

Состояние здоровья и показатели физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока в зависимости от формирования пищевой толерантности

А. А. Галимова, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

Е. Е. Емельяшенков, аспирант отдела профилактической педиатрии¹

С. Г. Макарова, д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины²

Н. Н. Мурашкин, д.м.н., проф., зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии³, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии⁴

А. П. Фисенко, д.м.н., проф., директор¹

О. А. Еreshko, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

И. В. Зубкова, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

М. А. Сновская, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии¹

Т. Р. Чумбадзе, к.м.н., с.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

Д. С. Ясаков, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

И. Г. Гордеева, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

О. В. Кожевникова, д.м.н., проф., зав. отделением инструментальной диагностики, г.н.с. лаборатории лучевой и инструментальной диагностики¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Health and growth indices in children with cow's milk protein allergy depending on oral tolerance development

A. A. Galimova, E. E. Emelyashenkov, S. G. Makarova, N. N. Murashkin, A. P. Fisenko, O. A. Ereshko, I. V. Zubkova, M. A. Snovskaya, T. R. Chumbadze, D. S. Yasakov, I. G. Gordeeva, O. V. Kozhevnikova

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Безмолочная диета является основой успешного лечения аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ). Продолжительность ее индивидуальна, и не у всех детей формируется толерантность. Целью настоящего исследования было изучение состояния здоровья и показателей физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока (БКМ) в зависимости от формирования толерантности к этому белку к возрасту 5 лет. Материалы и методы. В исследование было включено 153 ребенка от 1 до 18 месяцев с диагностированной АБКМ. IgE-опосредованная форма АБКМ имела место у 117 (76,5%) детей. Оценка формирования толерантности осуществляли на основании открытой провокационной пробы через 6–12 месяцев безмолочной диеты и в возрасте 5 лет. Также оценивали наличие аллергических заболеваний, показатели физического развития (Anthro Plus) и уровни специфических IgE (Immuno CAP 250) и IgG4 (ИФА) к пищевым белкам. Результаты. Толерантность к белку БКМ была сформирована у 50,3% детей после 6–12 месяцев безмолочной диеты. К 5 годам полная переносимость молочных продуктов отмечалась у 63,3% детей, частично сформированная толерантность была у 22,9% детей. 13,8% пациентов по-прежнему имели клинические реакции на БКМ при обследовании. У детей, частично сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ, преобладала IgE-опосредованная форма. Для них было более характерно формирование атопического марша и снижение показателей физического развития. Заключение. Учет предикторов формирования толерантности может позволить персонализировать ведение детей с АБКМ. Для изучения причин снижения показателей физического развития детей на фоне персистирования АБКМ необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, белок коровьего молока, безмолочная диета, толерантность.

Summary

Relevance. Dairy-free diet is the basis of cow's milk allergy (CMA) patient's management. Duration of the diet is individual, but some children don't develop tolerance. The aim of the study was to investigate health and growth indices in children with CMA depending on tolerance development by the age of five. Materials and methods. 153 children from 1 to 18 months with diagnosed CMA were included in the prospective study (76.5% with IgE-mediated form). The tolerance was determined after 6–12 months of a milk-free diet and at the age of 5 using an open challenge test. Anthropometry indices (Anthro Plus), levels of specific IgE (Immuno CAP 250) and IgG4 (ELISA) to dietary proteins and the presence of allergic diseases in children also were assessed. Results. 50.3% of children developed tolerance to cow's milk protein after 6–12 months of a milk-free diet. By the age of 5 63.3% of patients had complete tolerance of dairy products. Partially formed tolerance was observed in 22.9%. 13.8% of patients still had clinical reactions to cow's milk proteins. Patients with persistent CMA typically had IgE-mediated form, lower growth indices and multiple allergic pathology. Conclusion. The consideration of tolerance development predictors can allow to personalize the management of CMA. Additional researches are needed to clarify the causes of growth indices decline in children with persistent CMA.

Key words: children, food allergy, cow's milk protein, dairy-free diet, tolerance.

Белки коровьего молока (БКМ) являются наиболее клинически значимыми пищевыми аллергенами у детей раннего возраста [1, 2, 3]. По данным Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), частота аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей грудного возраста составляет 2–3% [3]. Недавнее эпидемиологическое исследование с участием 12049 детей из европейских стран показало, что подтвержденная провокационной пробой АБКМ у детей до 2 лет встречается реже – с частотой от 1,26–1,08% в Великобритании и Нидерландах до менее 0,30% – в Германии, Греции и Литве [4].

