

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-053.2

Ревакина В.А.^{1,2}, Мухортых В.А.^{1,3}, Ларькова И.А.^{1,2}, Кувшинова Е.Д.¹**Пищевая аллергия к белкам коровьего молока и мясу**¹ФГБУ «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 115446, Москва, Россия;²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», 115409, Москва, Россия

Коровье молоко и мясные продукты являются важными источниками животных белков, кальция, витаминов и минералов. Они широко используются в питании детей и способствуют их нормальному развитию и устойчивости к действию неблагоприятных внешних факторов. При этом коровье молоко может вызывать у детей серьёзные аллергические реакции, вплоть до анафилаксии. В большинстве случаев к 5 годам жизни у детей формируется толерантность к белкам коровьего молока. Однако у части детей школьного возраста может сохраняться к ним повышенная чувствительность. В таких случаях ценную информацию о повышенной чувствительности к белку коровьего молока и его компонентам даёт молекулярная диагностика, позволяющая идентифицировать значимые компоненты (α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин) молочного белка для назначения рациональной диетотерапии с учётом перекрёстных реакций с мясом говядины. В обзоре систематизированы данные об аллергии к белкам коровьего молока и его компонентам, а также к мясу говядины. Определение особенностей аллергии к белкам коровьего молока и его компонентам, дающих перекрёстные реакции с говядиной, позволит избежать серьёзных последствий нерациональных элиминационных диет.

Ключевые слова: пищевая аллергия; аллергия к белкам коровьего молока; аллергия к мясу; молекулярная диагностика; дети

Для цитирования: Ревакина В.А., Мухортых В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока и мясу. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(5): 368–375. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-368-375> <https://elibrary.ru/avtema>

Для корреспонденции: Ревакина Вера Афанасьевна, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 5356797@mail.ru

Участие авторов: Ревакина В.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Ларькова И.А., Мухортых В.А., Кувшинова Е.Д. — сбор и обработка материала; Мухортых В.А., Ларькова И.А. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.08.2023
Принята к печати 12.09.2023
Опубликована 31.10.2023

Vera A. Revyakina^{1,2}, Valeriy A. Mukhortykh^{1,3}, Inna A. Larkova^{1,2}, Elena D. Kuvshinova¹**Food allergy to cow's milk proteins and meat**¹Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety, Moscow, 115446, Russian Federation;²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;³Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, 115409, Russian Federation

Introduction. Cow's milk and dairy products are important sources of high-quality animal proteins, calcium, vitamins, and minerals. They are widely used in the diet of preschool and school-age children and contribute to the normal development and resilience of children against the effects of adverse external factors. However, cow's milk can cause serious allergic reactions in children, even leading to anaphylaxis. Allergy to cow's milk proteins is one of the common allergic reactions among preschool-age children. Through conducted research, patterns of the natural course of milk allergy over time have been established. In most cases, by the age of 5 years, children develop tolerance to cow's milk proteins. However, some school-age children may retain heightened sensitivity to them. Sustaining such prolonged milk allergy in a school-age child requires identifying the cause and conducting in-depth examinations for each specific patient. In such cases, valuable information about elevated sensitivity to whole cow's milk protein and its components is provided by molecular (component-based) diagnostics. This enables the identification of causally significant components (α -lactalbumin, β -lactoglobulin, bovine serum albumin) of milk protein for the purpose of rational diet therapy, considering cross-reactions with beef meat. The presented article summarizes and systematizes literary and proprietary data on allergy to cow's milk proteins and its components, as well as to beef meat. Understanding the characteristics of allergy to cow's milk proteins and its components, cross-reacting with beef, will help avoid serious consequences of irrational elimination diets.

Keywords: food allergy; cow's milk protein allergy; beef allergy; molecular diagnosis; children

For citation: Revyakina V.A., Mukhortykh V.A., Larkova I.A., Kuvshinova E.D. Food allergies to cow's milk proteins and meat. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(5): 368–375. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-368-375> <https://elibrary.ru/avtema>

For correspondence: Vera A. Revyakina, MD, PhD, DSci., Prof., Head of the Department of allergology and diet therapy, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, and Food Safety, Moscow, 115446, Russian Federation, 5356797@mail.ru

Contribution: Revyakina V.A. — research concept and design of the study, writing the text; Larkova I.A., Mukhortykh V.A., Kuvshinova E.D. — collection and processing of material; Mukhortykh V.A., Larkova I.A. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Revyakina V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>
Mukhortykh V.A., <https://orcid.org/0000-0001-8549-9493>
Larkova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>
Kuvshinova E.D., <https://orcid.org/0000-0003-3650-6305>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: August 10, 2023
Accepted: September 12, 2023
Published: October 31, 2023

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) — одна из самых распространённых аллергических реакций среди детей дошкольного возраста [1–3]. По данным Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ), частота АБКМ составляет 4,2% у детей 1-го года жизни и 3,7% у детей 2–5 лет [4]. Частота выявления специфических IgE (sIgE) антител к этому белку составляет в этих возрастных группах 1,6 и 6,8% соответственно [5, 6]. Среди европейских детей первых 2 лет жизни АБКМ была подтверждена в 0,59% случаев, при этом 0,5–1,5% младенцев находились на естественном вскармливании, а 2–5% — на искусственном [7, 8]. АБКМ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и сложными механизмами развития, среди которых ведущими являются IgE-опосредованные реакции, при которых симптомы молочной аллергии возникают в течение нескольких минут или часов после употребления в пищу молока или молочного продукта. Часто при этом поражаются кожа, пищеварительная и респираторная системы [9]. Не-IgE-опосредованная молочная аллергия чаще всего связана с нарушениями состава и функционирования кишечной микробиоты и ответственна за развитием таких симптомов, как срыгивания, колики, тошнота, рвота, боли в животе, диарея или запоры, кровь и слизь в кале [10–13].

