

Современные подходы к диагностике и ведению детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока

А.Н. Пампура¹, Е.Ф. Жукалина², М.А. Моренко³, О.П. Усенова³

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

Modern approaches to the diagnosis and management of children with allergy to cow's milk proteins

A.N. Pampura¹, E.F. Zhukalina², M.A. Morenko³, O.P. Usenova³

Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³Astana Medical University, Astana, The Republic of Kazakhstan

Аллергия на белки коровьего молока — наиболее распространенная причина аллергических реакций у детей раннего возраста, оказывающая значительное влияние на качество жизни детей и их семей. Наиболее важным биомаркером аллергии к молоку травоядных является аллерген-специфический IgE (sIgE), который может быть оценен как к целому аллергену (например, коровьему молоку, кобыльему молоку, козьему молоку и т.д.), так и к конкретной молекуле, входящей в их состав. Данная статья посвящена оценке sIgE у детей раннего возраста с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, козье молоко, кобылье молоко, верблюжье молоко, sIgE, ImmunoCAP.

Для цитирования: Пампура А.Н., Жукалина Е.Ф., Моренко М.А., Усенова О.П. Современные подходы к диагностике и ведению детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 39–46. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–39–46

Allergy to cow's milk proteins is the most common cause of allergic reactions in young children, with a significant impact on the quality of life of children and their families. The most significant biomarker of herbivore milk allergy is allergen-specific IgE (sIgE), which can be assessed both for the whole allergen (for example, cow's milk (CM), mare's milk, goat's milk, etc.) and a specific molecule, included in their composition. This article focuses on the use of sIgE in infants with suspected cow's milk protein allergy.

Key words: children, food allergy, cow's milk protein allergy, goat's milk, mare's milk, camel's milk, sIgE, ImmunoCAP.

For citation: Pampura A.N., Zhukalina E.F., Morenko M.A., Usenova O.P. Modern approaches to the diagnosis and management of children with allergy to cow's milk proteins. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 39–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–39–46

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, гл. внештатный детский специалист — аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ORCID: 0000–0001–5039–8473
e-mail: apampura1@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Жукалина Евгения Федоровна — к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог поликлинического отделения Государственного научного центра «Институт иммунологии» ФМБА России, ORCID: 0000–0002–4908–6146

115522 Москва, Каширское ш., д. 24

Моренко Марина Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии и эндокринологии Медицинского университета Астана, гл. детский иммунолог Управления общественного здравоохранения г. Нур-Султана, ORCID: 0000–0001–9553–3560

Усенова Оксана Полатовна — врач-аллерголог-иммунолог, педиатр, магистр медицины, асс. кафедры детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии и эндокринологии Медицинского университета Астана, ORCID: 0000–0002–5874–1624

Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49/А

С точки зрения эволюции и нутритивных потребностей ребенка кормление исключительно грудным молоком в течение первых 6 мес жизни с продолжением грудного вскармливания в течение 1–2 лет признано «золотым стандартом» питания для младенцев: это видоспецифичная пища, созданная природой для лучшего удовлетворения биологических и психологических потребностей младенца [1]. Грудное молоко содержит многие сотни биоактивных молекул, которые защищают новорожденного от инфекций, способствуя созреванию иммунитета и здоровой микробной колонизации. Грудное вскармливание исключительно важно для функционирования, дифференцировки и созревания различных систем организма ребенка первого года жизни. Грудное молоко адаптировано к меняющимся с возрастом потребностям ребенка. Качественный и количественный профиль субстанций в грудном молоке в значительной степени варьируется как у конкретной женщины, так и в популяции.

Роль грудного молока в формировании иммунной защиты ребенка многогранен. Грудное вскармливание представляется исключительно актуальным с позиции как предупреждения пищевой аллергии и аллергических заболеваний, так и развития их клинических манифестаций. Однако необходимо подчеркнуть, что профилактический эффект грудного вскармливания в отношении развития сенсibilизации и аллергических заболеваний до настоящего времени остается сомнительным [2]. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, выдвигают на первый план потенциальные превентивные механизмы, однако их значение для человека недостаточно изучено. Роль пищевых антигенов в грудном молоке в формировании сенсibilизации или индукции толерантности также неясна. Более того, грудное вскармливание не блокирует клинические проявления аллергических заболеваний.

Искусственное вскармливание, подразумевающее использование молока других млекопитающих, в большинстве случаев травоядных, широко распространено практически во всем мире и применяется на протяжении тысячелетий. Современные технологии позволяют в определенной степени адаптировать состав молока животных к потребностям ребенка. Важнейшим ограничением в использовании молока/молочных смесей различных млекопитающих служит аллергия на его компоненты. В связи с этим актуально использование биомаркеров, позволяющих оценить различные аспекты гиперчувствительности к молоку млекопитающих, польза которого для детей раннего возраста неоспорима.

