

Современные возможности оценки IgE-опосредованной сенсibilизации и прогноза формирования десенсibilизации к белкам коровьего молока

Т.С. Лепешкова^{1✉}, levlp@mail.ru, Р. Валента^{2,3}, В.Ф. Гариб^{2,4}, А.В. Караулов³, О.П. Ковтун¹, Е.К. Бельтюков¹, В.В. Наумова¹, Н.А. Зюзева⁵

¹ Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Международный центр молекулярной аллергологии при Министерстве инновационного развития; 100174, Узбекистан, Ташкент, 2-я ул.Ташми, д. 2

⁵ Детская городская клиническая больница №11 города Екатеринбурга; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48

Резюме

Введение. Белки коровьего молока (БКМ) при IgE-опосредованной пищевой аллергии нередко становятся причиной тяжелых анафилактических реакций. Для установления атопической природы симптомов требуется сбор клинико-анамнестических данных и проведение аллергологического исследования, которое сможет дать информацию о прогнозировании сроков формирования десенсibilизации и рисках повторных системных реакций.

Цель. Установить молекулярный спектр и уровень IgE-сенсibilизации к молочным протеинам и их пептидам на микрочипе Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC у детей, страдающих аллергией к БКМ (АБКМ); провести мониторинг показателей после продолжительной элиминационной диеты.

Материалы и методы. В проспективное когортное открытое исследование включены дети (n = 41, 31 мальчик и 10 девочек): 1-я группа – пациенты с персистирующей АБКМ, имевшие анафилаксию на БКМ в анамнезе (n = 20); 2-я группа – дети с АБКМ (n = 21) без системных реакций. Средний возраст $4,17 \pm 2,14$ лет. Проведены: сбор анамнеза, клинический осмотр, обследование на панели MAMA. Повторное измерение sIgE у двенадцати человек проведено через 18 мес. безмолочной элиминационной диеты.

Результаты. На панели MAMA определен спектр и уровень sIgE к БКМ (n = 41): суммарные значения sIgE у детей с анафилаксией были достоверно выше (от 2,0 до 346,0 ISU-E), чем у детей без системных реакций (от 0,3 до 11,4 ISU-E) (p = 0,000). Высокая сенсibilизация хотя бы к одному основному протеину регистрировалась у детей с анафилаксией. Повторное исследование выявило пациентов с десенсibilизацией, которым можно вводить молочные белки.

Выводы. Мультиплексная панель Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC может быть полезной в диагностике и мониторинге спектра и уровня сенсibilизации при IgE-зависимых формах АБКМ с момента постановки диагноза до формирования десенсibilизации и признаков клинической толерантности.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, пищевая анафилаксия, аллергия к белкам коровьего молока, аллергочип Milk Allergen Micro-Array

Благодарности. Данное исследование финансировалось компанией HVD Biotech (Вена, Австрия), Медицинским университетом Вены (Австрия); грантом научного фонда Российской Федерации (№23-75-30016: «Оценка профилей аллергической сенсibilизации в Российской Федерации на основе микрочипов аллергенов как основа персонализированного лечения и профилактики аллергии (AllergochipRUS)» (Россия).

Для цитирования: Лепешкова ТС, Валента Р, Гариб ВФ, Караулов АВ, Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Наумова ВВ, Зюзева НА. Современные возможности оценки IgE-опосредованной сенсibilизации и прогноза формирования десенсibilизации к белкам коровьего молока. *Медицинский совет*. 2025;19(20):118–129. <https://doi.org/10.21518/ms2025-498>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern possibilities for assessing IgE-mediated sensitization and predicting the formation of desensitization to cow's milk proteins

Tatiana S. Lepeshkova^{1✉}, levlp@mail.ru, Rudolf Valenta^{2,3}, Victoria F. Garib^{2,4}, Alexander V. Karaulov³, Olga P. Kovtun¹, Evgeny K. Beltyukov¹, Veronika V. Naumova¹, Natalia A. Zyuzeva⁵

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ International Center for Molecular Allergology; 2, 2nd St. Tashmi Tashkent, 100174, Uzbekistan

⁵ Children's City Clinical Hospital No. 11; 48, Nagornaya St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Cow's milk proteins (CMP) often cause severe anaphylactic reactions in IgE-mediated food allergies. To establish the atopic nature of symptoms, it is necessary to collect clinical and anamnestic data and conduct an allergological study. Determining spectrum and levels of IgE sensitization can provide information in predicting timing of desensitization and risks of repeated systemic reactions.

Aim. Establish molecular spectrum and level of IgE sensitization to milk proteins and their peptides on Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC microchip in children suffering from allergy to CMP; to monitor indicators after a long-term elimination diet.

Materials and methods. Prospective cohort open study included children (n = 41, 31 boys and 10 girls): group 1 – with persistent CMP allergy, who had a history of anaphylaxis to CMP (n = 20); group 2 – children with CMP allergy (n = 21) without systemic reactions. Average age – 4.17 ± 2.14 years. Anamnesis collection, clinical examination and on MAMA panel examination were performed. Repeated measurement of sIgE in twelve people was carried out after 18 months of a dairy-free elimination diet.

Results. Spectrum and level of sIgE to CMP were determined on MAMA panel (n = 41): sIgE values in children with anaphylaxis were significantly higher (from 2.0 to 346.0 ISU-E) than in children without systemic reactions (from 0.3 to 11.4 ISU-E) (p = 0.000). High sensitization to at least one major protein was recorded in children with anaphylaxis. A repeat study identified patients with desensitization who can be administered milk proteins.

Conclusions. Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC multiplex panel can be useful in diagnosing and monitoring of spectrum and level of sensitization in IgE-dependent forms of CMP allergy from moment of diagnosis until formation of desensitization and signs of clinical tolerance.

Keywords: children, food allergy, food anaphylaxis, cow's milk protein allergy, Milk Allergen Micro-Array allergic chip

Acknowledgment. This study was funded by HVD Biotech (Vienna, Austria), Medical University of Vienna (Austria); a grant from the Scientific Foundation of the Russian Federation (No. 23-75-30016: "Evaluation of allergic sensitization profiles in the Russian Federation based on allergen microarrays as a basis for personalized treatment and prevention of allergies (AllergochipRUS)" (Russia).

For citation: Lepeshkova TS, Valenta R, Garib VF, Karaulov AV, Kovtun OP, Beltyukov EK, Naumova VV, Zyuzeva NA. Modern possibilities for assessing IgE-mediated sensitization and predicting the formation of desensitization to cow's milk proteins. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(20):118–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-498>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Молочные белки – одна из наиболее частых причин пищевой аллергии (ПА) у детей, поскольку являются первыми чужеродными протеинами пищи, которые попадают с грудным молоком или вводятся в рацион питания младенцев [1]. В настоящее время достаточно много известно о составе и протеинах коровьего молока [2]. Как сывороточная, так и казеиновая фракция может быть причиной развития местных и системных аллергических реакций [1].

