



Пампура А.Н.¹ ✉, Есакова Н.В.¹, Конюкова Н.Г.²

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Центр медицинской профилактики, Москва, Россия

Анафилаксия к белкам коровьего молока – многоликая и нерешенная проблема

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Пампура А.Н.; анализ данных и написание текста – Пампура А.Н., Есакова Н.В., Конюкова Н.Г.; научное редактирование – Пампура А.Н., Есакова Н.В., Конюкова Н.Г.

Подана: 09.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: apampura1@mail.ru

Резюме

Белки коровьего молока являются одной из наиболее частых причин пищевой аллергии и пищевой анафилаксии у детей во всем мире, в связи с чем данная группа пациентов представляется глобальной проблемой здравоохранения и находится в зоне интереса врачей различного профиля. Возможность развития жизнеугрожающей системной реакции к белкам коровьего молока связана с рядом факторов и может иметь место при различных обстоятельствах, что требует от врача соответствующих знаний и единого подхода в данном вопросе. В настоящей статье представлены эпидемиологические данные в отношении анафилаксии к белкам коровьего молока у детей, важные характеристики молекул аллергена в контексте системных реакций и реальные клинические сценарии их развития, знание о которых позволит врачу своевременно оценить и предупредить риски, персонализировать рекомендации и ведение пациента, а также максимально доступно донести важную информацию до родителей и контактирующих с ребенком лиц.

Ключевые слова: белок коровьего молока, казеин, анафилаксия, анафилактическая реакция, дети, пищевая аллергия, дети раннего возраста

Alexander N. Pampura¹ ✉, Natalia V. Esakova¹, Natalia G. Konyukova²

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Center of Medical Prevention, Moscow, Russia

Anaphylaxis to Cow's Milk Proteins is a Multifaceted and Unresolved Problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design – Alexander N. Pampura; data analysis and text writing – Alexander N. Pampura, Natalia V. Esakova, Natalia G. Konyukova; scientific editing – Alexander N. Pampura, Natalia V. Esakova, Natalia G. Konyukova.

Submitted: 09.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: apampura1@mail.ru

Abstract

Cow's milk proteins are one of the most common causes of food allergy and food anaphylaxis in children all over the world, so this group of patients is a global health problem and is of interest to doctors of various profiles. Life-threatening systemic reactions to cow's milk proteins are associated with a number of factors and can occur under various circumstances, which requires knowledge and a unified approach from the doctor in this matter. This article presents epidemiological data on anaphylaxis to cow's milk proteins in children, important characteristics of allergen molecules and real clinical scenarios for the development of anaphylaxis, knowledge of which will help the doctor to assess and prevent risks, personalize recommendations and patient management, and explain important information to the child's parents.

Keywords: cow's milk protein, casein, anaphylaxis, anaphylactic reaction, children, food allergy, infants

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аллергия на белки коровьего молока (БКМ) представляется глобальной проблемой здравоохранения, которая находится в зоне интереса педиатров, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, дерматологов, нутрициологов, врачей общей практики, терапевтов и врачей других специальностей. Клинические манифестации аллергии к БКМ могут быть представлены как IgE (крапивница, ангиоотек, атопический дерматит)-, так и не-IgE (например, поражение желудочно-кишечного тракта)-опосредованными реакциями, при этом наиболее опасным проявлением аллергии к БКМ является анафилаксия (АФ) – жизнеугрожающая реакция, характеризующаяся острым возникновением симптомов, вовлекающих различные системы органов и требующих оказания немедленной медицинской помощи [1]. Вместе с тем высокая актуальность аллергии к БКМ наряду с высоким риском анафилактических реакций, особенно в педиатрической группе пациентов, обосновывается множеством факторов: разнообразием молекул БКМ, обладающих различным аллергенным и перекрестным потенциалом; повсеместным потреблением данного продукта, начиная с самого раннего возраста; широким присутствием (в том числе

в скрытом виде) аллергена в составе различных блюд, лекарственных препаратов и т. д., в связи с чем возникают значительные сложности элиминации этого аллергена; необходимостью соблюдения единого подхода в ведении данной группы пациентов в контексте определения сроков развития толерантности и возможности своевременного и безопасного введения продукта.

■ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНАФИЛАКСИИ К БКМ

БКМ представляются одной из наиболее частых причин пищевой аллергии и пищевой анафилаксии (ПАФ) у детей во всем мире [1, 3]. По результатам многочисленных исследований, на молоко приходится 6–49,3% от всех случаев ПАФ [4–6]. По данным регистра детей с АФ Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ПАФ индуцировалась молочными протеинами у 41,2% пациентов [7]. Согласно ретроспективному анализу за 5-летний период (2016–2020 гг.) историй болезни пациентов, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляевой г. Москвы с острыми аллергическими реакциями, частота анафилактических реакций к БКМ в общей группе составляла 13%, в группе детей с ПАФ – 19% [8].

Среди детей раннего детского возраста коровье молоко, как триггер АФ, более значимо, чем для детей дошкольного и школьного периода [9, 10]. Наши данные свидетельствуют о том, что у 65% детей с ПАФ на БКМ первый эпизод системной реакции развивался в возрасте до 1 года [11], у пациентов первых 2 лет с АФ триггером в 56,5% случаев являлись БКМ [7], а среди детей, госпитализированных с ПАФ в возрасте до 3 лет, анафилактические реакции к коровьему молоку встречаются в 30% случаев [8]. Доминирующее значение БКМ для развития АФ в группе детей раннего возраста прослеживается в исследованиях большинства различных стран (табл. 1).

Таблица 1
Наиболее значимые триггеры АФ у детей раннего возраста
Table 1
The most significant triggers of AF in young children

Страна	Кол-во (N)	Возраст	Триггеры		
			1-е место	2-е место	3-е место
Россия [7]	N=46	0–2 лет	Молоко (56,5%)	Яйцо (15,2%)	Рыба (13,1%)
Китай [12]	N=134	0–2 лет	Молоко (32,9%)	Яйцо (21,4%)	Пшеница (20,7%)
Корея [13]	N=338	0–2 лет	Молоко (43,8%)	Яйцо (21,9%)	Грецкий орех (8,3%)
Франция [14]	N=61	≤12 мес.	Молоко (59%)	Яйцо (20%)	Пшеница (7%)
США [15]	N=61	0–2 лет	Молоко (40%)	Арахис (31%)	Яйцо (31%)
Турция [16]	N=160	≤12 мес.	Молоко (51,4%)	Орехи (16,6%)	Яйцо (15,4%)
Испания [17]	N=127	≤12 мес.	Молоко (67%)	Яйцо (22%)	Фрукты и рыба (6%)

Среди триггеров тяжелых жизнеугрожающих/летальных реакций коровье молоко занимает третье место и, по различным данным, индуцирует до 8–15% случаев от общего числа жизнеугрожающих реакций [18–20]. По данным Ramsey N.B. и соавт., в Северной Америке (Канада/США) БКМ определялся 1 из 3 наиболее распространенных триггеров фатальной АФ у детей, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [21]. В Великобритании коровье молоко ответственно за 26% смертельных случаев фатальной АФ у детей [22]. Согласно нашим данным, доля тяжелых реакций среди педиатрических пациентов с АФ к БКМ составляет 11% [11].

■ АЛЛЕРГЕНЫ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

В настоящее время известно более 200 протеинов коровьего молока [23, 24]. Все молочные протеины делятся на 2 большие группы: сывороточную (α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин и др.) и казеиновую (α s1, α s2, β и κ) фракции. Сывороточные белки составляют 20% (концентрация около 5 г/л), а казеины – 80% от всех белков коровьего молока (концентрация около 30 г/л). Причиной развития анафилактических реакций могут быть как сывороточные, так и казеиновые протеины [25, 26]. По нашим данным, при аллергологическом обследовании детей с АФ к коровьему молоку сенсибилизация к различным молочным протеинам выявляется у всех пациентов [7, 11]. Профиль и свойства аллергенов белков коровьего молока, значимых для развития АФ, и возможности определения концентрации специфических IgE (sIgE) представлены в табл. 2.