Наиболее значимый биомаркер аллергии к молоку травоядных — аллергенспецифический IgE (sIgE), который может быть оценен как к целому аллергену (например, коровьему молоку, кобыльему молоку, козьему молоку и т.д.), так и к конкретной молекуле (компоненте), входящей в их состав. Определение sIgE позволяет выявить сенсibilизацию к источнику и конкретной молекуле; с высокой вероятностью установить клиническую значимость сенсibilизации (пищевая аллергия); оценить риски и предположить развитие острых угрожающих жизни реакций; оценить возможность употребления молочных продуктов, подвергшихся технологической обработке, угрозу реакции на минимальные количества аллергена (например, в лекарственных препаратах); определить прогноз течения аллергического заболевания и формирование атопического марша; рекомендовать период времени, после которого рационально выполнить повторное обследование; выявить наличие перекрестной гиперчувствительности и косенсibilизации; обозначить потребность и обеспечить возможность реализации альтернативной диеты (например, аминокислотная формула). Данная статья посвящена оценке sIgE

у детей раннего возраста с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока.

Аллергия на белки коровьего молока — одна из самых распространенных аллергических реакций в младенчестве, и ее влияние на качество жизни детей и их семей трудно переоценить [3]. Отражением глобального вклада аллергии на белки коровьего молока является разработка Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization — WAO) руководства «Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA)», которое частично опубликовано в 2022 г. [4]. Первое издание DRACMA было представлено в 2010 г. и оказало значительное влияние на ведение детей с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока во всем мире.

С учетом распространенности аллергии на белки коровьего молока, доступности и питательных свойств коровьего молока последнее является в настоящее время наиболее изученным с точки зрения аллергенных свойств по сравнению с другими источниками молока. Клинические проявления аллергии на белки коровьего молока многообразны и зависят от патофизиологических механизмов. Выделяют IgE-, не-IgE-опосредованные и смешанные (IgE и не-IgE) аллергические заболевания, ассоциированные с пищевой аллергией. К IgE-опосредованным заболеваниям относятся анафилаксия, аллергическая крапивница, ангионевротический отек, оральный аллергический синдром, некоторые желудочно-кишечные симптомы; к не-IgE-опосредованным относятся аллергический энтероколит (food protein induced enterocolitis syndrome — FPIES), аллергический проктоколит, индуцированный пищевым белком, индуцированная пищевыми белками энтеропатия и синдром Хайнера; к смешанным — атопический дерматит, эозинофильный эзофагит. Кроме того, ряд реакций при употреблении молока могут быть связаны с неиммунными механизмами (например, лактазная недостаточность, пищевые отравления и т.д.). Выбор метода аллерготестирования и профиля тестируемых аллергенов определяется симптомами, характерными для тех или иных состояний. Наибольший интерес в вопросах аллергии на белки коровьего молока представляет способность молока привести к анафилактическим реакциям, что имеет долгосрочные последствия для роста и питания ребенка.

Многообразие клинических проявлений аллергии на белки коровьего молока ведет к значительным проблемам в оценке ее эпидемиологической составляющей. Частота развития этого состояния у детей раннего возраста в экономически развитых странах колеблется от 0,5 до 7,5% и намного выше, чем распространенность пищевой аллергии к другим продуктам питания [5]. Необходимо подчеркнуть, что разработка и внедрение достижений молекуляр-

ной аллергологии в клиническую практику принципиально изменили подходы к диагностике и ведению детей с гиперчувствительностью к продуктам животного происхождения [6].

Коровье молоко (f2 согласно Международной номенклатуре аллергенов) содержит примерно от 30 до 35 г белков на 1 л. При подкислении молока до pH 4,6 происходит разделение белков на 2 фракции: сывороточную и казеиновую [7].

На сывороточные белки приходится 20% массы белков коровьего молока. К ним относятся липокальины (мажорный аллерген β -лактоглобулин Bos d5), лисозимы (мажорный аллерген α -лактальбумин Bos d4), трансферрины (лактоферрин Bos d LF), альбумины (минорный аллерген сывороточный альбумин Bos d6), иммуноглобулины (минорные аллергены иммуноглобулины Bos d7) и др. Сывороточные белки (аро- α -лактальбумин, аро- β -лактоглобулин, аро-сывороточный альбумин и аро-лактоферрин) могут встречаться в виде мономеров или олигомеров, что может влиять на их аллергенные свойства [8].