Для понимания закономерностей развития АБКМ необходимы современные знания о составе коровьего молока (КМ), его аллергенных белках и методах их идентификации. Всё это позволит адекватно определять прогноз течения молочной аллергии и обеспечивать профилактику развития дефицитных состояний и осложнений.

Состав коровьего молока

КМ — продукт молочных желёз коров (*Bos domestica*), употребляемый детьми и взрослыми в жидком виде и/или в виде различных молочных продуктов. Это творог, сметана, масло, йогурт, сливки, сыры, молочные и сливочные десерты, кисломолочные продукты, сухое и сгущённое молоко, мороженое. Белки КМ могут содержаться в различных продуктах. Так, при производстве колбас, соусов, готовых каш для детского питания используются различные молочные белки, в частности казеин. КМ является базовым продуктом для большинства детских молочных смесей и одним из первых чужеродных белков, вводимых в рацион питания детей раннего возраста, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании. Аллергические реакции при этом возникают к цельному белку КМ и его компонентам [14]. КМ состоит из семейства сывороточных белков и казеинов (табл. 1). Соотношение сывороточных белков

Таблица 1 | Table 1

Состав КМ: белок и его компоненты
Cow's milk composition: protein and its components

Белок Protein	Компоненты белка Protein components	Молекулярная масса, кДа Molecular weight, kDa
Семейство казеина Casein family		
α-s1-Казеин α-s1-Casein	Bos d 8	20–30
α-s2-Казеин α-s2-Casein	Bos d 9	23.6
β-Казеин β-Casein	Bos d 10	25.2
κ-Казеин κ-Casein	Bos d 11	4
γ1-, γ2-, γ3-Казеины γ1-, γ2-, γ3-Caseins	Bos d 12	19
Семейство сывороточных белков Family of whey proteins		
α-Лактальбумин α-Lactalbumin	Bos d 4	14.2
β-Лактоглобулин β-Lactoglobulin	Bos d 5	18.3; димер
БСА BSA	Bos d 6	67
Семейство иммуноглобулинов The immunoglobulin family		
Имуноглобулины (в основном IgG) Immunoglobulins (mainly IgG)	Bos7	160
Лактоферрин, трансферрин Lactoferrin, transferrin		80

Примечание. *Данные адаптированы из Molecular Allergy User's Guide 2.0 (EAACI), 2020.

Note. *The data have been adapted from Molecular Allergy User's Guide 2.0 (EAACI), 2020.

к казеину в КМ составляет 20 : 80, в отличие от женского молока — 40:60. Сывороточные белки — смесь β -лактоглобулина (~65%), α -лактальбумина (~25%), бычьего сывороточного альбумина (БСА) (~8%) и иммуноглобулинов [15, 16]. Сывороточные белки термолабильны, чувствительны к нагреванию и через 15–20 мин кипячения при температуре > 90°C теряют способность связываться с IgE-антителами, фиксированными на тучных клетках [17].

β -Лактоглобулин — основной белок сыворотки КМ. Он единственный белок КМ, который не содержится в грудном молоке. Выполняет функцию белка-носителя для стероидов, жирных кислот, гормонов щитовидной железы в крови и играет главную роль в стабилизации объёма внеклеточной жидкости, обеспечивая онкотическое давление плазмы. β -Лактоглобулин высокомологичен с БСА, который является одним из основных аллергенов говядины. Он отвечает за перекрёстную реактивность между β -лактоглобулином и БСА в говядине. При употреблении в пищу КМ или говядины БСА, а также аллергены собаки и кошки могут сенсибилизировать пациента ингаляционно [18]. β -Лактоглобулин присутствует в молоке в виде димера с молекулярной массой 36 кДа. Он относительно устойчив к ферментативному гидролизу за счёт пищеварительных ферментов, но чувствителен к тепловой денатурации из-за наличия двух внутримолекулярных дисульфидных мостиков и свободной сульфгидрильной (–SH) группы в каждом мономере.

α -Лактальбумин — второй основной сывороточный белок КМ. Это небольшой мономер с молекулярной массой 14 кДа, присутствует в молоке всех млекопитающих. α -Лактальбумин, как и БЛ, синтезируется непосредственно в молочных железах. Он влияет на продукцию лактозы, ускоряет пролиферацию клеток слизистой оболочки кишечника, обладает способностью связываться с кальцием и цинком, улучшая их всасывание [19]. Пептиды α -лактальбумина обладают иммуностимулирующей, бактерицидной и/или противоопухолевой активностью. КМ содержит и другие сывороточные белки, такие как иммуноглобулины, БСА и лактоферрин, поступающие из кровотока.

Лактоферрин — гликопротеин с молекулярной массой около 80 кДа — относится к группе природных иммуногенных белков молока. Основными функциями лактоферрина являются связывание и транспорт ионов железа. При низком содержании железа у новорождённых лактоферрин женского молока (аполактоферрин) активно аккумулирует железо, которое необходимо для развития микробиоты и оказывает бактериостатическое действие. Лактоферрин относится к многофункциональным бактерицидным белкам, способным оказывать прямое воздействие на инфекционный агент, а в сочетании с другими белковыми факторами включать защитные иммунные механизмы. Это ключевой белок естественного иммунитета, который обеспечивает противобактериальную, противовирусную и противогрибковую защиту ребёнку раннего возраста в период становления иммунной системы [20]. Лактоферрин участвует также в реакциях мукозального иммунитета.