Безусловно, возможности аллергодиагностики у детей с АФ к БКМ принципиально изменились в течение последнего десятилетия. Профиль sIgE к БКМ в значительной степени определяет клинические проявления аллергической реакции на релевантный продукт [27]. Длительная термическая обработка молока ведет к денатурации термолабильных белков и потере ими конформационных эпитопов [28]. В целом считается, что кипячение коровьего молока обуславливает снижение аллергенности последнего, поскольку термолабильная фракция БКМ (прежде всего, сывороточные белки), имеющая преимущественно конформационные эпитопы, теряет

Таблица 2
Аллергены коровьего молока, актуальные для пациентов с подозрением на анафилаксию
Table 2
Cow's milk allergens relevant for patients with suspected anaphylaxis

Источник	Аллерген-молекула	Термоустойчивые/ термолабильные	Наличие в панели ISAC и /или селективного аллерге- на ImmunoCAP
Коровье молоко	Источник	–	ImmunoCAP+
Створоженное молоко (смесь фракций казеина)	Bos d8 (Caseins)	Термоустойчивые	ISAC+ ImmunoCAP+
Сыворотка	Bos d4 (Alpha- lactalbumin)	Термолабильные	ISAC+ ImmunoCAP+
Сыворотка	Bos d5 (Beta- lactoglobulin)	Термолабильные	ISAC+ ImmunoCAP+
Сыворотка	Bos d6 (Bovine serum albumin)	Термолабильные	ISAC+ ImmunoCAP+

свою пространственную конфигурацию и аллергенную активность [29]. Между тем кипячение и нагревание полностью не устраняют аллергенные свойства всех молочных протеинов [28, 29]. В казеиновой фракции преобладают последовательные эпитопы, которые термостабильны и устойчивы к ферментной и кислотной обработке. Даже очень длительная тепловая обработка коровьего молока и молочных продуктов, ферментное (створаживание) и другие физические и химические воздействия полностью не устраняют аллергенные свойства казеинов [28]. Пациенты, имеющие аллергические реакции после употребления кипяченого молока, склонны к развитию тяжелых системных реакций, требующих введения эпинефрина, что свидетельствует о возможной взаимосвязи тяжести АФ с наличием сенсibilизации к линейным эпитопам данного аллергена [23]. Необходимо подчеркнуть, что тяжесть АФ ассоциирована с сенсibilизацией к различным БКМ. Так, у всех детей с тяжелой АФ к БКМ (4–5-я степень) обнаруживались sIgE по крайней мере к одному из казеинов, особенно к α -казеину, тогда как у пациентов с менее тяжелой АФ (1–3-я степень) только у 12 из 21 пациента были выявлены sIgE к казеинам (у 10 – к α -казеину, у 1 – к β -казеину b и у 1 – к κ -казеину) [30].

Тестирование профилей реактивности sIgE к молекулам коровьего молока и пептидам, полученным из аллергена с помощью разработанного микрочипа, основанного на технологии ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergy Chip), выявило, что некоторые дети с АФ на БКМ реагировали только на пептиды, так называемые тайные эпитопы, которые, по-видимому, скрыты в неповрежденных молекулах аллергена и могут проявляться только после переваривания и/или денатурации аллергенов [30]. Вместе с тем многие пациенты, страдающие АФ, связанной с БКМ, реагируют только на неповрежденные молекулы аллергена.

■ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ СИТУАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ АНАФИЛАКСИИ К БКМ

В большинстве случаев возможность развития АФ к БКМ в значительной степени связана с возрастом, пищевым рационом, социальными факторами и т. д. АФ, индуцированная БКМ, может развиваться при различных обстоятельствах. Понимание врачом реальных сценариев позволяет оценить и предупредить риски, персонализировать рекомендации и максимально доступно донести важную информацию до родителей и контактирующих с ребенком лиц.

■ АНАФИЛАКСИЯ ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

Протеины коровьего молока, поступающие в организм ребенка с грудным молоком, могут вызывать сенсibilизацию [31], но исключительно редко могут индуцировать АФ во время грудного вскармливания [32]. Lifschitz С.Н. (1988) описал ребенка первого месяца жизни с анафилактической реакцией на употребление грудного молока, которое было собрано до выявления у ребенка гиперчувствительности к БКМ, на тот период мать не соблюдала безмолочную диету [33].