Основой успешного лечения АБКМ является диета с полным исключением продуктов, содержащих молочные белки [2, 3, 5]. При этом минимальная продолжительность лечебной элиминационной диеты определена международными и отечественными клиническими рекомендациями и составляет 6–12 месяцев в зависимости от тяжести клинических проявлений [2, 3, 5].

При назначении элиминационной диеты, исключающей даже одну группу данных продуктов, возникает риск нарушения нутритивного статуса ребенка [6]. Так, показано, что до 14% детей, страдающих пищевой аллергией, могут иметь показатель роста относительно возраста ниже –2 Z-score, а при АБКМ это число может достигать 25%. Риск возрастает еще больше при необходимости исключения двух и более групп продуктов [7].

Формирование естественной толерантности на фоне элиминационной диеты происходит не у всех детей и в разные сроки. Считается, что важную роль в развитии толерантности играет иммунофенотип заболевания [8, 9, 10]. В настоящее время общепринятым является мнение, что после 2-летнего возраста у детей, полностью не сформировавших толерантность к белкам коровьего молока (БКМ), следует ввести молочные продукты в тех объемах и формах термической обработки, в которых ребенок их способен перенести [11, 12].

Целью настоящего исследования было изучение состояния здоровья и показателей физического развития

детей с АБКМ в зависимости от формирования толерантности к этому белку к возрасту 5 лет.

Материалы и методы

Открытое когортное проспективное одноцентровое наблюдательное исследование проводилось в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с мая 2014 по май 2019 года. Протокол исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета, № 04–14 от 18.04.2014.

Дизайн исследования включал два этапа. На первом этапе было включено 153 ребенка в возрасте от 1 до 18 месяцев (69 мальчиков, средний возраст $9,0 \pm 7,8$ месяца). Дети включались в исследование после подтверждения наличия АБКМ, по данным аллергологического обследования и диагностического введения продукта. Ведение детей с установленной АБКМ осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [5]. Использовался общепринятый комплекс обследования детей с АБКМ: анализ анамнестических и клинических данных, аллергологическое обследование, диетодиагностика [5]. Верификацию диагноза и оценку выраженности проявлений атопического дерматита (АтД) у детей с кожными проявлениями пищевой аллергии оценивали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [13]. Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (2009), использовались рекомендованные ВОЗ критерии и параметры: Z-score WAZ (масса тела / возраст), HAZ (рост/возраст) и BAZ (ИМТ/возраст) [14].

Всем детям назначались безмолочная диета и общепринятая терапия по показаниям. Согласно дизайну исследования, через 6–12 месяцев проводилось диагностическое введение молочного продукта [5], на основании результатов которого делалось заключение о сформированной или несформированной толерантности и необходимости продолжения диеты.

Второй этап исследования осуществлялся по достижении детьми возраста 5 лет. По разным причинам

из исследования выбыло 44 ребенка, в связи с чем во второй этап было включено 109 детей, из них 48 мальчиков. На втором этапе проводились клинический осмотр, обследование, анкетирование, диагностическое введение молочного продукта и делалось заключение о наличии или отсутствии толерантности к БКМ.

Оценку уровня специфических IgE сыворотки крови к аллергенам коровьего и козьего молока, сои, овса, к глютену пшеницы, овальбумину, а также к фракциям белка коровьего молока (казеин, β -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин) методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе Immuno CAP 250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific). В интерпретации результатов использовалось рекомендованное для данного метода разделение от 0 до VI класса сенсibilизации, где концентрация ниже 0,35 kUA/l расценивается как отсутствие сенсibilизации, 0,35–0,7 kUA/l – низкий (I класс), 0,7–3,5 kUA/l – средний (II класс), 3,5–17,5 kUA/l – умеренно высокий (III класс), 17,5–50,0 kUA/l – высокий (IV класс), 50–100 kUA/l – очень высокий (V класс), концентрация более 100 свидетельствует о предельно высоком уровне сенсibilизации (VI класс).