В клинической практике IgE-зависимая ПА к белкам коровьего молока (БКМ) выявляется наиболее часто и составляет около 3% [3]. Несмотря на то что в абсолютных значениях число пациентов, развивающих atopические симптомы на БКМ, относительно невелико, клинические проявления аллергии в виде немедленных системных потенциально жизнеугрожающих реакций (анафилаксия) на молочные протеины требуют своевременной диагностики заболевания у пациента и разработки терапевтических подходов для инициирования десенсибилизации к БКМ. Поскольку молочные белки могут находиться не только в явном виде (молочные и кисломолочные продукты), но и быть скрытыми в разнообразной пище (хлебобулочные изделия, каши, соусы и др.), в лекарствах, в средствах ухода и в средствах гигиены (кремы для лица и тела, зубные пасты и др.), риски повторных тяжелых симптомов у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) не исключены даже при строгой элиминационной безмолочной диете.

Для диагностики ПА к БКМ требуется документированная история болезни, фиксирующая немедленное появление аллергических реакций (при которых можно однозначно расценивать молочные протеины как триггеры обострений), и подтверждение выработки специфических IgE-антител на коровье молоко. Доказательством наличия сенсibilизации к БКМ служат оральная провокационная проба (не проводится в России) и тесты *in vivo* (кожные тесты) или *in vitro* (лабораторная диагностика на выявление специфических IgE (sIgE) к БКМ) [4]. Любые тесты *in vivo* с причинно-значимым аллергеном не могут быть проведены при пищевой анафилаксии. В этой связи для серологического выявления IgE-антител к протеинам коровьего молока традиционно используют монокомпонентные тест-системы и/или применяют современную компонентную аллергодиагностику [4, 5].

Хорошо известно, что БКМ имеют разную аллергенную активность благодаря неодинаковой устойчивости к нагреванию высокими температурами и расщеплению ферментами желудочно-кишечного тракта [1]. Физико-химические различия БКМ обуславливают разные клинические симптомы у пациентов при АБКМ в зависимости от спектра их сенсibilизации: от легких проявлений до очень тяжелых жизнеугрожающих реакций [6]. Известно, что IgE-сенсibilизация к казеинам, бета-лактоглобулину и альфа-лактальбумину часто ассоциируется с анафилактическими симптомами, в то время как сенсibilизация к бычьему сывороточному альбумину (БСА) обычно не связана с тяжелыми аллергическими реакциями [7]. В этой связи для лучшей

диагностики спектра сенсибилизации при АБКМ разрабатываются мультиаллергенные тесты, содержащие различные молекулярные аллергены и пептиды молока [8, 9].

Согласно опубликованному исследованию, микрочип Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC можно использовать для надежного определения аллерген-специфической IgE-реактивности на коровье молоко у пациентов с АБКМ: без системных реакций и при анафилаксии [9]. Анализ представленных на чипе профилей IgE-реактивностей к молекулам аллергенов и пептидов молока показал, что дети с анафилактическими реакциями реагируют на инстантные молекулы аллергенов, в то время как пациенты без анафилаксии на БКМ могут проявлять активность на «криптические эпитопы», которые становятся доступными после денатурации аллергенов или их переваривания [9]. Кроме того, было установлено, что при развитии толерантности к БКМ на мультиплексной панели «MAMA» наблюдается снижение уровня аллерген-специфических IgE, в то время как у пациентов, не имеющих признаков формирования клинической толерантности, этого не наблюдается [9]. В этой связи микрочип «MAMA» можно использовать для фенотипирования пациентов с АБКМ, установления степени и мониторинга сенсибилизации, прогнозирования повторных реакций и формирования десенсибилизации.

Цель исследования: установить молекулярный спектр и уровень IgE-сенсибилизации к молочным протеинам и их пептидам на микрочипе Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC у детей, страдающих АБКМ, и провести мониторинг формирования толерантности к молочным протеинам после продолжительной элиминационной диеты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

Работа проведена в ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. В проспективное когортное открытое исследование были включены дети с установленной АБКМ ($n = 41$): 1-я группа – пациенты с персистирующей АБКМ, имевшие пищевую анафилаксию (ПАН) в анамнезе ($n = 20$); 2-я группа – дети с персистирующей АБКМ (атопический дерматит, острая крапивница, ангиоотек на молочные протеины) без системных реакций в анамнезе ($n = 21$). Средний возраст больных составил ($M \pm \sigma$) $4,17 \pm 2,14$ лет (31 мальчик и 10 девочек). Проведены: анализ анамнеза жизни и болезни пациентов, стандартный клинический осмотр, обследование на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) для выявления специфических антител (sIgE) к молочным протеинам и их пептидам.

Диагноз АБКМ для пациентов с анафилаксией устанавливался на основании специальных критериев [10], включающих наличие симптомов аллергии к молочным протеинам немедленного типа и четкого анамнеза анафилаксии после употребления молочных продуктов в соответствии с опубликованными рекомендациями [11, 12]. Для пациентов без системных реакций диагноз АБКМ

выставлялся в соответствии с российскими регламентирующими документами [13]. У всех пациентов ($n = 41$) до включения в исследование были исключены другие виды непереносимости БКМ и доказана IgE-сенсибилизация проведением кожных проб с экстрактом аллергена (у пациентов без системных реакций) и/или измерением уровня с sIgE к коровьему молоку (у пациентов с системными реакциями) с помощью прибора ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Упсала, Швеция).

Аллергические проявления, связанные с БКМ, квалифицировали как анафилактические и неанафилактические. Анафилактические реакции оценивались по шкале 1–5 согласно Sampson [14]. Все эпизоды анафилаксии, вызванные случайным приемом/попаданием коровьего молока, регистрировались. После выставления диагноза АБКМ все дети находились на элиминационной (безмолочной) диете. Развитие клинической толерантности при повторном введении БКМ в рацион в виде запеченного, кисломолочного или цельного молока регистрировали. Спустя 18 мес. элиминационной (безмолочной) диеты подгруппа детей из двенадцати человек была обследована повторно.

Для получения образцов крови и проведения иммунологического исследования было получено письменное информированное согласие от родителей или законных представителей детей. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (№10 от 15.12.2017 г.).

Исследование на Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC

Для детального исследования профилей аллерген- и пептид-специфической IgE-реактивности к БКМ у пациентов с АБКМ был использован микромассив Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC. Анализ образцов на специфическую IgE-реактивность к БКМ проводился в Венском медицинском университете с одобрения исследования комитетом по этике Медицинского университета Вены (ЕК 1641/2014) и в соответствии с партнерским соглашением от 03.09.2019 г. между Венским медицинским университетом (г. Вена, Австрия) и Уральским государственным медицинским университетом (г. Екатеринбург, Россия).

Мультиплексная панель MAMA содержит основные белки коровьего молока (казеины, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин, БСА и лактоферрин), а также синтетические пептиды, полученные из казеина, альфа-лактальбумина, бета-лактоглобулина, фрагменты рекомбинантного БСА. В табл. 1 представлены аллергены, нативные и рекомбинантные пептиды коровьего молока, которые имеют на Milk Allergen Micro-Array ImmunoCAP ISAC. После анализа результатов компонентной диагностики к БКМ на MAMA был произведен переход от числовых значений к порядковым данным (уровням): 1) менее 0,3 ISU-E – сомнительный уровень сенсибилизации; 2) 0,3–0,9 ISU-E – низкий уровень; 3) 1,0–14,9 ISU-E – умеренный/высокий уровень; 4) >15,0 ISU-E – очень высокий уровень сенсибилизации к БКМ.