Заслуживает особого внимания возможность развития у детей раннего возраста анафилактических реакций на различные смеси, даже используемые в качестве гипоаллергенных [34]. Sotto D. и соавт. описали 8 случаев развития аллергии при употреблении высокогидролизных смесей, из которых в 4 случаях имела место АФ [35].

АФ может развиваться на высокогидролизную формулу и у детей старше 12 месяцев. Описан случай АФ после 3 лет элиминации молока у 5-летнего ребенка при проведении провокационной пробы с высокогидролизной формулой [36]. В нашей клинической практике неоднократно наблюдались дети с анафилактической реакцией при введении частично гидролизovaných формул [37]. Фатальные исходы, возникшие на прием данных смесей, в доступной литературе не упомянуты.

■ АНАФИЛАКСИЯ ПРИ ПЕРВОМ ВВЕДЕНИИ МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Среди детей с АФ к БКМ последняя развивается достаточно часто при первом (первых) употреблении негидролизovaných молочных продуктов. Наш опыт показывает, что 54% пациентов с АФ к БКМ имели системные реакции при первом пероральном введении данного продукта [11]. Вероятно, продукты с более высокой плотностью и концентрацией аллергена могут обладать большей способностью вызвать анафилактическую реакцию. В этой связи необходимо подчеркнуть высокую частоту возникновения АФ при первом употреблении творога (предварительные собственные данные, в печати).

■ АНАФИЛАКСИЯ НА МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ, ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ КОТОРЫХ РАНЕЕ НЕ ОТМЕЧАЛОСЬ СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ

Данная ситуация возможна практически в любом возрасте, и обычно она возникает у пациентов, имевших сенсibilизацию к БКМ, ассоциированную с атопическим дерматитом или аллергической крапивницей/ангиотеклом, которые находились на длительной безмолочной диете (как правило, более 4–8 недель) и случайно употребили молочный продукт. Наглядным примером подобных реакций является описание случая АФ при введении молока 7-летнему ребенку, который в течение года находился на элементной диете по поводу эозинофильного эзофагита. Причем до начала элементной диеты сенсibilизация к молоку не выявлялась, а после анафилактической реакции она была зафиксирована [38].

■ АНАФИЛАКСИЯ НА ПРОДУКТЫ ИЗ МОЛОКА ДРУГИХ ПОЛОРОГИХ

Высокая перекрестная сенсibilизация между белками коровьего и козьего/овечьего молока хорошо известна и составляет 85–98%, что абсолютно естественно с точки зрения эволюционных взаимоотношений [39]. Риск АФ после провокационного тестирования с козьим молоком обосновывает неправомерность соответствующей замены у детей с аллергией на БКМ [40]. Типичный пример: анафилактическая реакция возникла у 4-месячного ребенка с аллергией к БКМ при первом употреблении козьего молока, в дальнейшем при обследовании была определена сенсibilизация к последнему [41]. Актуальность перекрестной реактивности между белками молока полорогих высока и среди подростков. Кроме того, наряду с высокой перекрестной реактивностью между БКМ и молоком других видов млекопитающих, возможны тяжелые аллергические реакции на продукты, содержащие козье молоко при отсутствии сенсibilизации к БКМ [42, 43].

■ АНАФИЛАКСИЯ НА МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ ПРОДУКТЫ

БКМ могут содержаться в различных пищевых продуктах, что несет за собой особые риски. Например, БКМ могут быть в блюдах, приготовленных как в домашних условиях, так и в местах общественного питания (например, школьное питание, кафе и т. д.). Кроме того, многокомпонентные продукты, приготовленные в промышленных масштабах, часто содержат БКМ, что должно отражаться в маркировке. Молоко, наряду с рядом других аллергенов, в обязательном порядке должно быть обозначено на этикетке расфасованных пищевых продуктов (обязательное требование к производителю). Это относится как к Техническому регламенту, утвержденному решением Комиссии Таможенного союза с поправками Евразийского экономического союза (Российская Федерация, Казахстан, Республика Беларусь), так и к регуляторным документам Европейского союза, США, Канады, Австралии, Японии, КНР и т. д. [44]. Крайне важно отметить, что АФ к БКМ может быть связана с неочевидной (скрытой) экспозицией соответствующих аллергенов (табл. 3).