Определение уровня специфических IgG4 ко всем указанным ранее аллергенам проводилось с помощью ИФА с использованием наборов «ИФА-Лактест» (рег. уд. ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008), оценка класса концентрации проводилась согласно инструкции: 0–5 мкг/мл – низкий (0 класс), 5–25 мкг/мл – умеренный (I класс), 25–100 мкг/мл – высокий (II класс), выше 100 мкг/мл – очень высокий (III класс). Определение уровня специфических IgE и IgG4 к пищевым белкам проводилось трижды: при включении в исследование, через 6–12 месяцев от начала элиминационной терапии и в возрасте 5 лет.

Статистический анализ проведен с помощью ПО IBM SPSS Statistics for Windows 20.0. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Значимость различий для частотных показателей анализировали с помощью метода хи-квадрата. Полученные количественные данные проверялись на соответствие нормальному рас-

пределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, который показал, что данные распределены правильно. Таким образом, для выборок определяли среднее и стандартное отклонение. Различия для признаков оценивались с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование атопический дерматит был установлен у 80,4 % детей (легкой степени тяжести – у 57, среднетяжелой – у 54, тяжелой – у 12 детей). Гастроинтестинальная пищевая аллергия была диагностирована у 42,5 % детей (из них в 35,3 % случаев в сочетании с кожными симптомами).

117 (76,5 %) детей имели IgE-опосредованную форму АБКМ. Сенсибилизация к БКМ выявлялась в 56,9 %, к бычьему сывороточному альбумину – в 44,4 %, к β -лактоглобулину – в 25,5 % к казеину – в 24,8 % случаев. У 43,1 % детей имелась сенсибилизация к козьему молоку вне зависимости от использования его в питании матери и (или) ребенка. Сенсибилизация к белкам говядины выявлялась у 15,0 %, к овальбумину – у 24,5 %, к сое – у 9,7 % и глютену – у 9,2 % детей. У трети (34,6 %) больных отмечалась множественная сенсибилизация к пищевым белкам.

При анализе показателей физического развития детей на момент включения в исследование величина Z-score ИМТ / возраст соответствовала нормальным значениям (BAZ – 1 + 2) у большинства обследованных детей (95,8 %). Недостаточность питания (BAZ < –1) легкой степени диагностирована у 9 (4,2 %) из всех обследованных детей.

Всем детям была назначена безмолочная диета. Если ребенок получал грудное молоко, безмолочная диета назначалась матери. При множественной пищевой аллергии другие причинно-значимые продукты также полностью исключались из питания ребенка и (или) кормящей матери. Толерантность к БКМ после 6–12 месяцев безмолочной диеты оценивалась по результатам диагностического введения в питание молочного продукта [5] и была установлена у 50,3 % наблюдаемых детей, при этом к концу первого года жизни толерантность сформировали 42 ребенка (27,5 %), к концу

второго года жизни – 35 детей (22,8 %). Результаты первого этапа исследования были опубликованы ранее [15, 16].

Исходно низкие уровни IgE к БКМ и его фракциям, а также снижение исходно высоких уровней IgE в динамике на один класс и выше оказались маркерами более раннего формирования толерантности ($p < 0,05$). Уровень IgG4 не имел диагностического значения, однако исходно (до элиминационной диеты) очень высокие (3+) уровни IgG4 к БКМ ($p < 0,05$) или нарастание IgG4 в динамике до очень высокого (3+) уровня оказались предикторами более раннего формирования толерантности [15, 16].

На втором этапе исследования проводилась оценка показателей физического развития, клинических проявлений аллергии и формирования толерантности к БКМ у детей, включенных в исследование, достигших 5-летнего возраста (109 детей). Длительность безмолочной диеты составляла в обследованной на втором этапе группе детей от 6 до 52 месяцев. Дети на искусственном и смешанном вскармливании получали лечебные смеси: на основе аминокислот – 8 (7,3 %), на основе высокогидролизованного молочного белка – 62 (56,8 %) ребенка. Продолжительность приема лечебной смеси в среднем составила $9,41 \pm 7,40$ месяцев.

Критерием сформированной толерантности к БКМ считали переносимость молочных продуктов в полном возрастном объеме при полном отсутствии патологических реакций. Толерантность к БКМ в возрасте 5 лет сформировали 69 (63,3 %) из наблюдаемых детей (группа А). Средний возраст развития толерантности составил $3,05 \pm 2,20$ года.