● **Таблица 1.** Аллергены и пептиды, представленные на Milk Allergen Micro-Array (MAMA), для выявления sIgE-антител к белкам коровьего молока в сыворотке крови

● **Table 1.** Allergens and peptides presented on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for the detection of sIgE antibodies to cow's milk proteins in blood serum

Источник аллергенов и пептидов		№	Название аллергенов и пептидов
7 натуральных аллергенов коровьего молока		1	α -casein
		2	β -casein
		3	nk-casein
		4	α -lactalbumin
		5	β -lactoglobulin
		6	bovine serum albumin (BSA, IgG-free)
		7	lactoferrin
10 рекомбинантных аллергенов коровьего молока		8	α S1-casein
		9	α S1-casein
		10	β -casein
		11	rk-casein
		12	α -lactalbumin
		13	β -lactoglobulin
		14	rBSA fragment 1
		15	rBSA fragment 2
		16	rBSA fragment 3
		17	rlactoferrin
30 пептидов из четырех аллергенов коровьего молока	α -s1 – пептиды казеина	18	Cas1
		19	Cas2
		20	Cas3
		21	Cas4
		22	Cas5
		23	Cas6
	b – пептиды казеина	24	Casb1
		25	Casb2
		26	Casb3
		27	Casb4
	Пептиды α -лактальбумина	28	Lac1
		29	Lac2
		30	Lac3
		31	Lac4
		32	Lac5
		33	Lac6
		34	Lac7
		35	Lac8
	Пептиды β -лактоглобулина	36	BLG1
		37	BLG2
		38	BLG3
		39	BLG4
		40	BLG5
		41	BLG6
		42	BLG7
		43	BLG8
		44	BLG9
		45	BLG9iso
		46	BLG10
		47	BLG11

Статистический анализ

При создании первичных баз данных применялся редактор Excel 2010 (Microsoft, США). Для описания выборочного распределения количественных признаков, учитывая небольшое количество пациентов в исследуемых группах, использовали показатели: медиана (Me), нижний (Q1) и верхний квартили (Q3) (интерквартильный размах). Двухвыборочный критерий Уилкоксона (критерий Манна – Уитни) применялся для оценки различий между двумя выборками по признаку, измеренному в количественной или порядковой шкале. Малые величины рассчитывались критерием Фишера. Выявление линейной зависимости между изучаемыми явлениями проводили методом корреляционного анализа, высчитывая коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети, взятые в исследование ($n = 41$), имели клинические проявления аллергии на молочные протеины, которые были диагностированы, как АБКМ, в соответствии с указанными ранее регламентирующими документами. У детей первой группы ($n = 20$) в анамнезе отмечались системные проявления АБКМ, которые во время острого эпизода включали в себя: крапивницу (70%), ангиоотеки слизистых оболочек и кожи (75%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (40%), профузную ринорею (30%), симптомы со стороны нервной (15%) и сердечно-сосудистой систем (15%) организма. У части детей в момент ПАН кожных проявлений не возникало совсем (25%), а анафилаксия проявлялась жизнеугрожающими нарушениями со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Всем детям в момент системной реакции требовался осмотр врача бригады скорой медицинской помощи (100%), часть детей госпитализировалась (50%), отдельные пациенты требовали проведения реанимационных мероприятий (15%). В группе детей с ПАН три четверти пациентов переносили неоднократные системные реакции (75%).

У детей из второй группы ($n = 21$) при контакте с молочными протеинами возникали симптомы/обострение атопического дерматита, проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии, крапивница и/или ангиоотеки, которые не носили системного характера. Все пациенты наблюдались амбулаторно и не требовали стационарного лечения.

При моноплексном исследовании (на этапе отбора пациентов) у каждого больного ($n = 41$) была доказана IgE-сенситизация к молочным протеинам, и статистически значимая разница между группами была установлена по экстракту коровьего молока и казеину (табл. 2).

Для детального определения профилей sIgE-реактивности к БКМ сыворотка детей была исследована на наличие sIgE к молочным протеинам на мультиплексной панели MAMA. После проведения обследования стали понятны спектр и уровень сенситизации к молочным белкам у каждого пациента, стали прогнозируемы вероятность повторения аллергических реакций и возможные сроки формирования толерантности к молочным

● **Таблица 2.** Уровень специфических IgE-антител (kU/l) к белкам коровьего молока у детей с системными проявлениями аллергии на белки коровьего молока (группа с пищевой анафилаксией) и в группе детей без системных проявлений аллергии на белки коровьего молока

● **Table 2.** Level of specific IgE antibodies (kU/l) to cow's milk proteins in children with systemic manifestations of allergy to cow's milk proteins (group with PAN) and in the group of children without systemic manifestations of allergy to cow's milk proteins

Аллерген	Группа с системными проявлениями АБКМ, с ПАН (n = 20)	Группа без системных проявлений АБКМ (n = 21)
Коровье молоко (экстракт), Me [Q1; Q3]	4,01 [1,12; 27,90]	1,20 [0,5; 2,34] *
Альфа-лактальбумин (Bos d4), Me [Q1; Q3]	2,48 [0,15; 7,62]	1,01 [0,22; 3,17]
Бета-лактоглобулин (Bos d5), Me [Q1; Q3]	0,59 [0,17; 5,11]	0,41 [0,08; 2,13]
Казеин (Bos d8), Me [Q1; Q3]	1,43 [0,15; 11,47]	0,30 [0,01; 0,60] *
Бычий альбумин (Bos d6), Me [Q1; Q3]	0,01 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,00]

Примечание. ПАН – пищевая анафилаксия, АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока.

* Достоверность различий, $p < 0,05$; референсное значение нормы $< 0,35$ kU/l (метод ImmunoCap).

протеинам с высокой степенью вероятности, и, следовательно, удалось предположить продолжительность строгой элиминационной диеты. Анализ данных показал, что уровень суммарных sIgE к белкам и пептидам коровьего молока > 15 ISU-E ассоциирован с низкой вероятностью формирования толерантности к БКМ в течение 1,5 лет. Напротив, у пациентов с уровнем sIgE к БКМ < 15 ISU-E прогноз в отношении развития толерантности был существенно лучше (табл. 3, 4).

Как видно из табл. 3 и 4, у пациентов обеих групп обнаруживалась сенсibilизация к натуральным аллергенам коровьего молока (α -casein, β -casein, nk-casein, α -lactalbumin, β -lactoglobulin, bovine serum albumin (BSA, IgG-free), lactoferrin) и/или к рекомбинантным аллергенам молока (γ S1-casein, α S1-casein, β -casein, γ -casein, rk-casein и др.) и/или к пептидам α -S1-казеина (Cas1 – Cas4) и пептидам β -лактоглобулина (BLG8 – BLG11). Суммарные значения уровня IgE-сенсibilизации к протеинам и пептидам БКМ у детей с ПАН (интенсивная зеленая цветовая окраска) были достоверно выше (от 2,0 до 346,0 ISU-E), чем уровень сенсibilизации у детей в группе без системных реакций (от 0,3 до 11,4 ISU-E) ($p = 0,000$) (табл. 3, 4).

Установлено, что очень высокая степень сенсibilизации регистрировалась у каждого ребенка с ПАН хотя бы к одному из основных белков коровьего молока (казеины, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин) (табл. 3). При этом у детей с симптомами ПАН по шкале Sampson 4–5-й степени регистрировалась очень высокая сенсibilизация к одному из протеинов или пептидов казеина (чаще к α -казеину), что клинически выражалось тяжелыми аллергическими реакциями даже на следовые количества молочных протеинов. У пациентов с симптомами ПАН по шкале Sampson 1–3 была установлена умеренная

или низкая сенсibilизация к казеинам, но высокая к сывороточной фракции (альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин), что клинически проявлялось реакциями на термически необработанные молочные протеины и нативное молоко.