В целом сывороточные белки относятся к группе термолабильных белков, частично или полностью теряющих аллергенные свойства, прежде всего за счет разрушения конформационных эпитопов, после термической обработки (более 80 °C) и под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Сенсибилизация к одному или нескольким сывороточным белкам указывает на риск возникновения аллергической реакции преимущественно на сырое молоко, а также в отсутствие сенсибилизации к казеину в определенной степени свидетельствует о достаточно высокой вероятности толерантности к термически обработанному молоку.

Казеины (Bos d8) занимают около 80% всех белков коровьего молока и делятся на мажорные (α -s1-казеин Bos d9, β -казеин Bos d11) и минорные (α -s2-казеин Bos d10, κ -казеин Bos d12). Схематичная модель мицеллы казеина включает все казеины [9]. Казеины (Bos d8) представляют особый интерес для врача-аллерголога, так как обладают важными физико-химическими свойствами. Они очень устойчивы к действию высоких температур, о чем свидетельствует обнаружение их эпитопов в молоке через 60 мин после термической обработки при температуре 95 °C [10]. Все перечисленные белки, а также их гомологи содержатся в коровьем молоке и молоке других травоядных, тогда как в грудном молоке отсутствуют α -s1-казеин, α -s2-казеин и β -лактоглобулин [11].

В повседневной практике, учитывая схожие аллергенные свойства, оценивается уровень сенсибилизации ко всей группе казеинов без детализации. Казеины — термоустойчивые белки, которые не теряют свои аллергенные свойства после термической обработки и под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Таким обра-

зом, сенсибилизация к казеинам подразумевает высокий риск персистенции аллергии на молоко. При этом реакция может возникнуть при употреблении как сырого, так и термически обработанного молока.

Цель аллергодиагностики пищевой аллергии, в частности аллергии на белки коровьего молока, — выявление клинически значимой IgE-опосредованной сенсибилизации. Для выявления сенсибилизации к белкам коровьего молока в повседневной практике используют кожные прик-тесты и/или серологическое тестирование с экстрактом коровьего молока. В то же время установить клиническую значимость sIgE возможно только при однозначных анамнестических данных и/или при положительных результатах пероральных провокационных тестов, которые рекомендуются в качестве «золотого стандарта» для диагностики IgE-зависимой аллергии на белки коровьего молока. Вместе с тем использование пероральных провокационных тестов имеет определенные ограничения. Например, нет прямой корреляции между количеством продукта (пороговая доза), вызывающим реакцию у детей во время перорального провокационного теста, и тяжестью реакции при случайном воздействии, описаны тяжелые реакции во время проведения теста, вплоть до летального исхода [12]. Кроме того, результаты перорального провокационного теста не позволяют прогнозировать тяжесть последующих реакций [13].

Критерием наличия IgE-опосредованной сенсибилизации традиционно считается волдырь при кожном прик-тесте ≥ 3 мм в сравнении с отрицательным контролем и/или sIgE $\geq 0,35$ KUa/L. Отсутствие сенсибилизации имеют высокую отрицательную прогностическую ценность (>90%) для IgE-опосредованной аллергии на белки коровьего молока.

Увеличение размера волдыря при кожном прик-тесте и/или более высокий уровень sIgE коррелирует с повышенной вероятностью клинически значимой аллергии [14]. Так, уровень sIgE к коровьему молоку 15 KUa/L у детей старше 2 лет и 5 KUa/L у детей младше 2 лет, а размер волдыря при проведении кожного прик-теста с экстрактом коровьего молока ≥ 8 мм у детей старше 2 лет и ≥ 6 мм у детей младше 2 лет обладают 95%-й положительной прогностической ценностью.

У детей первого года жизни клиническое значение кожного прик-теста с экстрактом коровьего молока в большинстве случаев недостаточно. В частности, это относится к детям первых 6 мес жизни, детям, ранее не употреблявшим в пищу коровье молоко, и детям без анамнеза острых реакций к белкам коровьего молока. Кроме того, кожные прик-тесты имеют ограничения для пациентов любого возраста (например, использование антигистаминных препаратов, вторичное инфицирование, диффузное поражение кожи и т.д.).