Дети с очевидными клиническими проявлениями аллергической реакции при употреблении молочных продуктов считались не сформировавшими толерантность. В эту группу вошли 15 (13,8 %) детей (группа В).

Переносимость небольшого объема молочных продуктов, по данным диагностического введения продукта, рассматривали как частично сформированную толерантность (группа АВ). В эту группу вошли дети, у которых имелась переносимость небольшого объема молочных продуктов: кефир – $197,30 \pm 96,44$ мл, творог – $88,88 \pm 54,64$ г, сыр – $50,00 \pm 43,58$ г в неделю,

молоко в составе выпечки – при отсутствии каких-либо симптомов или обострений аллергических заболеваний.

Среди детей с не IgE-опосредованной АБКМ ($n = 34$) доля детей, сформировавших толерантность, была выше – 29 (85 %) и 2 (6 %) детей соответственно с полностью и частично сформированной толерантностью. При IgE-опосредованной АБКМ ($n = 75$) 40 (53 %) детей сформировали толерантность и 23 (31 %) частично сформировали толерантность.

Оценка антропометрических показателей в группах показала лучшие значения физического развития в группе А по сравнению с группами АВ и В (табл. 1, 2, 3). Так, в группе А более 80 % детей имели нормальные показатели: Z-score WAZ, HAZ и BAZ были в пределах от –1 до +1 SD у 60 (87 %), 58 (84 %) и 57 (83 %) детей соответственно. Так, в группах детей, не сформировавших и частично сформировавших толерантность, реже встречались показатели физического развития, соответствующие нормальным значениям, и чаще встречались дети с показателями, соответствующими белково-энергетической недостаточности. Однако различия не достигали статистически значимой разницы.

Проведенный индивидуальный анализ показал, что пониженный статус питания в ряде случаев (но не во всех) отмечался у детей с недостаточно сбалансированным рационом питания.

В возрасте 5 лет в наблюдаемой группе аллергические заболевания на момент обследования имели место у 54 (49,5 %) детей. Наиболее часто отмечался атопический дерматит – у 12 (11,0 %) детей. Из них у 8 (7,3 %) течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести, у 2 (1,8 %) – среднетяжелой. Тяжелый АтД был у 2 (1,8 %) детей. Сочетание АтД с другими аллергическими заболеваниями отмечено у 5 (4,6 %) детей: бронхиальная астма (2), крапивница (1), отек Квинке (1), полиноз (1). Гастроинтестинальные симптомы пищевой аллергии в возрасте 5 лет имели место у 3 (2,7 %) детей. Согласно проведенному анализу, IgE-опосредованная АБКМ статистически значимо чаще встречалась в группах детей, частично сформировавших (АВ) ($p = 0,02$) и не сформировавших (В) ($p = 0,003$) толерантность.

Таблица 1
Распределение Z-scores антропометрических индексов детей со сформированной толерантностью к БКМ в возрасте 5 лет (n = 69)

Z-scores	Менее -2SD,% (n)	От -2 до -1 SD% (n)	От -1 до +1 SD% (n)	От +1 до +2 SD% (n)	Более +2 SD% (n)
WAZ (масса тела / возраст)	1,4% (1)	2,9% (2)	87,0% (60)	7,2% (5)	1,4% (1)
HAZ (рост/возраст)	0	4,3% (3)	84,1% (58)	10,1% (7)	1,4% (1)
BAZ (ИМТ/возраст)	1,4% (1)	5,8% (4)	82,6% (57)	8,7% (6)	1,4% (1)

Таблица 2
Распределение Z-scores антропометрических индексов детей с частично сформированной толерантностью к БКМ в возрасте 5 лет (n = 25)

Z-scores	Менее -2SD,% (n)	От -2 до -1 SD% (n)	От -1 до +1 SD% (n)	От +1 до +2 SD% (n)	Более +2 SD% (n)
WAZ (масса тела / возраст)	8,0% (2)	16,0% (4)	64,0% (16)	4,0% (2)	4,0% (1)
HAZ (рост/возраст)	4,0% (1)	12,0% (3)	72,0% (18)	12,0% (3)	0
BAZ (ИМТ/возраст)	4,0% (1)	20,0% (5)	68,0% (17)	4,0% (1)	4,0% (1)