В соответствии с проведенными ранее исследованиями и регламентирующими документами [3, 6, 15] элиминационная безмолочная диета пациентам с АБКМ без системных реакций устанавливалась не менее чем на 6 мес., а перенесшим ПАН – не менее чем на 1 год. У пациентов были исключены все молочные и кисломолочные продукты, а также блюда и пища, куда молочные протеины могли быть добавлены по технологии приготовления (молочный батон, вареная колбаса, молочные сосиски, шоколад, конфеты, коктейли, соусы и многое другое). Родителям пациентов с высокой и крайне высокой степенью сенсibilизации к молочным аллергенам и пептидам было рекомендовано читать этикетки от продуктов, лекарств, кремов, зубных паст, на которых могла бы содержаться информация «о следах молочных протеинов, казеина, сыворок», поскольку известно, что пептиды БКМ (нанogramмы) способны инициировать симптомы ПАН у сверхчувствительных пациентов, которые по силе реакции могут быть крайне тяжелыми [11, 14, 15]. Пациенты осматривались ежеквартально, велась регистрация повторных реакций и клинических маркеров формирования толерантности к молочным протеинам.

Через 18 мес. элиминационной диеты у части пациентов ($n = 12$) было проведено повторное исследование на молочные протеины на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array. Как видно из табл. 5, после длительной элиминации причинно-значимого аллергена суммарный уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока у большинства пациентов значительно снизился. Между тем у пациентов с системными проявлениями ПА даже спустя полтора года суммарный уровень sIgE оставался высоким. У пациентов без ПАН отмечалось значительное снижение гиперчувствительности к молочным протеинам и пептидам, что указывало на десенсibilизацию и вероятное формирование клинической толерантности к БКМ.

Из табл. 5 видно, что у первого пациента (первое обследование – Jek 4 и повторное – Jek 77) за период элиминационной диеты регистрировалось снижение суммарного уровня sIgE к БКМ более чем на 100 ISU-E (с 329,3 ISU-E до 224,5 ISU-E), однако уровень сенсibilизации оставался очень высоким и сохранялся риск повторных системных реакций на БКМ (табл. 5). Были установлены другие больные, у которых снижался не только суммарный уровень sIgE к БКМ (с 21,2 ISU-E до 15,7 ISU-E), но и уменьшался риск повторных системных реакций (шестой пациент в табл. 5: первое обследование – Jek 63 и повторное обследование – Jek 82), что указывало на десенсibilизацию пациента. Повторным исследованием были выявлены пациенты, у которых не только обнаруживалась десенсibilизация, но и прогнозировалось формирование толерантности к БКМ (четвертый пациент в табл. 5: первое обследование – Jek 40 и повторное обследование – Jek 85, sIgE к БКМ снизился с 45,7 ISU-E до 4,00 ISU-E).

● **Таблица 3.** Уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с пищевой анафилаксией на молочные протеины (n = 20)

● **Table 3.** Level of sIgE to cow's milk allergens and peptides on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) panel (ISAC, ImmunoCAP) in patients with food anaphylaxis to milk proteins (n = 20)

образцы сывороток	Jek 4	Jek 5	Jek 32	Jek 29	Jek 37	Jek 63	Jek 40	Jek 16	Jek 61	Jek 38	Jek 17	Jek 20	Jek 21	Jek 83	Jek 86	Jek 87	Jek 88	Jek 90	Jek 51	Jek 27
№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
аллергены	Slide 12 Array 3	Slide 12 Array 5	Slide 15 Array 5	Slide 15 Array 1	Slide 16 Array 3	Slide 19 Array 2	Slide 16 Array 6	Slide 13 Array 5	Slide 18 Array 5	Slide 16 Array 5	Slide 14 Array 1	Slide 14 Array 3	Slide 14 Array 4	Slide 20 Array 2	Slide 20 Array 3	Slide 20 Array 4	Slide 20 Array 5	Slide 21 Array 1	Slide 17 Array 6	Slide 14 Array 6
1 na-cas (1)	18,2	0,1	0,3	0,1	0,2	2,7	7,3	1,1	0,1	0,1	1,0	6,4	1,0	0,7	0,1	18,6	2,3	0,5	0,8	1,1
2 nb-cas (1)	18,4	0,0	1,5	0,3	0,0	0,0	4,0	0,6	0,1	0,9	1,2	48,4	4,2	11,8	0,1	0,0	0,1	0,0	1,2	14,9
3 nk-cas (1)	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4
4 nALA (1)	18,5	0,0	0,5	0,0	0,0	0,7	1,1	1,7	0,1	0,1	0,6	37,0	0,5	16,5	0,0	28,0	0,5	0,2	0,9	0,3
5 nBLG (1)	12,8	0,0	0,1	0,1	0,0	0,4	2,8	1,5	0,0	0,1	0,6	0,3	2,2	0,0	0,0	38,1	1,7	0,2	0,8	0,4
6 nBSA (IgG-free) (1)	15,3	0,0	0,1	0,1	0,0	0,5	0,2	0,4	0,0	0,0	0,0	33,0	0,3	1,5	0,0	17,5	0,5	0,4	0,2	0,2
7 nLf (1)	7,2	-0,1	0,1	0,1	0,0	1,1	0,1	0,2	0,0	-0,1	1,1	2,2	0,3	0,0	0,0	8,4	0,5	0,2	-0,1	0,0
8 raS1-cas (1)	7,8	0,3	0,0	0,2	0,1	0,9	1,5	0,1	0,1	0,2	0,2	2,7	0,5	2,3	0,2	20,2	0,9	0,3	0,2	0,9
9 raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10 rb-cas (1)	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	4,1	0,1	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6
11 rk-cas (1)	17,5	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,1	0,1	2,3	2,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3
12 rALA (1)	4,5	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	0,0	2,4	0,3	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	3,7
13 rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
14 rBSAF1 (1)	5,2	0,0	0,9	0,1	0,1	0,5	1,2	0,8	0,0	0,0	0,2	26,7	0,3	114,1	0,0	29,2	0,3	0,1	4,5	0,2
15 rBSAF2 (1)	9,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,4	0,5	0,0	0,0	0,2	10,0	0,0	0,3	0,0	7,0	0,2	0,2	0,2	0,0
16 rBSAF3 (1)	14,5	0,0	0,6	0,0	0,0	1,0	1,3	1,7	0,0	0,0	0,6	13,8	0,9	19,5	0,0	38,3	2,8	0,2	3,2	0,4
17 rLf (1)	40,6	0,0	0,5	0,1	0,1	0,5	1,3	1,0	0,0	0,0	0,3	17,0	0,7	13,7	0,1	17,4	6,6	0,4	0,4	0,2
18 Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19 Cas2 (1)	40,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	1,5	0,4	0,1	0,2	17,4	0,3	14,4	0,0	15,7	3,6	0,9	0,5	0,0
20 Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
21 Cas4 (1)	2,8	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,5	0,0	0,0	0,0	43,7	0,0	0,7	0,0	0,0
22 Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23 Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2	1,1	0,0	0,0	0,0
24 Casb1 (1)	0,2	1,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,5	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1	4,5
25 Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
26 Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27 Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28 Lac1 (1)	0,3	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,3	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0
29 Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30 Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
31 Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32 Lac5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33 Lac6 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34 Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35 Lac8 (1)	28,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,1	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	2,3	0,0	0,0	2,4	0,0	0,2	0,6	0,3
36 BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
37 BLG2 (1)	3,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,3	0,1	0,2	0,2	0,0
38 BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39 BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40 BLG5 (1)	6,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0
41 BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42 BLG7 (1)	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,1	0,0
43 BLG8 (1)	2,8	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	2,8	7,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,1	-0,1	-0,1	19,3	-0,1	-0,1	-0,1	0,4
44 BLG9 (1)	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
45 BLG9iso (1)	17,0	0,7	1,3	0,4	0,1	0,1	4,6	0,5	0,1	0,9	1,2	40,8	4,0	15,8	0,2	0,2	0,1	0,2	1,2	11,4
46 BLG10 (2)	20,3	0,1	0,4	0,1	0,2	2,8	7,1	1,2	0,1	0,2	1,1	6,1	1,0	0,5	0,1	15,6	2,0	0,5	0,7	1,1
47 BLG11 (1)	0,4	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9
48 Bovine Serum Albumin (1)	0,3	0,1	0,4	0,1	1,4	0,1	0,0	0,3	0,2	0,4	0,0	0,6	0,0	1,4	1,2	0,1	0,5	0,1	0,2	0,2
49 β -Lactoglobulin (1)	0,1	0,1	0,1	0,1	1,0	0,4	0,5	0,6	0,9	0,2	0,2	1,2	0,1	1,7	0,4	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2
50 Lactoferrin Bovine Milk (2)	0,0	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,9	-0,1	2,4	4,1	0,2	-0,1	11,8	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,3	-0,1	0,3
51 HSA (1)	11,1	0,0	0,3	0,1	0,0	0,5	1,4	1,3	0,1	0,1	0,4	13,3	0,3	12,6	0,0	19,2	1,4	0,5	0,7	0,1
52 Casein (1)	0,2	0,2	0,2	0,2	3,5	0,4	0,6	0,9	0,3	0,2	0,5	2,6	0,1	2,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2