Казеины — семейство белков, в состав которых входят α -s1-, α -s2-, β - и к-казеины. α -s1-Казеин — рас-

пространённый белок среди казеинов и присутствует в мажорной и минорной формах. α -s2-Казеин имеет 4 изоформы, а β -казеин — 1 изоформу и составляет 30% от общего количества белков КМ. Он представлен в виде двух главных генетических вариантов: A1 и A2, разница между которыми заключается в замене аминокислоты пролин на гистидин в 67-й позиции белковой молекулы благодаря точечной мутации в гене A1 β -казеина. Из A1 β -казеина образуются β -казоморфин-7, с которым связывают непереносимость молока. Ограниченный гидролиз β -казеина эндогенными пептидами, присутствующими в молоке, продуцирует γ -казеины 1, 2, 3 порядка. к-Казеин — единственный растворимый белок, содержащий углеводный фрагмент. Казеин молока в соединении с кальцием образует растворимый казеинат кальция и существует в виде коллоидных комплексов, называемых мицеллами [21, 22]. Мицеллы содержат ядро из аморфного мицелярного фосфата кальция, окружённые казеиновой оболочкой, что обеспечивает их лучшую усвояемость. Казеины чувствительны к протеолитическому расщеплению и устойчивы к высоким температурам, сохраняя прочное связывание с IgE-антителами даже при кипячении при температуре более 90°C. При нагревании количество α -s1-казеинов уменьшается, а β -казеинов — увеличивается [23–25].

В отличие от грудного молока, КМ содержит более высокую концентрацию белка (3,2 г/л против 0,9–1,9 г/л). В грудном молоке отсутствуют β -лактоглобулин и α -s1-казеин, способные вызывать аллергические реакции. Состав КМ может значительно отличаться и зависеть от генетических и физиологических факторов, характера питания коровы, частоты доения и условий окружающей среды [26].

Аллергенность компонентов белков коровьего молока

Белки относятся к растворимым антигенам. Они бывают полноценными (иммуногенными), способными вызывать синтез иммуноглобулинов и реагировать с ними, и неполноценными (гаптены), не способными отвечать образованием антител, но при наличии готовых антител могут вступать с ними в реакцию. Среди антигенов выделяют иммуногены, толерогены и аллергены. В составе любого антигена имеется один или несколько участков, распознаваемых иммунной системой. Их называют антигенными детерминантами или эпитопами. В состав эпитопа белков могут входить 22 аминокислотных остатка, углеводов — 6 моносахаридов. Для белков характерны разнообразные эпитопы (аминокислоты) в составе одной молекулы, углеводам свойственны повторяющиеся антигенные детерминанты (например, моносахариды). Линейные эпитопы состоят из непрерывной последовательности аминокислотных остатков в составе полипептидной цепи. Они встречаются как на поверхности, так и внутри белковой молекулы. Конформационные эпитопы состоят из аминокислот, локализованных в разных частях полипептидной цепи, но рядом друг с другом. Они локализуются только на поверхности белков [27, 28].

Аллергенной активностью обладают β -лактоглобулин, α -лактоальбумин, α -s1-казеин, в меньшей степени альбумин и лактоферрин. БСА является главным аллергеном говядины. В КМ он содержится в небольших

количествах и составляет около 5% молочных белков. У больных сенсibilизацией к БСА часто наблюдается перекрёстная реакция на КМ. Белки КМ содержат конформационные и линейные IgE-связывающие эпитопы, это части макромолекулы АГ, которые распознаются иммунной системой. Аллергенность белков зависит от величины молекулы и сохранности аллергенных эпитопов [29, 30]. Конформационные эпитопы нестабильны. При нагревании изменяется их пространственная конфигурация, которая приводит к уменьшению их аллергенности. С ними связана транзиторная аллергия, которая исчезает или уменьшается с возрастом. Линейные эпитопы стабильны, и их аллергенность не снижается в процессе приготовления пищи. Сенсibilизация к линейным эпитопам является маркером длительной и стойкой АБКМ. У больных транзиторной АБКМ был выявлен низкий уровень sIgE к конформационным IgE-связывающим эпитопам, которые разрушаются при термической обработке [31]. Линейные эпитопы преобладают в казеиновых компонентах КМ, а конформационные — в сывороточных белках. Помимо аллергенных эпитопов, выделяют и толерогенные эпитопы, так называемые олигопептиды с «толерогенным» размером белка (3–10 кД), необходимые для формирования пищевой толерантности. Поэтому разрушение в продукте/смеси аллергенных эпитопов при сохранении толерогенных пептидов — путь к созданию эффективного профилактического пищевого продукта при АБКМ [32]. Исчезновение АБКМ у ребёнка с возрастом может быть связано с особенностями иммунного ответа, большим количеством толерогенных молекул, поступающих с пищей. При транзиторной АБКМ продукция sIgE осуществляется главным образом к конформационным, а при длительной аллергии на КМ — к линейным эпитопам.

На аллергенность молочного белка и его компонентов существенно влияет термическая обработка (например, интенсивное нагревание, кипячение, выпечка). Установлено, что 70–80% детей с АБКМ хорошо переносят β -лактоглобулин, присутствующий в хлебобулочных продуктах. Введение хлебобулочных изделий, содержащих термически обработанное КМ в рацион питания детям, способствует формированию толерантности [33, 34]. Большинство детей с АБКМ могут переносить молочные продукты, прошедшие интенсивную тепловую обработку, например, топленое молоко, топленое сливочное масло. Наличие сенсibilизации к таким продуктам является маркером более тяжёлой и персистирующей АБКМ. У пациентов с длительной и стойкой АБКМ может наблюдаться непереносимость компонентов казеина либо ассоциация эпитопов к казеинам и β -лактоглобулину. У пациентов с транзиторной АБКМ этого практически не наблюдается [35, 36]. При стойкой и длительной АБКМ, особенно после 5–6 лет жизни ребёнка, необходимо обследование с выявлением непереносимого доминирующего компонента белка КМ. В таких случаях ценную информацию дают методы молекулярной диагностики.