Оптимальным у детей раннего возраста с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока признано определение уровня sIgE к коровьему молоку и его компонентам (казеину, α -лактальбумину, β -лактоглобулин, сывороточному альбумину, сывороточному альбумину). Анализ совокупности представленных результатов (sIgE к КМ и sIgE к компонентам) позволяет уточнить профиль сенсibilизации и определить клинически значимую сенсibilизацию по сравнению с клинически нерелевантной перекрестной реактивностью [15]. Концентрация sIgE к коровьему молоку ассоциирована с вероятностью развития симптомов при проведении пероральных провокационных тестов, а также обосновывает своевременное назначение повторного тестирования, которое позволит установить возникновение толерантности к коровьему молоку у ребенка.

В ряде исследований установлена концентрация sIgE к коровьему молоку (пороговое значение — cut-off), обладающая высокой диагностической ценностью, то есть с вероятностью 95–99% свидетельствующая о наличии у пациента пищевой аллергии к релевантному продукту. Практически все эти исследования были проведены с использованием тест-системы ImmunoCAP, обладающей высокой чувствительностью и воспроизводимостью. Важно отметить, что ни одна из предложенных пороговых точек не специфична или чувствительна на 100% [16]. Эти данные применимы только к детям с атопическим дерматитом, тогда как в случае острых аллергических реакций использование отрезных, или пороговых, точек (cut-off) нерационально. В ситуации, когда уровень sIgE ниже порогового, обладающего 95%-й прогностической ценностью положительного результата теста, он также может иметь клиническое значение. По данным нашей клиники, у 60–80% детей раннего возраста выявление sIgE к белкам коровьего молока достаточно для установления аллергии на белки коровьего молока и позволяет избежать провокационных тестов. К сожалению, зачастую специалисты забывают, что пороговые уровни обладают той или иной прогностической ценностью негативного результата теста. Так, у детей в возрасте 3 мес — 14 лет при уровне sIgE к молоку от 0,35 до 15 KUa/L только в 53% случаев имеются отрицательные пероральные провокационные тесты с этим пищевым продуктом [17]. Другими словами, практически половина провокационных проб при уровне специфических IgE к молоку ниже порогового будет положительной.

В значительной степени избежать рисков, связанных с пероральными провокационными тестами, и уточнить различные аспекты сенсibilизации к белкам коровьего молока и к молоку других травоядных, позволяет использование компонентной

аллергодиагностики. В настоящее время в клинической практике превалирует нисходящий подход, который начинается с тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, а затем продолжается проведением кожных прик-тестов и/или тестированием sIgE. Если кожные прик-тесты и/или sIgE положительны, то выполняется компонентная аллергодиагностика, так как это может повысить точность диагностики и помочь стратифицировать клинические риски [18]. Результаты обследования должны интерпретироваться в контексте истории болезни пациента.

В клинической практике диагностика сенсibilизации к отдельным белкам коровьего молока помогает выявлять больных с различными клиническими фенотипами [19]. Например, пациенты, у которых определяются более высокие уровни казеинспецифического IgE, с большей вероятностью реагируют на топленое молоко.

Для некоторых аллергенов, входящих в состав коровьего молока, найдены уровни sIgE, обладающие 90% прогностической значимостью положительного результата теста. Так, по данным М.С. Garcia-Ara [20], для детей младше 1 года 90%-й прогностической значимостью положительного результата теста обладает уровень sIgE к α -лактоальбумину, равный 1,5 KUa/L, к β -лактоглобулину — 0,35 KUa/L, к казеину — 0,6 KUa/L. В возрасте от 13 до 18 мес эти значения равны 3, 2 и 2 KUa/L для казеина, α -лактоальбумина и β -лактоглобулина соответственно; в возрасте 19–24 мес — 5, 7 и 3,5 KUa/L соответственно. Оценка суммарного уровня sIgE к определенным белкам коровьего молока (α -лактоальбумину, β -лактоглобулину и казеину) целесообразна при наличии у больного уровня sIgE к аллергену коровьего молока, не обладающего достаточной прогностической значимостью. В такой ситуации определение sIgE к конкретным белкам коровьего молока позволяет отказаться от проведения потенциально опасных и технически сложных провокационных проб (в нашем исследовании 38,5% больных пациентов) [21].

S. Celik-Bigili и соавт. [22] сообщают о более высоких уровнях sIgE, обладающих 90% прогностической значимостью положительного результата теста. Так, у детей младше 1 года уровень sIgE составил 25,8 KUa/L. Значительная вариабельность уровня пороговой концентрации sIgE, обладающей высокой прогностической ценностью, в различных исследованиях обусловлена, в частности, характеристиками детей в группах (диагноз, возраст, частота и тяжесть аллергии, время начала и количество употребляемой дополнительной пищи и т.д.) [22].