Цветовая легенда: □ – отсутствие сенсibilизации; □ – 0,1–0,2 ISU-E; □ – 0,3–0,9 ISU-E; ■ – 1,0–14,9 ISU-E; ■ >15,0 ISU-E; ■ > 100,0 ISU-E

Примечание. Норма – 0,0 ISU-E, Jek – номер образца сыворотки.

- **Таблица 4.** Уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с аллергией на белки коровьего молока без системных аллергических реакций на молочные протеины (n = 21)
- **Table 4.** Level of sIgE to cow's milk proteins and peptides on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) panel (ISAC, ImmunoCAP) in patients with cow's milk protein allergy without systemic allergic reactions to milk proteins (n = 21)

образцы сывороток	Jek 52	Jek 53	Jek 34	Jek 36	Jek 73	Jek 6	Jek 8	Jek 9	Jek 12	Jek 18	Jek 66	Jek 69	Jek 72	Jek 46	Jek 48	Jek 94	Jek 95	Jek 96	Jek 89	Jek 62	Jek 25
№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
аллергены	Slide 18 Array 1	Slide 18 Array 2	Slide 16 Array 1	Slide 16 Array 2	Slide 20 Array 1	Slide 13 Array 1	Slide 13 Array 2	Slide 13 Array 3	Slide 13 Array 4	Slide 14 Array 2	Slide 19 Array 4	Slide 19 Array 5	Slide 19 Array 6	Slide 17 Array 4	Slide 17 Array 5	Slide 21 Array 2	Slide 21 Array 3	Slide 21 Array 4	Slide 20 Array 6	Slide 19 Array 1	Slide 14 Array 5
1 na-cas (1)	0,0	0,2	0,4	0,4	0,0	0,6	0,3	0,3	0,4	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1
2 nb-cas (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,8	0,3	0,8	2,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,1	0,1
3 nk-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,2	0,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
4 nALA (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,9	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
5 nBLG (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6 nBSA (IgG-free) (1)	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7 nLf (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
8 raS1-cas (1)	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9 raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10 rb-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11 rk-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12 rALA (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
13 rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0
14 rBSAF1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 rBSAF2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
16 rBSAF3 (1)	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
17 rLf (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,7	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
18 Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19 Cas2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
20 Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
21 Cas4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
22 Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23 Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24 Casb1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
26 Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27 Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28 Lac1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
29 Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30 Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31 Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32 Lac5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33 Lac6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34 Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35 Lac8 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
36 BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
37 BLG2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
38 BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39 BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40 BLG5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
41 BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42 BLG7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
43 BLG8 (1)	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
44 BLG9 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0
45 BLG9iso (1)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,7	0,4	0,7	2,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
46 BLG10 (2)	0,0	0,2	0,3	0,4	0,0	0,6	0,4	0,3	0,5	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1
47 BLG11 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,6	0,6	0,0	-0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
48 Bovine Serum Albumin (1)	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,6	0,0	2,3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0
49 β-Lactoglobulin (1)	0,3	0,4	0,3	0,7	0,1	1,6	1,5	0,2	0,9	0,1	0,5	0,2	2,8	0,1	0,1	1,7	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1
50 Lactoferrin Bovine Milk (2)	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,5	0,2	0,0	2,9	-0,1	1,3	0,1	-0,1	0,2	-0,1	2,1	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0
51 HSA (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,4	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
52 Casein (1)	0,8	1,6	0,5	0,1	0,2	0,8	0,2	0,2	1,2	0,1	0,9	0,3	2,3	0,1	0,2	5,6	0,4	0,1	0,1	0,2	0,1

Цветовая легенда: □ – отсутствие сенсibilизации; □ – 0,1–0,2 ISU-E; □ – 0,3–0,9 ISU-E; □ – 1,0–14,9 ISU-E; □ – >15,0 ISU-E
 Примечание. Норма – 0,0 ISU-E, Jek – номер образца сыворотки.

● **Таблица 5.** Уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока на панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с системными проявлениями на белки коровьего молока до элиминации и через 18 мес. безмолочной диеты (n = 12)

● **Table 5.** Level of sIgE to cow's milk allergens and peptides on the Milk Allergen Micro-Array (MAMA) panel (ISAC, ImmunoCAP) in patients with systemic manifestations to cow's milk proteins before elimination and after 18 months of a dairy-free diet (n = 12)