Сенсibilизация к отдельным компонентам молочного белка

Для прогноза развития АБКМ у детей и назначения долгосрочной диетотерапии имеет значение сенсibilизация к отдельным компонентам молочного белка.

Одновременная сенсibilизация к казеину, β -лактоглобулину и α -лактоальбумину наблюдается при тяжёлом течении пищевой аллергии. Белки КМ имеют высокую гомологию аминокислотной последовательности с белками молока овец и коз, что обуславливает значимую перекрёстную реактивность между ними и вызывает определённые трудности при назначении диетотерапии и подборе альтернативных продуктов (табл. 2). У обследованных нами детей 1-го года жизни специфические IgE-антитела в сыворотке крови к белку КМ были выявлены у 80,2% больных. При этом sIgE-антитела в сыворотке крови к β -лактоглобулину обнаружены у 61,8% детей, к казеину — у 49,2%. У больных с тяжёлым течением атопического дерматита sIgE-антитела в сыворотке крови выявлялись одновременно к сывороточным и казеиновым белкам. Поэтому при назначении диетотерапии необходимо учитывать возраст ребёнка, тяжесть клинических проявлений и выявленные компоненты белка КМ [37–39]. Дифференцированный подход к выбору специализированного питания существенно повышает эффективность диететических мероприятий.

Аллергия на мясо животных. Перекрёстная реактивность с говядиной и олигосахаридами галактозы. Синдром α -1,3-галактозы

Сенсibilизация к говядине, по сравнению с КМ, встречается редко. Однако частота аллергических реакций на говядину непрерывно увеличивается и составляет 43,4% среди обследованных детей с АБКМ [40]. Распространённость аллергии на говядину среди больных с АБКМ составляет 13–20%, и число случаев повышенной чувствительности к говядине постоянно растёт. Отмечено, что среди детей с атопическим дерматитом с АБКМ пищевая чувствительность к говядине отмечалась в 73% случаев [41]. При этом сенсibilизация к БСА не зависит от других белков КМ, но может наблюдаться перекрёстная реактивность с говядиной и телятиной [42].

Мясо животных содержит два основных аллергена: сывороточный альбумин и γ -глобулин. После кулинарной обработки мяса животных снижается сенсibilизирующая активность этих аллергенов. К аллергенам говядины относятся БСА (Bos d 6), актин, миоглобулин и иммуноглобулин (Bos d 7), главным из них является сывороточный альбумин (Bos d 6). Дети с повышенной чувствительностью к БСА КМ реагируют на говядину и телятину [43]. Аллергия на мясо свиньи встречается не часто (1,5–20% случаев). Аллерген содержится в парном, замороженном мясе свиньи и в обработанном мясе, например, в сосисках. Свиной сывороточный альбумин перекрёстно реагирует с БСА. Говядина и баранина имеют некоторые общие аллергены. Баранина может иметь общие аллергены и с шерстью овец. Мясо баранины рассматривается как слабый аллерген. Относительно редко встречается аллергия к мясу кролика, но она может быть серьёзной проблемой для детей с перекрёстной реакцией с белками мяса других животных [44]. Несмотря на повсеместное употребление мяса различных животных в пищу, аллергические реакции чаще всего возникают на говядину, для которых установлены 9 аллергенных белков, большинство из которых связаны с КМ (табл. 3).

Сенсibilизация к Bos d 6 говядины и сывороточным альбуминам мяса других животных может возникать

Таблица 2 | Table 2

Сенсибилизация и перекрёстная реактивность между белками КМ*
Sensitization and cross-reactivity between cow's milk proteins*

Аллерген Allergen	Аллергенность Allergenicity	Клиническая перекрёстная реактивность среди тех, кто реагирует на коровье молоко Clinical cross-reactivity among those who react to cow's milk	Лабораторная перекрёстная реактивность Laboratory cross-reactivity
Казеины Caseins (Bos d 8)	Высокая High	> 85% с казеинами овец и коз > 85% with sheep and goat casein	> 90%
α -s1-Казеин α -s1-Casein (Bos d 9)	Высокая High		
α -s2-Казеин α -s2-Casein (Bos d 10)	Высокая High		
β -Казеин β -Casein (Bos d 11)	Высокая High		
κ -Казеин κ -Casein (Bos d12)	Высокая High		
α -Лактальбумин (Bos d 4)	Высокая High	80% с говядиной 80% with beef	15–20% с сырой говядиной 15–20% with raw beef
β -Лактоглобулин α -Lactalbumin (Bos d 5)	Высокая High		
БСА BSA (Bos d 6)	Высокая High		
Иммуноглобулины Immunoglobulins (Bos d 7)	Высокая High		
Лактоферрин Lactoferrin	Высокая High		

Примечание. *Таблица адаптирована из Molecular Allergology User's Guide 2.0 (EAACI), 2020.

Note. *The table has been adapted from Molecular Allergology User's Guide 2.0 (EAACI), 2020.

Таблица 3 | Table 3

Перекрёстные реакции между мясом различных животных и молоком*
Cross-reactions between meat of various animals and milk*

Животное Animal	Молоко Milk	Аллергенные молекулы Allergenic molecules
Корова Cow	+++	Bos d 2-13
Свинья Pig	Нет No	Альбумин Albumin (1) Sus s 1
Коза Goat	++	Нет No (0)
Овца Sheep	++	Нет No (0)
Лошадь Horse	++	Equ 1-6
Олень Deer	Нет No	Нет No (0)
Кролик европейский Rabbit	Нет No	Ory c 2–4

Примечание. *Таблица адаптирована из Molecular Allergology User's Guide 2,0 (EAACI), 2020.