Таблица 3
Распределение Z-scores антропометрических индексов детей с несформированной толерантностью к БКМ в возрасте 5 лет (n = 15)

Z-scores	Менее -2SD,% (n)	От -2 до -1 SD% (n)	От -1 до +1 SD% (n)	От +1 до +2 SD% (n)	Более +2 SD% (n)
WAZ (масса тела / возраст)	6,7% (1)	13,4% (2)	73,3% (11)	6,7% (1)	0
HAZ (рост/возраст)	0	26,7% (2)	73,3% (11)	13,4% (2)	0
BAZ (ИМТ/возраст)	6,7% (1)	20,1% (3)	66,7% (10)	6,7% (1)	0

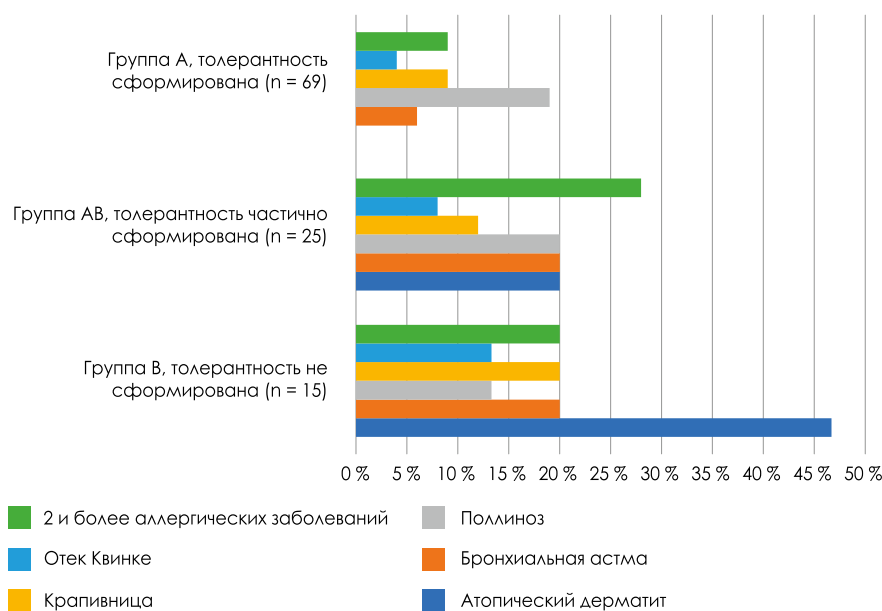


Рисунок 1. Частота аллергических заболеваний в возрасте 5 лет у детей, сформировавших, частично сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ. По оси абсцисс: случаи диагностированных заболеваний (процент детей в каждой группе).

В группе детей А у детей отмечались следующие аллергические заболевания: крапивница – у 6 (9%); отек Квинке – у 3 (4%); бронхиальная астма – у 4 (6%); поллиноз, аллергический ринит – у 13 (19%) детей; сочетание двух и более аллергических заболеваний зарегистрировано в 6 (9%) случаях. У 37 (54%) детей этой группы каких-либо аллергических заболеваний выявлено не было (рис. 1). В этой группе довольно высокий процент составили дети с не IgE-

опосредованной формой АБКМ – 29 (42%). У детей с IgE-опосредованной формой уровни IgE к БКМ составляли от 0,02 до 0,32 kUA/l ($0,13 \pm 0,09$ kUA/l), к козьему молоку – от 0,01 до 0,07 kUA/l ($0,04 \pm 0,03$ kUA/l). При этом у всех детей, в том числе у детей с исходно высоким уровнем сенсибилизации, к 5 годам уровни IgE к БКМ находились в пределах нормы.

В группе АВ – детей, частично сформировавших толерантность,

в возрасте 5 лет отмечалось наличие следующих аллергических заболеваний: атопический дерматит, бронхиальная астма и поллиноз – у 5 (20%); отек Квинке – у 2 (8%); крапивница – у 3 (12%) пациентов. Сочетание двух аллергических заболеваний отмечалось у 2 (8%) детей, трех и более – у 5 (20%) пациентов. В этой группе 23 (92%) ребенка имели IgE-опосредованную форму АБКМ и 2 (8%) – не-IgE-опосредованную. Исходный уровень IgE к БКМ и его фракциям у детей с IgE-опосредованной формой варьировал от 0,38 до 4,10 kUA/l ($2,26 \pm 1,73$ kUA/l), к аллергену козьего молока – от 0,20 до 1,98 kUA/l ($0,896 \pm 0,720$ kUA/l). В возрасте 5 лет уровень IgE к БКМ и его фракциям составил от 0,01 до 0,53 kUA/l ($0,41 \pm 0,31$ kUA/l), аллергену козьего молока – от 0,01 до 1,38 kUA/l ($0,89 \pm 0,72$ kUA/l). Снижение уровня IgE к БКМ в группе за время наблюдения было статистически значимым ($p < 0,01$).