образцы сывороток	Jek 4	Jek 77	Jek 5	Jek 80	Jek 32	Jek 81	Jek 40	Jek 85	Jek 37	Jek 78	Jek 63	Jek 82	Jek 29	Jek 93	Jek 16	Jek 79	Jek 61	Jek 74	Jek 41	Jek 84	Jek 59	Jek 92	Jek 30	Jek 71
№ пациента		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12
аллергены	Slide 12 Array 3	Slide 12 Array 4	Slide 12 Array 5	Slide 12 Array 6	Slide 15 Array 5	Slide 15 Array 6	Slide 16 Array 6	Slide 17 Array 1	Slide 16 Array 3	Slide 16 Array 4	Slide 19 Array 2	Slide 19 Array 3	Slide 15 Array 1	Slide 15 Array 2	Slide 13 Array 5	Slide 13 Array 6	Slide 18 Array 5	Slide 18 Array 6	Slide 17 Array 2	Slide 17 Array 3	Slide 18 Array 3	Slide 18 Array 4	Slide 15 Array 3	Slide 15 Array 4
na-cas (1)	18,2	14,0	0,1	0,0	0,3	0,2	7,3	0,1	0,2	0,1	2,7	2,5	0,1	0,1	1,1	1,4	0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1
nb-cas (1)	18,4	16,5	0,0	0,0	1,5	1,1	4,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,6	0,8	0,1	0,1	2,1	1,1	0,2	0,1	0,1	0,2
nk-cas (1)	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,5	0,0	0,0
nALA (1)	18,5	10,4	0,0	0,0	0,5	0,7	1,1	0,1	0,0	0,1	0,7	0,4	0,0	0,0	1,7	1,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
nBLG (1)	12,8	13,7	0,0	0,0	0,1	0,2	2,8	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,1	0,1	1,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2
nBSA (IgG-free) (1)	15,3	10,9	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,2	0,1	0,0	0,4	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
nLf (1)	7,2	2,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	1,1	1,0	0,1	0,0	0,2	0,3	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
raS1-cas (1)	7,8	5,9	0,3	0,1	0,0	0,0	1,5	0,1	0,1	0,0	0,9	0,7	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1	0,1
raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rb-cas (1)	5,0	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rk-cas (1)	17,5	9,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rALA (1)	4,5	2,6	0,0	0,0	0,3	0,2	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBSAF1 (1)	5,2	5,7	0,0	0,0	0,9	0,4	1,2	0,0	0,1	0,3	0,5	0,4	0,1	0,1	0,8	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBSAF2 (1)	9,2	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rBSAF3 (1)	14,5	13,2	0,0	0,0	0,6	1,3	1,3	0,0	0,0	0,1	1,0	0,9	0,0	0,0	1,7	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0
rLf (1)	40,6	17,0	0,0	0,0	0,5	0,4	1,3	0,1	0,1	0,0	0,5	0,5	0,1	0,0	1,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas2 (1)	40,2	15,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0	1,5	2,7	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas4 (1)	2,8	2,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb1 (1)	0,2	0,1	1,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac1 (1)	0,3	0,8	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac5 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac6 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lac8 (1)	28,2	23,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	1,4	1,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG2 (1)	3,9	13,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG5 (1)	6,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG7 (1)	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG8 (1)	2,8	1,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	7,2	-0,1	-0,1	-0,1	2,8	1,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
BLG9 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	0,3	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
BLG9iso (1)	17,0	15,9	0,7	0,1	1,3	1,2	4,6	0,8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,3	0,5	0,7	0,1	0,1	2,7	1,0	0,2	0,1	0,1	0,2
BLG10 (2)	20,3	13,9	0,1	0,0	0,4	0,2	7,1	0,1	0,2	0,1	2,8	2,5	0,1	0,1	1,2	1,5	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1
BLG11 (1)	0,4	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,7	0,0	0,0
Bovine Serum Albumin (1)	0,3	0,0	0,1	0,1	0,4	0,6	0,0	0,6	1,4	1,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,2	0,3	0,1	0,1	0,4	0,2	0,0	0,1
β-Lacto-globulin (1)	0,1	0,1																						

Цветовая легенда: □ – отсутствие сенсibilизации; □ – 0,1–0,2 ISU-E; □ – 0,3–0,9 ISU-E; □ – 1,0–14,9 ISU-E; ■ >15,0 ISU-E

Примечание. Норма – 0,0 ISU-E, Jek – номер образца сыворотки (желтым – 1-е обследование, синим – 2-е обследование этого же пациента).

Таким образом, после повторного обследования на мультиплексной панели был проведен анализ уровня гиперчувствительности к БКМ и сделан прогноз о сроках формирования толерантности к молочным протеинам у каждого из пациентов. Руководствуясь ранее предложенными схемами для повторного введения молочных протеинов при не-IgE-зависимых проявлениях АБКМ [15, 16], пациентам, находящимся в стадии клинической ремиссии, с лабораторными признаками десенсибилизации и при отсутствии гиперчувствительности к нативному и рекомбинантному казеину было начато введение молочных белков в составе выпечки (печенье, маффины, кексы, манники). Пациенты осматривались ежеквартально, диета каждого пациента пересматривалась 1 раз в 3 мес. Врачом оценивалась переносимость введенных продуктов с БКМ, и при хорошей переносимости добавлялись новые варианты продуктов с меньшей термической обработкой молочных протеинов. При возникновении аллергических реакций (обострение атопического дерматита, нарушение частоты и характера стула, ангиоотеки, крапивница) расширение рациона по БКМ приостанавливалось и схема введения молочных протеинов видоизменялась. За последующие три года динамического врачебного наблюдения пациентов и активного введения им молочных протеинов многим детям с АБКМ удалось ввести не только молочные белки в выпечке, но и творожные запеканки и кисломолочные продукты (ряженку, варенец, йогурты, кефир, сметану), а единичным пациентам – нативное молоко. Трехлетнее наблюдение детей без системных проявлений ПА (n = 21) позволило сформировать полную толерантность к БКМ в 100% случаев. В группе детей с системными реакциями на БКМ (n = 20) полную толерантность сформировали 25,0% пациентов (могли употреблять все молочные и кисломолочные продукты, цельное коровье молоко и мороженое в количестве, рекомендуемом для питания детей конкретного возраста), а 40,0% больных смогли есть термически обработанные молочные протеины в составе выпечки, творожных запеканок, блинов, оладий в любом количестве без страха возникновения симптомов системной аллергии. У 35,0% пациентов с ПАН толерантность к БКМ за трехлетний период наблюдений не сформировалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Молочные протеины являются первыми чужеродными белками, которые попадают в организм ребенка, и одной из наиболее частых причин ПА и ПАН в педиатрической когорте пациентов [1, 5, 6, 17]. АБКМ имеет высокую этиологическую и клиническую значимость в инициации, персистировании и прогрессировании аллергических симптомов разной степени выраженности вплоть до системных реакций, подвергая жизнь ребенка потенциальной опасности [11, 14, 16]. Системные реакции являются серьезным испытанием для семьи и медицинской службы, значимо снижают качество жизни больного и препятствуют его интеграции в общество [15, 16, 18, 19].

В большинстве случаев АБКМ семья сталкивается с проявлениями ПА у ребенка в младенческом или в раннем детском возрасте. Начальные симптомы, возникающие

в первые дни или недели жизни ребенка, часто недостаточно специфичны и требуют знаний патогенеза и клинических симптомов пищевой аллергии к молочным протеинам.

Как диагностический тест для установления АБКМ на первоначальном этапе используется элиминационная диетотерапия. Элиминация основана на исключении у кормящей матери молочных продуктов [16] или отмене прикормов, содержащих молочные протеины, и инстантных детских смесей на основе коровьего молока из рациона питания пациента [20]. При положительном клиническом результате, полученном в результате исключения молочных белков из питания, безмолочная диета приобретает роль элиминационной терапии. Исключительно элиминация БКМ (монотерапия) показана при легких формах пищевой аллергии и является главной составляющей в составе комплексной терапии (элиминация БКМ и медикаментозное лечение) при тяжелых формах ПА.