Note. *The data presented in the table are adapted from Molecular Allergology User's Guide 2.0 (EAACI), 2020.

вследствие перорального употребления продукта или ингаляционного воздействия аллергена. Так, Bos d 6, аллергены собаки Can d 3, кошки Fel d 2, лошади Equ d 3 могут сенсибилизировать ингаляционно или при употреблении в пищу КМ или говядины. Весьма вероятно, что большинство мясных продуктов, употребляемых в пищу, обладают слабой аллергенностью, даже при наличии у них повышенной чувствительности к КМ, молоку козы или овцы. Перекрёстные реакции возникают у больных с повышенной чувствительностью к сывороточному альбумину (Fel d 2) кошки и употребляющих в пищу продукты, содержащие сывороточный альбумин свиньи (Sus s 1) [45, 46].

Известны также данные об аллергии на мясо животных в составе синдрома, связанного с дисахаридом (α -Gal), который в комплексе с белком вызывает аллергическую реакцию на красное мясо после укуса клещей [47, 48]. В кровь человека при укусе клеща попадают α -Gal, содержащиеся в его слюне, которые провоцируют синтез IgE-

антител, вследствие чего в организме человека развивается аллергическая реакция на α -Gal красного мяса [49, 50]. Как показали клинические наблюдения, отказ от молочных продуктов обычно не рекомендуется этим пациентам, т.к. большинство у них могут переносить КМ или сыр [51, 52].

Диагностика

Задачи диагностики истинной молочной аллергии направлены на выявление причинно-значимых белков КМ и его компонентов [53, 54]. При диагностике АБКМ особое внимание уделяют данным анамнеза жизни и болезни, анализу аллергологического и пищевого дневника. К специфическим методам относятся кожные и провокационные тесты, методы выявления IgE АТ к молочным белкам и их компонентам, а также к мясу животных [55].

Кожное тестирование у детей раннего возраста нужно заменить методами компонентной лабораторной диагностики, преимуществом которых являются безопасность,

информативность и возможность определения широкого спектра пищевых аллергенов [56]. Кожные тесты у детей первых лет жизни имеют ряд ограничений, среди которых следует выделить ранний возраст, невозможность отмены антигистаминных препаратов из-за обострения болезни, невозможность проведения тестирования со всеми аллергенами, вероятность развития ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Данные обследования не всегда являются основанием для исключения продукта из рациона питания ребёнка. Для этого необходим комплексный анализ данных анамнестических, клинических и лабораторных исследований *in vivo* и *in vitro*.

Провокационные тесты, являясь значимыми методами диагностики, не нашли широкого применения из-за возможности развития тяжёлой системной реакции. Поэтому двойной слепой плацебо-контролируемый пероральный приём пищи продолжает оставаться золотым стандартом диагностики пищевой аллергии, но используется преимущественно в стационарных условиях под наблюдением специалистов [57]. На этапе элиминации КМ и молочных продуктов под наблюдением врача-аллерголога допускается проведение провокации этими продуктами, что позволяет подтвердить или отвергнуть причинную связь между приёмом КМ и обострением болезни.

Самым информативным методом считается молекулярная или компонент-разделённая диагностика [31, 58]. Она основана на использовании очищенных нативных или рекомбинантных молекул аллергенов с применением тест-систем для единичных («ImmunoCap») или множественных («ImmunoCap ISAC») исследований. Данные тест-системы позволяют определить истинную аллергию от перекрёстной реактивности, оценить риски развития тяжёлых реакций, прогнозировать формирование толерантности или перехода АБКМ в длительную персистирующую форму. Чувствительность к α -Gal можно установить по данным анамнеза и кожных проб. Можно использовать тест-системы для определения специфических IgE-антител к КМ, α -Gal, говядине или свинине, альбумину кошки или свиньи.

Лабораторная диагностика не-IgE-опосредованной АБКМ затруднительна [59]. В отдельных случаях, особенно при эозинофильном эзофагите, можно применить патч-тест с аллергенами КМ. Одним из универсальных методов диагностики не-IgE-опосредованной аллергии, как и IgE-опосредуемой аллергии, является диагностическая элиминационная диета [60]. Сущность её заключается в исключении из рациона ребёнка причинно-значимого пищевого аллергена. Эффект при IgE-опосредованной аллергии наступает через 7–10 дней, а при не-IgE-опосредованной аллергии — через 2–4 нед. Повторное введение КМ проводят в условиях стационара из-за риска развития анафилаксии. В некоторых случаях рекомендуется приём топлёного КМ с соблюдением мер предосторожности, что позволяет расширить рацион питания, а также обеспечить формирование пероральной толерантности у пациентов с не-IgE-опосредованной АБКМ [22]. Нередко не-IgE-опосредованную АБКМ ассоциируют с синдромом энтероколита, индуцированным пищевыми белками, воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Крона. Сходство симптоматики и сочетание патогенетических механизмов затрудняет её диагностику. В подобных случаях ис-

пользуют методы определения маркеров аллергического воспаления, а также вспомогательные методы выявления аллергической гиперчувствительности к пищевым продуктам [61].