В клинической практике эти ситуации встречаются постоянно. Например, описана АФ у 9-месячного мальчика с доказанной аллергией к коровьему молоку после употребления соевой смеси, содержащей следовые количества БКМ. У ребенка ранее не выявлялось аллергии к сое (отрицательный результат провокационного теста), а реакция возникла при употреблении смеси, в состав которой входил β-лактоглобулин в количестве, эквивалентном 0,4 мл коровьего молока [45]. Для данной группы пациентов исключительно важно знание возможных альтернативных обозначений БКМ на маркировке продуктов: молочная сыворотка, казеин, следы молочного белка и т. д.

■ АНАФИЛАКСИЯ К БКМ И МЯСНЫЕ ПРОДУКТЫ

Мясные продукты могут являться причиной анафилактической реакции, ассоциированной с аллергией к БКМ. В этой ситуации у пациента имеется сенсибилизация к бычьему сывороточному альбумину (Bos d6), причем, как правило, мясные продукты, вызывающие АФ, недостаточно термически обработаны.

Таблица 3
Скрытые неочевидные источники аллергенов БКМ
Table 3
Hidden non-obvious sources of CMP allergens

Потенциальный источник аллергена	Комментарий
Магазинный нож	Ножи часто используются для резки как сыров, так и мясных продуктов
Тунец	Некоторые марки консервированного тунца содержат казеин, белок молока
«Немолочные» продукты	Некоторые продукты, называемые «немолочными», фактически содержат производные молока
Мясо	Мясо может содержать молочный протеин (казеин) в качестве связывающего компонента (binding agent)
Колбасы	Колбасы могут содержать экстрагированные белки коровьего молока, применяемые в пищевой промышленности как эмульгаторы или источник белка
Приготовленный в кафе бифштекс	Во многих кафе после приготовления бифштекса добавляют сливочное масло для аромата
Хлебобулочные изделия	Выпечка, печенье и др.

■ АНАФИЛАКСИИ ПРИ АЛЬТЕРНАТИВНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ПИЩЕВОГО АЛЛЕРГЕНА

Важной особенностью ПАФ является возможность развития системной реакции не только при непосредственном пероральном употреблении пищевого аллергена, но и при контактном (например, контакт аллергена с кожей пациента) или ингаляционном (например, при приготовлении или варке продукта) путях поступления триггера. В данном вопросе аллергены БКМ не являются исключением. По опыту нашего регистра, среди детей с АФ к БКМ частота развития системных реакций при кожном контакте с данным аллергеном составляла 6%, что следует учитывать при назначении элиминационных мероприятий по исключению триггера [46].

■ АНАФИЛАКСИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ БКМ

Различные лекарственные средства, содержащие остаточные количества пищевого аллергена, также могут вызывать АФ. В частности, это относится к некоторым пробиотикам. Имеется сообщение об 11-месячном ребенке с атопическим дерматитом и аллергией к БКМ, у которого через 15 мин после употребления препарата Bacilor (Lyocentre Laboratories, Aurillac, Франция) развилась АФ, включавшая в себя такие симптомы, как генерализованная крапивница, отек гортани [47]. Прик-тест с аллергеном коровьего молока и препаратом Bacilor был положительным, а уровень специфических IgE к коровьему молоку составил 49 kU/L. Данный препарат содержит *Lactobacillus rhamnosus* и используется при гастроэнтеритах, обусловленных *E. coli*. Некоторые лекарственные препараты, например кортикостероиды в виде дозированных порошковых ингаляторов (флутиказон/сальметерол – Advair Diskus) [48], ингибитор нейраминидазы гриппа (ланинамивир), витаминные комплексы, содержат лактозу, которая может быть контаминирована БКМ и вызвать АФ у сенситизированных детей. Европейское медицинское агентство обозначило подозрение на аллергию к БКМ в качестве противопоказаний к использованию метилпреднизолона сукцината 40 мг, содержащего лактозу [49]. Описаны анафилактические реакции к БКМ, входящим в состав косметических средств. Так, в 3 случаях АФ возникала при применении кремов, содержащих БКМ, на поврежденной коже: опрелости у 2 младенцев и послеоперационная рана у подростка [50]. Кроме того, зубная паста, содержащая БКМ, может также индуцировать АФ. В частности, в стоматологии достаточно часто используется реминерализующий комплекс под названием Recaldent (СРР-АСР), содержащий белок молочного происхождения. Сообщалось о фатальной АФ у 10-летнего ребенка с аллергией на молоко после того, как был использован зубной мусс, содержащий Recaldent [51].