Для пациентов с острыми аллергическими реакциями (анафилаксия/крапивница/ангиоотек и т.д.) актуально наличие как sIgE к коровьему молоку, так и сенсibilизации к конкретным его молекулам, например казеинам. Наличие и уровень сен-

сенсибилизации к последним принципиально влияют на ограничения рациона, в частности предупреждения экспозиции следовых количеств молока. При проведении тестирования детей раннего возраста следует иметь в виду, что даже минимальная выявляемая сенсибилизация может иметь значение для развития анафилаксии. По нашим данным, у всех у детей раннего возраста с анафилаксией к белкам коровьего молока выявлялись релевантные sIgE, уровень которых сильно варьировал ($>0,35$ до >100 KUa/L; ImmunoCAP, Phadia, Швеция), однако не коррелировал с тяжестью реакции [23]. Уровни sIgE к коровьему молоку превышали концентрацию sIgE, обладающего 95%-й проностической ценностью положительного результата теста менее чем у 50% детей с анафилаксией к белкам коровьего молока.

Важно отметить, что уровень sIgE к коровьему молоку не может достаточно точно прогнозировать тяжесть реакции на коровье молоко. У детей раннего возраста с анафилаксией к белкам коровьего молока уровень sIgE варьирует [24]. Т. Boyano-Martínez и соавт. [25] показали, что уровень IgE к коровьему молоку у детей с тяжелыми реакциями (медиана 37,70 KUa/L) выше, чем со среднетяжелыми (7,71 KUa/L) или легкими (3,37 KUa/L). Пытаться оценить риск развития тяжелых реакций у конкретного больного на основании этих данных практически нереально.

Считается, что 70–75% детей, страдающих аллергией на коровье молоко, могут переносить интенсивно термически обработанные молочные продукты [4]. Вероятность развития аллергической реакции при употреблении коровьего молока может быть связана и с рядом дополнительных факторов. Например, к таким можно отнести эффект матрицы, возникающий при термической обработке продукта, в состав которого входит пшеница и коровье молоко [26]. Оказалось, что конечная иммунореактивность топленого молока с пшеничной мукой (например, маффин) ниже, чем просто термически обработанного коровьего молока (180 °C в течение 10 мин). Результаты этого исследования подтверждают, что взаимодействия между молочными белками и некоторыми компонентами пищевой матрицы при нагревании играют важную роль в снижении аллергенности.

Прогнозирование персистенции аллергии на коровье молоко

Установлена разница в скорости развития толерантности к белкам коровьего молока у детей в зависимости от исходной концентрации sIgE к коровьему молоку (<2 KUa/L, $2–10$ KUa/L и >10 KUa/L). Наименьший уровень sIgE к коровьему молоку был ассоциирован с развитием толерантности к 6-летнему возрасту [27]. Кроме того, в этом исследовании было

подтверждено, что специфические IgG4 к коровьему молоку не коррелируют с развитием толерантности к молоку в будущем.

В нашем исследовании установлено, что к факторам персистирования аллергии на белки коровьего молока у детей относятся высокая концентрация релевантных sIgE, косенсибилизация к аллергену куриного яйца, сочетание атопического дерматита и бронхиальной астмы. Причем скорость снижения уровня sIgE к коровьему молоку не влияет на развитие толерантности [28]. В то же время, по данным L. Shek [29], более интенсивное снижение уровня sIgE с большей вероятностью прогнозирует развитие толерантности. Так, вероятность развития толерантности при снижении уровня sIgE к коровьему молоку в течение 12 мес на 50% составила 0,31, на 90% — 0,66. Эти данные относятся к детям младше 4 лет.

Для определения формирования толерантности и оценки динамики уровней sIgE важно использование одного лабораторного метода. Эталонным считается метод ImmunoCAP (Phadia, Швеция), который признан «золотым стандартом» лабораторной аллергодиагностики Всемирной организацией здравоохранения, WAO и Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов (EAACI). Высокая чувствительность метода позволяет оценивать динамику у детей младшего возраста и определять наличие сенсибилизации с первых месяцев жизни.

В поисках прогностических маркеров sIgE к казеину был идентифицирован как лучший вариант для прогнозирования развития толерантности к молоку: более высокие уровни sIgE к казеину коррелируют с более низкой вероятностью развития толерантности к продукту [30].