Диетотерапия молочной аллергии

Основным методом лечения АБКМ является лечебная элиминационная диета, предусматривающая исключение из рациона питания ребёнка КМ, молочных смесей и продуктов. Диетотерапия детям 1-го года жизни строится по индивидуальному плану, исходя из возраста, клинических проявлений АБКМ, особенностей пищевого статуса ребёнка, функционального состояния органов пищеварения, характера предшествующего вскармливания. Назначение и продолжительность элиминационной диеты должны быть строго обоснованы, рацион должен быть составлен в соответствии с возрастными потребностями ребёнка в энергетической ценности пищи, макро- и микронутриентах [62]. Основными направлениями в составлении лечебного рациона детей 1-го года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, являются выбор базовой лечебной смеси, продукта на основе полного гидролиза молочного белка или аминокислот, а также гипоаллергенных продуктов и блюд прикорма.

При выявлении молочной аллергии у детей, находящихся на естественном вскармливании, кормящим матерям назначают диету с исключением КМ и молочных продуктов, а также продуктов с высокоаллергенным потенциалом. Вместе с тем при организации элиминационных диет кормящим женщинам необходимо обеспечить высокую пищевую и биологическую ценность рациона, достаточное поступление белка, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов. Ограничение материнского молока за счет введения в рацион питания ребёнка смеси на основе гидролизатов белка лечебного назначения возможно лишь в исключительных случаях при неэффективности проводимого лечения [63].

Определение оптимальных сроков элиминации существенно влияет на возможность расширения рациона питания и формирования толерантности к КМ. Больные АБКМ должны находиться на диспансерном наблюдении с проведением им периодических осмотров каждые 6–12 мес. При этом для точного определения специфической IgE-сенситизации к КМ рекомендуется использовать микрочип молочного аллергена [64]. Для контроля этапов формирования толерантности проводится регулярный мониторинг, включающий повторное аллергологическое обследование и провокационную пробу, один раз в 6–12 мес. Исключение составляют больные, имеющие системные реакции в анамнезе и поливалентную пищевую аллергию. Их обследуют один раз в 18 мес и реже. При положительных результатах обследования и провокационной пробы длительность элиминационной диеты увеличивается. У детей с не-IgE-опосредованной АБКМ потенциально провоцирующие продукты разрешается вводить в рацион питания только после отрицательного результата открытой провокационной пробы, которую рекомендуется проводить в условиях стационара. При IgE-опосредованной форме АБКМ провокационную пробу рекомендуется проводить после повторного определения специфических IgE-антител к молочным белкам в сыворотке крови. Снижение уровней специфических

IgE-антител к белкам КМ на 50% и более после 12–24 мес наблюдения является благоприятным прогностическим признаком формирования оральной толерантности. Повышение концентрации специфических IgE-антител в сыворотке крови > 50 МЕ/мл, выявляемые у детей на протяжении многих лет, свидетельствует о большей вероятности сохранения АБКМ до подросткового возраста [65]. Следовательно, для прогноза формирования оральной толерантности у детей рекомендуются диспансерное наблюдение, регулярное тестирование с определением уровней специфических IgE-антител к белкам КМ, а также по показаниям кожное тестирование.

Среди новых методов аллергенспецифической иммунотерапии предлагаются оральный, сублингвальный и подкожный пути введения КМ [65, 66]. Для сублингвального и подкожного путей введения используют нативные белки КМ в форме порошка. Сравнительная характеристика орального и сублингвального путей введения показала наличие лёгких побочных эффектов со стороны ротоглотки (зуд) при сублингвальном введении. При оральном введении, наоборот, возникали системные побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечным трактом (тошнота, рвота, боль в животе, диарея) или респираторные системы (ринорея, чихание, гиперемия, кашель, свистящее дыхание). Ежедневное употребление детьми в возрасте 1–2 мес 10 мл смесей, содержащих КМ, приводило к уменьшению риска развития аллергии на 6% [66]. Для лечения тяжёлых случаев АБКМ предлагается использовать омализумаб [67].