В группе В, так же, как и в группе АВ, значительно преобладали дети с IgE-опосредованной пищевой аллергией – 12 (80%). Аллергические заболевания в данной группе отмечались в форме АД (7 детей), бронхиальной астмы (3 ребенка), поллиноза (2 ребенка), крапивницы (3 ребенка). Сочетание двух аллергических забо-

леваный отмечался у 1 ребенка, сочетание трех и более аллергических заболеваний – у 2 пациентов.

Исходная концентрация IgE сыроворотки крови к аллергенам БКМ в этой группе составляла от 0,4 до 4,7 kUA/I ($3,10 \pm 1,56$ kUA/I), к аллергенам козьего молока – от 0,6 до 34,0 kUA/I ($16,4 \pm 9,0$ kUA/I). В возрасте 5 лет сохранялся высокий уровень сенсибилизации – IgE к аллергенам БКМ от 3,55 до 8,17 kUA/I ($3,1 \pm 1,9$ kUA/I) и козьего молока – от 1,49 до 8,17 kUA/I ($7,8 \pm 5,9$ kUA/I).

Анализ уровня IgG4 к молочным белкам и его динамики к возрасту 5 лет не выявил статистически значимой разницы между группами детей сформировавшихся, частично сформировавшихся и не сформировавшихся толерантность к БКМ.

Проведен анализ корреляции Спирмена между возрастом развития толерантности и возрастом появления первых симптомов АБКМ, возрастом первичной диагностики АБКМ, возрастом назначения лечебной безмолочной диеты, длительностью лечебной безмолочной лечебной диеты. Между возрастом формирования толерантности и возрастом появления первых симптомов АБКМ, а также возрастом диагностики АБКМ и возрастом, в котором была назначена лечебная смесь, корреляции не выявлено; средней тесноты корреляционная связь ($r_s = 0,314869^*$) выявлена с длительностью применения лечебной смеси, и слабая корреляционная связь ($r_s = 0,248846^*$) – с длительностью безмолочной диеты, что, по сути, отражает длительность анамнеза заболевания.

Заключение

Таким образом, к возрасту 5 лет полная переносимость молочных продуктов была выявлена у 63,3% детей, имевших проявления АБКМ в грудном и раннем возрасте. У 22,9% пациентов имела место частично сформированная толерантность, то есть переносимость молочных продуктов в ограниченном объеме. Еще у 13,8% детей сохранялись явные клинические реакции на молочные продукты. IgE-опосредованная форма значительно преобладала в груп-

пах детей, частично сформировавшихся и не сформировавшихся толерантность. Для детей с персистирующей АБКМ более характерно формирование атопического марша, чем для детей, сформировавшихся толерантность к БКМ. Задержка формирования толерантности типична для IgE-опосредованных форм заболевания и сопряжена с более частым наличием у детей хронической аллергической патологии, а также отсутствием снижения уровня IgE к молочным белкам. Уровень антител к белкам козьего молока никак не был связан с приемом в пищу продуктов на основе козьего молока, и как изначальный уровень, так и его динамика соотносились с IgE к белкам коровьего молока, что объясняется практически полной иммунологической гомологичностью этих аллергенов.