■ АНАФИЛАКСИЯ К БКМ И ВАКЦИНЫ

Анафилактические реакции на вакцины, связанные с гиперчувствительностью к БКМ, исключительно редки [52]. Есть сообщения о наличии АФ у пациентов с высокой гиперчувствительностью к БКМ на бустерные дозы дифтерийно-столбнячно-коклюшных вакцин, что требует осторожности при ревакцинации. Так, в исследовании Kattan J. и соавт. описано 8 случаев поствакцинальной АФ у детей с IgE-опосредованной аллергией на БКМ после введения дифтерийно-столбнячно-коклюшных вакцин,

содержащих от 8,1 до 18,3 нг/мл казеина [53]. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность при иммунизации этими вакцинами пациентов с тяжелой аллергией на БКМ. Описана АФ у 10-месячного ребенка при вакцинации против кори (M-VAC®, Институт сыворотки крови Индии, Хадапсар, Пуна, Индия), в составе которой был обнаружен лактоальбумин [54]. В последнем случае у пациента при обследовании были выявлены sIgE к коровьему молоку (36,2 kU/L), α-лактоальбумину (9,39 kU/L), β-лактоглобулину (8,74 kU/L) и казеину (34,2 kU/L), наряду с отсутствием sIgE к латексу и желатину.

■ ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С АНАФИЛАКСИЕЙ К БКМ

Диагноз АФ, индуцированной БКМ, может в ряде случаев быть подтвержден определением концентрации триптазы в сыворотке крови [1]. Вместе с тем повышение уровня триптазы далеко не всегда происходит при АФ. Подходы к ведению детей с АФ к БКМ определяются соблюдением строгой безмолочной диеты и максимальным исключением ситуаций риска, связанных с возможной экспозицией релевантных аллергенов. К сожалению, ввиду столь широкого (в том числе скрытого) присутствия аллергенов БКМ в различных продуктах питания, риск повторных эпизодов АФ остается крайне высоким, что диктует необходимость тщательного обучения родителей пациента правилам элиминации аллергена. По нашему опыту, до 73% детей с АФ к БКМ имели повторные анафилактические реакции в течение последующих 2–3 лет жизни [11]. Наличие у ребенка первого года жизни АФ к БКМ является абсолютным показанием к назначению аминокислотной смеси. В зависимости от возраста ребенка, особенностей профиля сенсibilизации, наличия коморбидной аллергической и неаллергической патологии определяется удельный объем аминокислотной формулы в пищевом рационе пациента. Необходимо подчеркнуть, что применение высокогидролизных смесей у детей с АФ к БКМ на настоящий момент не рассматривается как безопасное, базовой смесью в этой ситуации являются аминокислотные формулы.

Важно отметить, что, по нашим данным, до 27% детей с АФ к коровьему молоку имеют системные реакции к другим пищевым триггерам (куриное яйцо, гречка, арахис, пшеница, рыба), при этом АФ к молоку у данной группы пациентов характеризуется тяжелым и среднетяжелым течением [11]. По данным Теутоирпуа Р. и соавт., до 16,5% детей с АФ к молоку имели АФ к другим продуктам, однако тяжесть реакций в этом случае не анализировалась [55]. В целом значительная часть детей с АФ к БКМ может реагировать на другие продукты отличными от АФ симптомами. Эти аспекты необходимо учитывать при определении пищевого рациона детей.