На сегодняшний день терапевтический подход в управлении АБКМ складывается в строгом избегании пациентом молочных продуктов до формирования клинической и лабораторной ремиссии и приеме препаратов для купирования жизнеугрожающих состояний, главным из которых является эпинефрин (адреналин), в случае возникновения острых эпизодов системных реакций [17, 21].

В регламентирующих документах продолжительность элиминационной диеты при АБКМ определена сроком не менее 6 мес. с дальнейшим введением молочных протеинов. Эта стратегия формирования вторичной толерантности при АБКМ у детей задокументирована и является на сегодняшний день чрезвычайно актуальной [14].

Таким образом, на современном этапе перед педиатрами стоят последовательно три задачи: максимально быстро диагностировать пищевую аллергию к БКМ, назначить лечебную элиминационную диету, тем самым исключив все возможные риски системных реакций, и своевременно расширить рацион питания после формирования естественной толерантности к молочным аллергенам [22].

Однако в реальной клинической практике возникают трудности и сложности. Персистирующая АБКМ стала встречаться чаще, и значимая часть пациентов не может самостоятельно сформировать естественную толерантность к БКМ [4, 5]. Сложности в формировании вторичной толерантности особенно испытывают дети с системными проявлениями ПА [15]. Действительно, больным с высокой степенью sIgE-антител сложнее выработать десенсибилизацию и последующую толерантность [23] при сохранении риска повторных жизнеугрожающих реакций: случайный или преднамеренный контакт с молочным аллергеном у пациента с ПАН может стать триггером нового системного обострения и последующего увеличения уровня sIgE-зависимой гиперчувствительности [18].

В этой связи возрастает роль лечащего врача, установившего диагноз и назначившего элиминационную диету. Наблюдение педиатра особенно необходимо для формирования толерантности у пациента с АБКМ, перенесшего ПАН. Динамическое наблюдение пациента с персистирующей ПА, планомерное формирование у него вторичной толерантности к молочным протеинам для более

успешного и быстрого преодоления АБКМ не вызывает сомнений в успехе [24–26]. Специалистам понятно, что при ведении пациентов с персистирующей АБКМ важно правильно определить спектр молочных аллергенов и оценить их аллергенный потенциал, спрогнозировать возможности и период формирования толерантности, оценить риски и вероятности повторения жизнеугрожающих эпизодов, спланировать тактику ведения пациента (контрольные явки, повторные и дополнительные исследования), продолжительность элиминационной диеты и предполагаемые этапы расширения рациона питания [27–29].

Для детального исследования профилей аллергенов и пептид-специфической IgE-реактивности к БКМ у пациентов с АБКМ однократное исследование на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC может быть рекомендовано любому пациенту с АБКМ [9]. Исследование на аллергочипе MAMA позволило в описываемом выше исследовании определить спектр и уровень сенсибилизации к молочным протеинам и с высокой степенью вероятности спрогнозировать риски повторения аллергических реакций и сроки формирования толерантности к молочным протеинам у пациентов.

В соответствии с Конституцией Российской Федерации дети имеют право на здоровую среду обитания и здоровое питание, в т. ч. с учетом имеющихся заболеваний, требующих индивидуального подхода к организации питания. В этой связи еще одним важным аспектом жизни детей, кроме питания, является их социализация. Больным с АБКМ необходимо индивидуальное меню, внимательное отношение персонала, тщательный контроль за приемом пищи, исключающий риск использования ребенком запрещенных продуктов. Реалии жизни диктуют условия, а возможности сводятся к тому, что дети, имеющие системные реакции на пищевые аллергены, до периода формирования пищевой толерантности чаще находятся на домашнем режиме, в редких случаях посещают группы неполного дня или развивающие занятия, позволяющие расширить социальные контакты, но исключить риски, связанные с приемом пищи. Педагогическим сотрудникам, работающим с такими детьми, требуются знания и подготовка по оказанию первой и неотложной помощи, и нередко в детских дошкольных учреждениях исключение контакта с пищевым аллергеном становится ответственностью родителей и самого воспитанника.

Введение молочных продуктов перед началом посещения детского дошкольного учреждения – наиболее правильная тактика ведения пациентов с АБКМ, хотя в настоящее время в детских дошкольных учреждениях допускается употребление детьми готовых домашних блюд, предоставленных родителями, или им может быть организовано лечебное питание, разработанное специалистом-диетологом в соответствии с предоставленными родителями назначениями лечащего врача на основании регламентирующих документов¹.

Эффективная элиминационная диета сводит риски местных и системных реакций к минимуму и может стать на определенном жизненном этапе препятствием для расширения рациона ребенку. Отсрочка ведения молочных продуктов пациенту, перенесшему тяжелые симптомы, происходит из-за боязни повторений системных реакций даже тогда, когда прошел длительный период элиминации молочных белков (более 12–36 мес.) и обусловлено совместным решением врачей и родителей пациентов. Преодолеть страхи и принять взвешенное решение о введении белков молока в рацион ребенка позволяет повторное обследование пациента на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC [9]. Двухкратное исследование на микромассиве MAMA (до элиминации аллергена и после длительного периода элиминации) пациентов с тяжелой персистирующей АБКМ и пациентов с системными реакциями на БКМ помогает вести мониторинг и отслеживать уровень и спектр IgE-сенсибилизации.

Ранее было показано, что мониторировать формирование толерантности к коровьему молоку возможно, поскольку снижение уровня sIgE-антител наблюдается только у тех пациентов, у которых формируется клиническая переносимость БКМ [9]. Таким образом, риски острых реакций у пациентов с ПАН при АБКМ при повторном введении молочных белков можно существенно снизить, проведя двухкратное исследование на sIgE-антитела на аллергочипе MAMA.

В представленной нами работе было небольшое общее количество всех пациентов, взятых в исследование, и тех детей, которым было проведено повторное обследование, что является ограничением нашей работы.

Однако полученные нами данные позволяют однозначно рекомендовать обследование пациентов с АБКМ в реальной клинической практике. Однократное исследование больных на мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC показано для уточнения спектра и уровня сенсибилизации, определения фенотипа и имеющихся рисков, а также прогнозирования продолжительности элиминационной диеты и сроков формирования толерантности к БКМ любому пациенту с ПА на молочные протеины. Обследование на мультиплексной панели MAMA в динамике показано пациентам с тяжелыми или системными реакциями на БКМ в анамнезе.

ВЫВОДЫ

Появление в клинической практике мультиплексной панели Milk Allergen Micro-Array (MAMA) ImmunoCAP ISAC позволит своевременно и более качественно диагностировать IgE-зависимые формы АБКМ, наблюдать пациентов в динамике, не ограничиваясь только исключением причинно-значимого аллергена, а мониторируя спектр и уровень сенсибилизации пациента от времени выставления диагноза до периода формирования толерантности и инициации повторного введения молочных белков в рацион питания ребенка.



Поступила / Received 20.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2025
Принята в печать / Accepted 28.09.2025

¹ Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 27 октября 2020 г. №32 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил и норм СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74791586>; Об утверждении санитарных правил СП 2.4.3648-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи». Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=602107773&backlink=1&&nd=102955243>.