Литература/References

- Arasi S., Cafarotti A., Flocchi A. Cow's milk allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 22(3): 181–7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000823>
- Jeong K., Lee S. The natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin. Exp. Pediatr.* 2023. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.01004>
- Flom J.D., Sicherer S.H. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2019; 11(5): 1051. <https://doi.org/10.3390/nu11051051>
- Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27(Suppl. 23): 1–250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- Burris A.D., Burris J., Järvinen K.M. Cow's milk protein allergy in term and preterm infants: clinical manifestations, immunologic pathophysiology, and management strategies. *Neoreviews.* 2020; 21(12): e795–808. <https://doi.org/10.1542/neo.21-12-e795>
- Matthai J., Sathisekharan M., Poddar U., Sibal A., Srivastava A., Waikar Y., et al. Guidelines on diagnosis and management of cow's milk protein allergy. *Indian Pediatr.* 2020; 57(8): 723–9. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1916-5>
- Emmert V., Lendvai-Emmert D., Eklies K., Prémusz V., Tóth G.P. Current practice in pediatric cow's milk protein allergy-immunological features and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(5): 5025. <https://doi.org/10.3390/ijms24055025>
- Sorensen K., Meyer R., Grimshaw K.E., Cawood A.L., Acosta-Mena D., Stratton R.J. The clinical burden of cow's milk allergy in early childhood: A retrospective cohort study. *Immun Inflamm Dis.* 2022; 10(3): e572. <https://doi.org/10.1002/iid3.572>
- Salvatore S., Agosti M., Baldassarre M.E., D'Auria E., Pensabene L., Nosetti L., et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? *Nutrients.* 2021; 13(2): 297. <https://doi.org/10.3390/nu13020297>
- Wang J., Zheng S., Yang X., Huazeng B., Cheng Q. Influences of non-IgE-mediated cow's milk protein allergy-associated gut microbial dysbiosis on regulatory T cell-mediated intestinal immune tolerance and homeostasis. *Microb. Pathog.* 2021; 158: 105020. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105020>
- Mennini M., Reddel S., Del Chierico F., Gardini S., Quagliarello A., Vernocchi P., et al. Gut microbiota profile in children with IgE-mediated cow's milk allergy and cow's milk sensitization and probiotic intestinal persistence evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(4): 1649. <https://doi.org/10.3390/ijms22041649>
- Moriki D., Francino M.P., Koumpagioti D., Boutopoulou B., Rufán-Henares J.A., Priftis K.N., et al. The role of the gut microbiome in cow's milk allergy: a clinical approach. *Nutrients.* 2022; 14(21): 4537. <https://doi.org/10.3390/nu14214537>
- Shibata R., Koga Y., Takahashi M., Murakami Y., Tochio T., Kadota Y. In children with cow's milk allergy, 1-kestose affects the gut microbiota and reaction threshold. *Pediatr. Res.* 2023; 94(3): 1067–74. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02557-7>
- D'Auria E., Venter C. Precision medicine in cow's milk allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 20(3): 233–41. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000640>
- Çelik M.N., Köksal E. Nutritional targets in cow's milk protein allergy: a comprehensive review. *Curr. Nutr. Rep.* 2022; 11(2): 329–36. <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00408-1>
- Bijl E., van Valenberg H.J., Huppertz T., van Hooijdonk A.C. Protein, casein, and micellar salts in milk: current content and historical perspectives. *J. Dairy Sci.* 2013; 96(9): 5455–64. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6497>
- Dupont C., Chouraqui J.P., Linglart A., Bocquet A., Darmaun D., Feillet F., et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch. Pediatr.* 2018; 25(3): 236–43. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.01.007>
- Cafarotti A., Giovannini M., Begin P., Brough H.A., Arasi S. Management of IgE-mediated food allergy in the 21st century. *Clin. Exp. Allergy.* 2023; 53(1): 25–38. <https://doi.org/10.1111/cea.14241>
- Dubrovsky I., Bose M., Miller J., Kerrihard A.L. Cow's milk allergy in children impacts parental or caregiver calcium intake. *Nutr. Res.* 2023; 110: 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.12.003>
- Kowalczyk P., Kaczyńska K., Kleczkowska P., Bukowska-Osko I., Kramkowski K., Sulejczak D. The lactoferrin phenomenon-a miracle molecule. *Molecules.* 2022; 27(9): 2941. <https://doi.org/10.3390/molecules27092941>
- de Kruif C.G., Huppertz T., Urban V.S., Petukhov A.V. Casein micelles and their internal structure. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2012; 171–2: 36–52. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2012.01.002>
- Abrams A.M., Sicherer S.H. Cow's milk allergy prevention. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(1): 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.007>
- Chatchatee P., Järvinen K.M., Bardina L., Vila L., Beyer K., Sampson H.A. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2001; 31(8): 1256–62. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01167.x>
- Lam H.Y., van Hoften E., Michelsen A., Guikers K., van der Tas C.H., Bruijnzeel-Koomen C.A., et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(6): 995–1002. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02968>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.049>
- Schocker F., Kull S., Schwager C., Behrends J., Jappe U. Individual sensitization pattern recognition to cow's milk and human milk differs for various clinical manifestations of milk allergy. *Nutrients.* 2019; 11(6): 1331. <https://doi.org/10.3390/nu11061331>
- Restani P., Ballabio C., Cattaneo A., Isoardi P., Terracciano L., Flocchi A. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. *Allergy.* 2004; 59(Suppl. 78): 21–4. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00568.x>
- Kamath S.D., Bublin M., Kitamura K., Matsui T., Ito K., Lopata A.L. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(5): 1178–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.827>
- Lorenz A.R., Scheurer S., Vieths S. Food allergens: molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chem. Immunol. Allergy.* 2015; 101: 18–29. <https://doi.org/10.1159/000371647>
- Ford L.S., Bloom K.A., Nowak-Węgrzyn A.H., Shreffler W.G., Masilamani M., Sampson H.A. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(1): 180–6.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.003>

