S.H., Sampson H.A. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance // *Clin. Exp. Allergy*, 1999, v. 29 (4), p. 507-512.
31. Vila L., Beyer K., Jarvinen K.M. et al. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy // *Clin. Exp. Allergy*, 2001, v. 31, p. 1599-1606.