Молоко других травоядных

Общепринятым подходом к диетотерапии детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока признана элиминационная диета. В случае грудного вскармливания матери назначается эмпирическая элиминационная диета (обычно исключение коровьего молока и ряда облигатных аллергенов), а в случае выявления сенсибилизации исключения могут быть оптимизированы. Если же ребенок лишен грудного молока, необходимо использование смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [EAACI, ESPGHAN, AAP и т.д.]. Это смеси с доказанной эффективностью и доказанными гипоаллергенными свойствами. Однако периодически в России и некоторых других странах в лечении детей с аллергией на белки коровьего молока предлагается использовать негидролизованные смеси из молока других травоядных. В связи с этим рассмотрение аллергенных свойств последних и возможности соответствующей аллергодиагностики исключительно важно. Значение молока травоядных

ядных в развитии пищевой аллергии определяются возрастом ребенка при введении продукта и удельной долей последнего в рационе, особенностями кулинарной обработки, содержанием белков с высокими аллергенными свойствами, наличием перекрестной реактивности с другими продуктами, содержащими молочные белки, и т.д.

Сходство белкового состава молока различных травоядных хорошо известно [31]. Филогенетически близкие млекопитающие, такие как овцы и козы, коровы, имеют довольно сходную экспрессию молочных белков. Белки коровьего молока имеют высокую гомологию аминокислотных последовательностей (>80%) с белками молока коз (f300) и овец (f325) и обладают высокой клинической перекрестной реактивностью (>90%) с этими видами. Так, по нашим данным, у детей с атопическим дерматитом установлена сильная корреляция ($r=0,92$) между уровнем sIgE к коровьему и козьему молоку [32].

Результаты двойных слепых плацебо-контролируемых провокационных проб с коровьим и козьим молоком у 26 детей с IgE-опосредованной аллергией на белки коровьего молока показали, что 24 ребенка реагировали на козье молоко, при этом клинические проявления аллергических реакций и их интенсивность при проведении провокационного тестирования были сопоставимы [33]. Пороговые дозы козьего молока, вызывавшие симптомы аллергии, были несколько выше (в среднем 38 мл, разброс 3–100 мл) по сравнению с коровьим молоком (в среднем 8 мл, разброс 1–30 мл), что вполне объяснимо, так как ранее эти дети не употребляли продукты, содержащие козье молоко. Таким образом, среди детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока не менее чем у 90% имеется перекрестная аллергия к козьему молоку.

В 2021 г. опубликовано исследование, в котором у 66 пациентов с сенсibilизацией к коровьему молоку оценивались перекрестные реакции на козье и овечье молоко. Оказалось, что 84,8% пациентов с аллергией на белки коровьего молока имели sIgE к козьему и овечьему молоку, и это в очередной раз подтверждает невозможность использования последних при аллергии на белки коровьего молока [34].

Кроме того, неоднократно описаны случаи возникновения аллергической реакции на козье или овечье молоко в отсутствие сенсibilизации к коровьему молоку [35]. Включение в обследование определения sIgE к козьему молоку у детей с пищевой аллергией позволяет выявить и изолированную гиперчувствительность к релевантному продукту.

К сожалению, низкая доступность козьего и верблюжьего молока, а также отсутствие адаптированных формул в продаже не позволяют широко внедрять их в диету детей с аллергией на белки коровьего

молока. Вместе с тем белки верблюжьего и козьего (f286) молока имеют невысокую степень гомологии с белками коровьего молока, в связи с чем рассматриваются в качестве альтернативного питания при аллергии к последним.

Аллергия на верблюжье молоко мало изучена, но, вероятно, в значительной степени не связана с аллергией на белки коровьего молока. Кожные и системные аллергические реакции служат основными клиническими проявлениями. Употребление в пищу верблюжьего молока в раннем детском возрасте некоторыми рассматривается как фактор риска развития сенсibilизации [36]. Но почти 80% пациентов с аллергией на коровье молоко переносят верблюжье молоко и не имеют сенсibilизации [37].

Группа итальянских ученых оценила перекрестную сенсibilизацию к верблюжьему молоку у 67 детей с аллергией на белки коровьего молока [38]. Несмотря на то что размер волдыря при проведении кожных прик-тестов с верблюжьим молоком был меньше, чем при тестировании коровьего молока, а уровень sIgE к аллергенам верблюжьего молока ниже, 21 ребенок из 67 имел положительные кожные прик-тесты и sIgE к верблюжьему молоку.

Вероятно, особые перспективы у детей с аллергией на белки коровьего молока имеет козье молоко, так как аллергические реакции на последнее, в частности анафилаксия, встречается крайне редко [39]. Белка, в том числе казеина, в козьем молоке больше, чем в грудном, но меньше, чем в коровьем. По количеству жиров козье молоко уступает обоим видам молока [40]. При оценке переносимости козьего молока у 25 детей в возрасте от 19 до 72 мес с тяжелой IgE-опосредованной аллергией на белки коровьего молока установлено, что только у 2 детей были положительные кожные прик-тесты на козье молоко (2+). При этом у всех детей был положительный пероральный провокационный тест с коровьим молоком и только один ребенок среагировал на козье молоко [41]. Подводя итог, можно констатировать, что козье и верблюжье молоко может быть многообещающей заменой коровьего молока для детей-аллергиков; однако эти исследования необходимо проводить в более крупных когортах.