У детей, не сформировавшихся толерантность к БКМ к 5 годам, чаще встречалось отставание показателей физического развития от возрастных норм. Нами не получено статистически значимых различий, однако, возможно, это связано с небольшим размером выборки. Важно отметить, что снижение показателей физического развития не всегда можно было объяснить недостаточно сбалансированным рационом. Это может говорить как о недостаточном внимании к составлению диеты, так и о возможных недиагностированных симптомах на этапе расширения рациона. Данный вопрос, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении, поскольку неясно, какой вклад в снижение нутритивного статуса вносят непосредственно пищевая гиперчувствительность, коморбидная патология и несбалансированный рацион.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с настоящим исследованием

Список литературы

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernández Rivas M, Santos AF, Zolkipili ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AEJ, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhimi S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045. <https://doi.org/10.1111/all.12437>.
2. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy*

Organization. 2010. (https://www.researchgate.net/publication/49661115_Diagnosis_and_Rationale_for_Action_against_Cow's_Milk_Allergy_DRACMA_A_summary_report)

3. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55 (2): 221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
4. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubak-iene R, Rudzaviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Flocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir STh, Clausen M, Staričzyk-Przytuska A, Zeman K, Mills ENC, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70 (8): 963–972. <https://doi.org/10.1111/all.12630>.
5. Клинические рекомендации. Аллергия к белкам коровьего молока у детей, 2018. [Clinical Guidelines. Cow's milk proteins allergy in children, 2018] (http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm2018.pdf)
6. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy.* 2016; 6: 25. Published 2016 Jul 14. DOI: 10.1186/s13601-016-0115-x.
7. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, Goday PS. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract.* 2013 Dec; 28 (6): 669–75. DOI: 10.1177/0884533613505870. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24166727.
8. Dang TD, Peters RL, Allen KJ. Debates in allergy medicine: baked egg and milk do not accelerate tolerance to egg and milk. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 2. (<https://doi.org/10.1186/s40413-015-0090-z>)
9. Sackesen C, Suárez-Fariñas M, Silva R, Lin J, Schmidt S, Geffs R, Gimenez G, Yilmaz EA, Cavkaytar O, Buyuk-tiryaki B, Soyer O, Grishina G, Sampson HA. A new Luminescence-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy.* 2019; 74: 327–336. <https://doi.org/10.1111/all.13581>
10. Caubet JC, Lin J, Ahrens B, Gimenez G, Bardina L, Niggemann H, Sampson A, Beyer K. Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG4 epitope binding. *Allergy.* 2017; 72: 1677–1685. <https://doi.org/10.1111/all.13167>
11. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 342–347. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>
12. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Новик Г. А., Вишнева Е. А., Петровская М. И., Грибакин С. Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 345–353. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Novik G. A., Vishneva E. A., Petrovskaya M. I., Gribakin S. G. Concerning Diet Duration at Cow's Milk Protein Allergy. How and When Should Dairy Products Be Introduced Again? *Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (3): 345–353. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1364>]
13. Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации. 2016. [Atopic Dermatitis in children. Clinical Guidelines] (http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf)
14. Программа ВОЗ Anthro для персональных компьютеров, версия 3, 2009: программное средство для оценки роста и развития детей во всем мире. Женева: ВОЗ, 2009 [WHO Anthro: Software for personal computers for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2009] (<http://who.int/childgrowth/software/en/>)
15. Петровская М. И. Клинико-лабораторные предикторы формирования толерантности к белкам коровьего молока при пищевой аллергии у детей раннего возраста: Автореф., дисс. кандидата медицинских наук. М., 2017; 23. [Clinical laboratory tolerance predictors at food allergy in early age children: Ph.D. abstract, dissertation. M., 2017; 23.]
16. Деев И. А., Петровская М. И., Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г., Зубкова И. В., Маянский Н. А. IgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 283–295. [Deev I. A., Petrovskaya M. I., Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G., Zubkova I. V., Mayansky N. A. IgG4 and other tolerance predictors at food allergy in early age children. *Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (3): 283–289. DOI: 10.15690/pf.v12i3.1352.]

Для цитирования: Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Фисенко А. П., Еreshko O. A., Zubkova I. V., Snovskaya M. A., Chumbadze T. P., Yasakov D. S., Gordeeva I. G., Kozhevnikova O. V. Состояние здоровья и показатели физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока в зависимости от формирования пищевой толерантности. *Медицинский алфавит.* 2020; (24): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-33-37>.

For citation: Galimova A. A., Emelyashenkov E. E., Makarova S. G., Murashkin N. N., Fisenko A. P., Ereshko O. A., Zubkova I. V., Snovskaya M. A., Chumbadze T. P., Yasakov D. S., Gordeeva I. G., Kozhevnikova O. V. Health and growth indices in children with cow's milk protein allergy depending on oral tolerance development. *Medical alphabet.* 2020; (24): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-33-37>.