31. Tosca M.A., Schiavetti I., Olcese R., Trincianti C., Ciprandi G. Molecular allergy diagnostics in children with cow's milk allergy: prediction of oral food challenge response in clinical practice. *J. Immunol. Res.* 2023; 2023: 1129449. <https://doi.org/10.1155/2023/1129449>
32. Sakihara T., Otsuji K., Arakaki Y., Hamada K., Sugiura S., Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147(1): 224–32. e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.021>
33. Kim J.S., Nowak-Węgrzyn A., Sicherer S.H., Noone S., Moshier E.L., Sampson H.A. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(1): 125–31. e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.036>
34. Calligaris L., Longo G., Badina L., Berti I., Barbi E. Cow's milk allergy in children, from avoidance to tolerance. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2014; 14(1): 47–53. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140121145504>
35. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.049>
36. Wilson J.M., Platts-Mills T.A.E. Meat allergy and allergens. *Mol. Immunol.* 2018; 100: 107–12. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.03.018>
37. Yonkof J.R., Mikhail I.J., Prince B.T., Stukus D. Delayed and severe reactions to baked egg and baked milk challenges. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(1): 283–289. e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.059>
38. Turner P.J., d'Art Y.M., Duca B., Chastell S.A., Marco-Martin G., Vera-Berrios R.N., et al. Single-dose oral challenges to validate eliciting doses in children with cow's milk allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32(5): 1056–65. <https://doi.org/10.1111/pai.13482>
39. Ulfman L., Tsuang A., Sprickelman A.B., Goh A., van Neerven R.J.J. Relevance of early introduction of cow's milk proteins for prevention of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2022; 14(13): 2659. <https://doi.org/10.3390/nu14132659>
40. Wilson J.M., Platts-Mills T.A.E. Red meat allergy in children and adults. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 19(3): 229–35. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000523>
41. Kutluğ Ş., Hancıoğlu G., Karadağ-Kökçü Ş.İ., Sancak R., Öztürk F. Evaluation of red meat allergy patients and review of the literature. *Türk. J. Pediatr.* 2021; 63(5): 832–45. <https://doi.org/10.24953/turkped.2021.05.011>
42. Werfel S.J., Cooke S.K., Sampson H.A. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99(3): 299–300. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70045-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70045-9)
43. Fiocchi A., Restani P., Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition.* 2000; 16(6): 454–7. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00285-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00285-9)
44. Restani P., Ballabio C., Tripodi S., Fiocchi A. Meat allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9(3): 265–9. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832ae3fd>
45. Ayuso R., Lehrer S.B., Lopez M., Reese G., Ibañez M.D., Esteban M.M., et al. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen. *Allergy.* 2000; 55(4): 348–54. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00285.x>
46. Martelli A., De Chiara A., Corvo M., Restani P., Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(6 Suppl. 1): 38–43. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62121-7](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62121-7)
47. Hamsten C., Starkhammar M., Tran T.A., Johansson M., Bengtsson U., Ahlén G., et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy.* 2013; 68(4): 549–52. <https://doi.org/10.1111/all.12128>
48. Platts-Mills T.A.E., Li R.C., Keshavarz B., Smith A.R., Wilson J.M. Diagnosis and management of patients with the α -gal syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(1): 15–23. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.017>
49. Fischer J., Riel S., Fehrenbacher B. Spatial distribution of alpha-gal in *Ixodes ricinus* – A histological study. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(5): 101506. <https://doi.org/10.1016/j.tbbdis.2020.101506>
50. Apostolovic D., Mihailovic J., Commings S.P., Wijnveld M., Kazimirova V., Starkhammar M., et al. Allergenomics of the tick *Ixodes ricinus* reveals important α -Gal-carrying IgE-binding proteins in red meat allergy. *Allergy.* 2020; 75(1): 217–20. <https://doi.org/10.1111/all.13978>
51. Kiewiet M.B.G., Grundström J., Apostolovic D., Andersson M., Borres M.P., Hamsten C., et al. Elucidating the α -Gal syndrome at the molecular allergen level. *Allergy.* 2021; 76(5): 1576–8. <https://doi.org/10.1111/all.14660>
52. Wilson J.M., Schuyler A.J., Workman L., Gupta M., James H.R., Posthumus J., et al. Investigation into the α -gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(7): 2348–58. e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.031>
53. Shadur B., Fong A., Altavilla B., Saad R.A., Wainstein B.K. Skin testing with ultra-heat-treated (UHT) cow's milk in children with cow's milk allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(2): 185–9. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.010>
54. Sato S., Yanagida N., Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 18(3): 214–21. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000441>
55. Flores Kim J., McCleary N., Nwaru B.I., Stoddart A., Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy.* 2018; 73(8): 1609–21. <https://doi.org/10.1111/all.13399>
56. Popielarz M., Krogulska A. The importance of component-resolved diagnostics in IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2021; 49(3): 30–41. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.74>
57. Wood R.A., Kim J.S., Lindblad R., Nadeau K., Henning A.K., Peter Dawson P., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(4): 1103–10. e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.005>
58. Nieminen O., Palosuo K., Kukkonen K., Mäkelä M. Molecular allergy diagnostics in predicting oral cow's milk challenge outcome in Finnish children. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44(1): 71–7. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.220079>
59. Sancakli O., Yenigun A., Gultekin Korkmazgil B., Tuncel T. Comparison of diagnostic tests for suspected cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *Minerva Pediatr. (Torino)* 2022; 74(3): 318–24. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.16.04424-8>
60. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., Roberts G., Akdis C.A., Alvaro-Lozano M., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018; 73(4): 799–815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>
61. Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Chelchowska M., Rowicka G. Assessment of inflammatory markers in children with cow's milk allergy treated with a milk-free diet. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1057. <https://doi.org/10.3390/nu13041057>
62. Özdemir P.G., Sato S., Yanagida N., Ebisawa M. Oral immunotherapy in food allergy: where are we now? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15(2): 125–44. <https://doi.org/10.4168/aa.2023.15.2.125>
63. D'Auria E., Salvatore S., Acunzo M., Peroni D., Pendeza E., Di Profio E., et al. Hydrolysed formulas in the management of cow's milk allergy: new insights, pitfalls and tips. *Nutrients.* 2021; 13(8): 2762. <https://doi.org/10.3390/nu13082762>
64. Garib V., Trifonova D., Freidl R., Linhart B., Schleiderer T., Douladiris N., et al. Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for refined detection of cow's-milk-specific IgE sensitization. *Nutrients.* 2023; 15(10): 2401. <https://doi.org/10.3390/nu15102401>
65. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S., et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31(Suppl. 25): 1–101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>
66. Calvani M., Bianchi A., Imondi C., Romeo E. Oral desensitization in IgE-mediated food allergy: Effectiveness and safety. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31(Suppl. 24): 49–50. <https://doi.org/10.1111/pai.13171>
67. Klein B., Simon J.C., Treudler R. Treatment of severe cow's milk allergy with omalizumab in an adult. *Allergol. Select.* 2023; 7: 20–4. <https://doi.org/10.5414/ALX02372E>

Сведения об авторах:

Мухомых Валерий Алексеевич, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», врач-педиатр, ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков» ФМБА, valera-89@yandex.ru; **Ларькова Инна Анатольевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», inna_larkova@mail.ru; **Кувшинова Елена Дмитриевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», len.kuwshinowa@yandex.ru