Заключение

Наше понимание аллергии на белки коровьего молока у детей раннего возраста прошло долгий путь за последние несколько десятилетий с точки зрения как диагностики, так и лечения. Современные диагностические тесты и, безусловно, новые подходы к интерпретации их результатов расширили наши терапевтические возможности. Однако сохраняется необходимость разработки более чувствительных и специфичных методов диагностики, особенно для детей с неоднозначной историей болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Nuzzi G., Trambusti I., DI Cicco M.E., Peroni D.G. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr* (Torino) 2021; 73(2): 111–114. DOI: 10.23736/S2724–5276.21.06223-X
2. Järvinen K.M., Martin H., Oyoshi M.K. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(2): 133–143. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.022
3. Urashima M., Mezawa H., Okuyama M., Urashima T., Hirano D., Gocho N. et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173(12): 1137–1145. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544
4. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J., Ebisawa M., Schünemann H. WAO DRACMA guideline group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update — I — Plan and definitions. *World Allergy Organ J* 2022; 15(1): 100609. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609
5. Schoemaker A.A., Sprickelman A.B., Grimshaw K.E., Roberts G., Grabenhenrich L., Rosenfeld L. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70(8): 963–972. DOI: 10.1111/all.12630
6. Fedenko E., Elisyutina O., Shtyrbul O., Khaitov M., Pampura A., Valenta R. et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 645–649. DOI: 10.1111/pai.12572
7. Çelik M.N., Köksal E. Nutritional Targets in Cow's Milk Protein Allergy: A Comprehensive Review. *Curr Nutr Rep* 2022; 11(2): 329–336. DOI: 10.1007/s13668–022–00408–1
8. Jensen S.A., Fiocchi A., Baars T., Jordakieva G., Nowak-Węgrzyn A., Pali-Schöll I. et al. WAO DRACMA guideline group. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update — III — Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *World Allergy Organ J* 2022; 15(9): 100668. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100668
9. Markoska T., Vasiljevic T., Huppertz T. Unravelling Conformational Aspects of Milk Protein Structure-Contributions from Nuclear Magnetic Resonance Studies. *Foods* 2020; 9(8): 1128. DOI: 10.3390/foods9081128
10. Bloom K.A., Huang F.R., Bencharitiwong R., Bardina L., Ross A., Sampson H.A. et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 740–746. DOI: 10.1111/pai.12283
11. Villa C., Costa J., Oliveira M.B.P.P., Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2018; 17(1): 137–164. DOI: 10.1111/1541–4337.12318
12. Eigenmann P.A., Ebisawa M., Greenhawt M., Hourihane J.O., Perry T.T., Remington B.C. et al. Addressing risk management difficulties in children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(4): 658–666. DOI: 10.1111/pai.13455
13. Pettersson M.E., Koppelman G.H., Flokstra-de Blok B.M.J., Kollen B.J., Dubois A.E.J. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy* 2018; 73(7): 1532–1540. DOI: 10.1111/all.13423
14. Foong R.X., Dantzer J.A., Wood R.A., Santos A.F. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1): 71–80. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.037
15. Dantzer J.A., Dunlop J.H., Wood R.A. Standard testing fails to identify patients who tolerate baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(6): 1434–1437.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.030
16. Caubet J.C., Nowak-Węgrzyn A., Moshier E., Godbold J., Wang J., Sampson H.A. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 222–4.e1–4. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.049
17. Niggemann B., Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? *Allergy* 2016; 71(2): 135–6. DOI: 10.1111/all.12765
18. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 Suppl 23: 1–250. DOI: 10.1111/pai.12563
19. D'auria E., Mameli C., Piras C., Cococcioni L., Urbani A., Zuccotti G.V. et al. Precision medicine in cow's milk allergy: proteomics perspectives from allergens to patients. *J Proteomics* 2018; 188: 173–180. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.01.018
20. García-Ara M.C., Boyano-Martínez M.T., Díaz-Pena J.M., Martín-Muñoz M.F., Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6): 866–70. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2004.01976.x
21. Пампура А.Н., Варламов Е.В. Оптимизация диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста, страдающих atopическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал* 2011; 1: 65–70. [Pampura A.N., Varlamov E.V. Optimization of the diagnosis of allergy to cow's milk proteins in young children suffering from atopic dermatitis. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* 2011; 1: 65–70. (in Russ.)]
22. Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A., Staden U., Nocon M., Beyer K. et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(3): 268–273. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2005.02150.x
23. Pampura A.N. Food anaphylaxis: Reported cases in Russian Federation Children. *Am J Public Health Res* 2015; 5: 187–191
24. Esakova N., Pampura A., Dustbabaeva N., Baybekova V. (2022). Anaphylaxis in Infants. In (Ed.), *Allergic Disease — New Developments in Diagnosis and Therapy* [Working Title]. Intech Open DOI: 10.5772/intechopen.108738 / Ссылка активна на 7.02.2023
25. Boyano-Martínez T., García-Ara C., Pedrosa M., Díaz-Pena J.M., Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 883–888. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.1125
26. Bavaro S.L., De Angelis E., Barni S., Pilolli R., Mori F., Novembre E.M. et al. Modulation of Milk Allergenicity by Baking Milk in Foods: A Proteomic Investigation. *Nutrients* 2019; 11(7): 1536. DOI: 10.3390/nu11071536
27. Kim M., Lee J.Y., Yang H.K., Won H.J., Kim K., Kim J. et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181(2): 103–110. DOI: 10.1159/000503749
28. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Прогностические критерии развития толерантности к продуктам питания у детей с пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2008; 53(6): 88–93. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. Prognostic criteria for the development of food tolerance in children with food allergies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2008; 53(6): 88–93. (in Russ.)]
29. Shek L.P., Soderstrom L., Ahlstedt S., Beyer K., Sampson H.A. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 387–391. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.032
30. Petersen T.H., Mortz C.G., Bindlev-Jensen C., Eller E. Cow's milk allergic children: can component-resolved diagnostics

- predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29:194–199. DOI: 10.1111/pai.12854
31. Guo H.Y., Pang K., Zhang X.Y., Zhao L., Chen S.W., Dong M.L. *et al.* Composition, physicochemical properties, nitrogen fraction distribution, and amino acid profile of donkey milk. *J Dairy Sci* 2007; 90(4): 1635–1643. DOI: 10.3168/jds.2006–600
 32. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь сенсибилизации к пищевым аллергенам и тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста. *Российский аллергологический журнал* 2008; 5: 19–24. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. The relationship of sensitization to food allergens and the severity of atopic dermatitis in young children. *Rossiskii allergologicheskii zhurnal* 2008; 5: 19–24. (in Russ.)]
 33. Bellioni-Businco B., Paganelli R., Lucenti P., Giampietro P.G., Perborn H., Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191–1194. DOI: 10.1016/s0091–6749(99)70198–3
 34. Gunaydin N.C., Severcan E.U., Akarcan S.E., Bal C.M., Gulen F., Tanac R. *et al.* Effects of Cow's Milk Components, Goat's Milk and Sheep's Milk Sensitivities on Clinical Findings, and Tolerance Development in Cow's Milk Allergy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2021; 55(3): 391–397. DOI: 10.14744/SEMB.2020.90688
 35. Wuthrich B., Johansson S.G.O. Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 270–273
 36. Ehlayel M., Bener A. Camel's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(5): 384–388. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4150
 37. Ehlayel M.S., Abu Hazeima K., Al-Mesaifri F., Bener A. Camel milk: An alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 255–258. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3429
 38. Talarico V., Mazza G., Rubino M., Monti G., Giancotti L., Bua A. *et al.* Camel milk: a possible alternative for children with cow's milk allergy? *Minerva Pediatr (Torino)* 2021; 73(4): 289–293. DOI: 10.23736/S2724–5276.19.05632–9
 39. Robles S., Je Torres M., Mayorga C., Rodrigues-Bada J.L., Fernandez T.D., Blanca M. *et al.* Anaphylaxis to mare's milk. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2007; 98: 660–661. DOI: 10.1016/S1081–1206(10)60747–8
 40. Musaev A., Sadykova S., Anambayeva A., Saizhanova M., Balkanay G., Kolbaev M. Mare's Milk: Composition, Properties, and Application in Medicine. *Arch Razi Institute* 2021; 76(3): 1125–1135. DOI: 10.22092/ari.2021.355834.1725
 41. Businco L., Giampietro P.G., Lucenti P., Lucaroni F., Pini C., Di Felice G. *et al.* Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 1031–1034. DOI: 10.1067/mai.2000.106377

Поступила: 23.01.22

Received on: 2022.01.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.