Список литературы / References

- Bertuzzi Z, Coco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. Contribution of molecular allergen analysis to the diagnosis of milk allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(7):46. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0716-z>.
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gomez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>.
- Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22:181–187. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000823>.
- Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: A systematic review. *Ital J Pediatr.* 2017;43:93. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0410-8>.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014;66:22–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.08.005>.
- Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khatov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular Approaches for Diagnosis, Therapy and Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2019;11(7):1492. <https://doi.org/10.3390/nu11071492>.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;(S23):1–250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>.
- Beyer K, Jarvinen KM, Bardina L, Mishoe M, Turjanmaa K, Niggemann B et al. IgE-binding peptides coupled to a commercial matrix as a diagnostic instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:704–705. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.007>.
- Garib V, Trifonova D, Freidl R, Linhart B, Schleder 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>.
- Sicherer SH, A Sampson H. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:470–475. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.048>.
- Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357–377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
- Ильина НИ, Заболотских ИБ, Астафьева НГ, Баялиева НЖ, Куликов АВ, Латышева ТВ и др. Анафилактический шок: клинические рекомендации. 2023. 33 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock.pdf.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Новик ГА и др. Пищевая аллергия: клинические рекомендации. 2018. 50 с. Режим доступа: <https://clck.ru/34pBud>.
- Dribin TE, Schnadower D, Spergel JM, Campbell RL, Shaker M, Neuman MI et al. Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:173–181. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.003>.
- Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):13–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.10.001>.
- Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select.* 2021;5:195–243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>.
- Venter C, Meyer R, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A, Mennini M, Pawankar R et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update – XVI – Nutritional management of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2024;17(8):100931. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100931>.
- Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.027>.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
- Pampura A, Esakova N, Zimin S, Filippova E. Anaphylaxis biomarkers: present and future. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024;56(6):243–251. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.350>.
- Bognanni A, Firmino RT, Arasi S, Chu DK, Chu AWL, Waffenschmidt S et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XI – Milk supplement/replacement formulas for infants and toddlers with CMA – Systematic review. *World Allergy Organ J.* 2024;17(9):100947. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100947>.
- Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food. *Allergy.* 2025;80(1):14–36. <https://doi.org/10.1111/all.16345>.
- Sopo SM, Mammarella MDT, Gelsomino M, Mastellone F, Barbato M, Sopo BM et al. Butter and beef tolerance in children with IgE-Mediated Cow's. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2025;38(2):67–70. <https://doi.org/10.1089/ped.2024.0128>.
- Fernández-Lozano C, Olmos-Piñero S, Sánchez-Ruano L, Terrados S, Dieguez MDC, Fernandez-Rivas M et al. Predicting tolerance to cow's milk allergy in children using IgE and IgG4 peptide binding profiles. *Cells.* 2025;14(5):344. <https://doi.org/10.3390/cells14050344>.
- Trakulpark C, Densupsoontorn N. Twelve-month growth and accession of tolerance in infants with cow's milk protein allergy compared among those fed with breast milk or alternative formulae. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2024;42(3):258–269. <https://doi.org/10.12932/AP-300720-0933>.
- Gallagher A, Cronin C, Heng TA, McKiernan A, Tobin C, Flores L et al. Dietary advancement therapy using milk and egg ladders among children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(8):2135–2143. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.057>.
- Trujillo J, Cronin C, Heng TA, Flores L, McGinley AM, Gallagher A et al. A retrospective comparison of IgE-mediated cow's milk protein allergy management strategies in pediatric cohorts. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(7):e14195. <https://doi.org/10.1111/pai.14195>.
- Toca MDC, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R et al. Cow's milk allergy treatment. An expert consensus. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410404. <https://doi.org/10.5546/aap.2024-10404>.
- Meyer R, Groetch M, Santos A, Venter C. The evolution of nutritional care in children with food allergies – With a focus on cow's milk allergy. *J Hum Nutr Diet.* 2025;38(1):e13391. <https://doi.org/10.1111/jhn.13391>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Караулов, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков
 Концепция и дизайн исследования – Т.С. Лепешкова, В.Ф. Гариб, Р. Валента, Е.К. Бельтюков
 Написание текста – Т.С. Лепешкова, В.В. Наумова, Н.А. Зюзева
 Сбор и обработка материала – Р. Валента, Т.С. Лепешкова, Н.А. Зюзева
 Обзор литературы – А.В. Караулов, Н.А. Зюзева
 Анализ материала – Т.С. Лепешкова, В.Ф. Гариб, О.П. Ковтун
 Статистическая обработка – Т.С. Лепешкова, В.В. Наумова
 Редактирование – А.В. Караулов, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Караулов, О.П. Ковтун, Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Karaulov, Olga P. Kovtun, Evgeny K. Beltyukov
 Study concept and design – Tatiana S. Lepeshkova, Victoria F. Garib, Rudolf Valenta, Evgeny K. Beltyukov
 Text development – Tatiana S. Lepeshkova, Veronika V. Naumova, Natalia A. Zyuzeva
 Collection and processing of material – Rudolf Valenta, Tatiana S. Lepeshkova, Natalia A. Zyuzeva
 Literature review – Alexander V. Karaulov, Natalia A. Zyuzeva
 Material analysis – Tatiana S. Lepeshkova, Victoria F. Garib, Olga P. Kovtun
 Statistical processing – Tatiana S. Lepeshkova, Veronika V. Naumova
 Editing – Alexander V. Karaulov, Olga P. Kovtun, Evgeny K. Beltyukov
 Approval of the final version of the article – Alexander V. Karaulov, Olga P. Kovtun, Evgeny K. Beltyukov

Информация об авторах:

Лепешкова Татьяна Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; levlpa@mail.ru

Валента Рудольф, д.м.н., профессор, иностранный член РАН, профессор Центра патофизиологии, инфектологии и иммунологии Института патофизиологии и аллергологии, Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23; профессор лаборатории иммунопатологии кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Гариб Виктория Фирузовна, д.м.н., профессор, научный сотрудник Центра патофизиологии, инфектологии и иммунологии Института патофизиологии и аллергологии, Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23; руководитель проекта, Международный центр молекулярной аллергологии, Министерство инновационного развития; 100174, Узбекистан, Ташкент, 2-я ул. Ташми, 2; <https://orcid.org/0000-0003-3855-217X>; viktoria.garib@meduniwien.ac.at

Караулов Александр Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии и заведующий лабораторией иммунопатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>; drkaraulov@mail.ru

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор Уральского государственного медицинского университета; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 6200028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Зюзева Наталья Анатольевна, к.м.н., заместитель главного врача амбулаторно-поликлинической работы, Детская городская клиническая больница №11 города Екатеринбург; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48; <https://orcid.org/0009-0006-8510-0239>; natanat1308@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana S. Lepeshkova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; levlpa@mail.ru

Rudolf Valenta, Dr. Sci. (Med.), Professor, Foreign Corr. Member RAS, Professor of the Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria; Laboratory of Immunopathology, Department of Clinical Immunology and Allergy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Victoria F. Garib, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Fellow, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria; Project Manager, International Center of Molecular Allergology, Ministry of Innovation Development; 2, 2nd St. Tashmi, Tashkent, 100174, Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0003-3855-217X>; viktoria.garib@meduniwien.ac.at

Alexander V. Karaulov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, Laboratory of Immunopathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>; drkaraulov@mail.ru

Olga P. Kovtun, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Natalia A. Zyuzeva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Work at the Children's City Clinical Hospital No.11; 48, Nagornaya St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-8510-0239>; natanat1308@yandex.ru