У части детей с АФ к БКМ с течением времени формируется толерантность к релевантным аллергенам. Для оценки ее развития необходимо мониторингирование клинических данных (симптомы при возможных контактах с молоком, строгость выполнения элиминационной диеты и т. д.) и динамики sIgE к коровьему молоку, казеину Bos d8 и его пептидам, сывороточным белкам – Bos d4, Bos d5, Bos d6. Введение коровьего молока в диету ребенка, перенесшего АФ, выполняется только после отрицательного результата перорального провокационного теста. Определение показаний к последнему строго персонализировано (например, открытый провокационный тест; двойной слепой, плацебо-контролируемый и т. д.) и учитывает множество аспектов, в том числе и этических.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БКМ – это одна из наиболее частых причин АФ у детей во всем мире, что, безусловно, определяет актуальность данной проблемы в сфере здравоохранения. БКМ характеризуются разнообразием молекул, обладающих различным аллергенным потенциалом, что необходимо учитывать при проведении аллергообследования. В рамках элиминации аллергена при АФ к БКМ и профилактики ее повторных эпизодов важно учитывать повсеместное потребление БКМ начиная с самого раннего возраста и необходимость их адекватной замены на альтернативные смеси; широкое присутствие (в том числе в скрытом виде) аллергена в составе различных блюд, лекарственных препаратов, косметических средств и т. д.; возможность развития АФ при первом в жизни употреблении БКМ, при его употреблении после длительной элиминации (без предшествующей АФ), при его альтернативном (ингаляционном/контактном) поступлении, а также существующий риск системных реакций к другим пищевым триггерам. Динамический контроль данной группы пациентов критичен для определения сроков развития толерантности к БКМ, возможности своевременного и безопасного введения продукта. Озвученные позиции позволяют врачу своевременно оценить и предупредить риски, персонализировать рекомендации и ведение пациента, а также максимально доступно донести важную информацию до родителей и контактирующих с ребенком лиц.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, de Silva D, Angier E, Arasi S, Bellou A, Beyer K, Bijlhout D, Bilò MB, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jensen B, Khaleva E, Michaelis LJ, Oude Elberink HNG, Regent L, Sanchez A, Vlieg-Boerstra BJ, Roberts G. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):357–377. doi: 10.1111/all.15032
2. Clinical recommendations. Anaphylactic shock. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Resuscitators". 2020. 36 s. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf (accessed 06/26/2023). (in Russian)
3. Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(4):568–577.
4. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69:590–601.
5. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):162–168.
6. Lee SY, Ahn K, Kim J, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(6):535–540.
7. Esakova N., Treneva M., Okuneva T., Pampura A.N. Food anaphylaxis: reported cases in Russian Federation children. *American Journal of Public Health Research*. 2015;3(5):187–191. doi: 10.12691/ajphr-3-5-2
8. Esakova N.V., Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kolushkin D.S., Pampura A.N. Anaphylaxis among children hospitalized with acute allergic reactions: a five-year retrospective analysis. *Voprosy detskoy dietologii*. 2022;20(4):21–30. doi:10.20953/1727-5784-2022-4-21-30. (in Russian)
9. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, Levy Y, Segal N, Lagovsky I, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):172–177.
10. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcão H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001–2009). *Allergol Immunopathol*. 2012;40(1):31–36.
11. Esakova N.V., Pampura A.N., Varlamov E.E. Anaphylaxis to milk in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2014;12(1):39–42. (in Russian)
12. Jiang, Xu, Xiang. Age-related differences in characteristics of anaphylaxis in Chinese children from infancy to adolescence. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14(11):100605. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100605
13. Jeon YH, Lee Y, Ahn K, Lee SY, Kim KY, Kim HH, et al. Infantile anaphylaxis in Korea: a multicenter retrospective case study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(13):e106. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e106
14. Pouessel G, Jean-Bart C, Deschildre A, Van der Brempt X, Tanno LK, Beaumont P, et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):74–81. doi: 10.1111/cea.13519
15. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2011;158(2):326–328. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.017
16. Kahveci M, Akarsu A, Koken G, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Food Induced Anaphylaxis in Infants, as Compared to Toddlers and Preschool Children in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(8):954–961. doi: 10.1111/pai.13320
17. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, Zambrano G, Rodríguez A, Guzmán M, et al. Anaphylaxis in the pediatric emergency department: analysis of 133 cases after an allergy workup. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1256–63. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.011

18. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1016–1018.
19. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1018–1019.
20. Pampura A.N., Esakova N.V. *Anaphylaxis in children.* M.: Medpraktika-M; 2020. 368 p. (in Russian)
21. Ramsey NB, Guffey D, Anagnostou K, et al. Epidemiology of anaphylaxis in critically ill children in the United States and Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2241–2249.
22. Baseggio CA, Ierodiakonou D, Gowland MH, et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998–2018. *BMJ.* 2021;372:n251.
23. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342–7, 347.e1–2.
24. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. The contribution of the analysis of molecular allergens in the diagnosis of Allergy to milk. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:46.
25. Macdougall C, Cant A, Colver A. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Archiv Dis Childh.* 2002;236–239.
26. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395:47–56.
27. Hochwaliner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitrauer S, Valenta R. Cow's milk allergy from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014;66(1):22–33.
28. Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2004;52(5):1398–403.
29. Remington BC, Westerhout J, Campbell DE, Turner PJ. Minimal effect of intensive heating of chicken eggs and cow's milk in the food matrix on the threshold dose distribution curves. *Allergy.* 2017;72:1806–1809.
30. Garib V, Trifonova D, Freidl R, Linhart B, Schleder T, Douladiris N, Pampura A, Dolotova D, Lepeshkova T, Gotua M, et al. Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for Refined Detection of Cow's-Milk-Specific IgE Sensitization. *Nutrients.* 2023;15(2401). doi: 10.3390/nu15102401
31. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. The contribution of the analysis of molecular allergens in the diagnosis of Allergy to milk. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:46.
32. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):52–67.
33. Lifschitz CH, Hawkins HK, Guerra C, Byrd N. Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):141–144.
34. Cantani A, Micera M. Allergenicity of a whey hypoallergenic formula in genetically at risk babies: four case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9:179–182.
35. Sotto D, Tounian P, Baudon JJ, Pauliat S, Challier P, Fontaine JL, et al. L'allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache. A propos de huit cas [Allergy to cow's milk protein hydrolysates: apropos of 8 cases]. *Arch Pediatr.* 1999;6(12):1279–1285.
36. Horino S, Satou T, Nihei M, Miura K. Slow oral immunotherapy for cow's milk allergy with anaphylaxis to extensively hydrolyzed formula. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(3):355–356.
37. Esakova N, Pampura A, Dustbabaeva N, Baybekova V. *Anaphylaxis in Infants.* Öner Özdemir, editor. Allergic Disease – New Developments in Diagnosis and Therapy. doi: 10.5772/intechopen.108738
38. Alsalamah, M., Makhajia, M., Somers, G., Marcon, M., Hummel, D., & Upton, J. Anaphylaxis to Milk After Elimination Diet for Eosinophilic Gastrointestinal Disease. *The American Journal of Gastroenterology.* 2016;111(5):752–753. doi:10.1038/ajg.2016.94
39. Gunaydin N.C., Severcan E.U., Akarcan S.E., Bal C.M., Gulen F., Tanac R., et al. Effects of Cow's Milk Components, Goat's Milk and Sheep's Milk Sensitivities on Clinical Findings, and Tolerance Development in Cow's Milk Allergy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021;55(3):391–397. doi: 10.14744/SEMB.2020.90688
40. Restani P. Goat Milk Allergenicity. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):323–324.
41. Pessler F, Nejat M. Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:183–185.
42. Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk. *Allergy.* 2002;57:1091–1092.
43. Orlando JP, Breton-Bouvevion. Anaphylactoid reaction to goat's milk. *Allerg Immunol (Paris).* 2000;32(6):231–232.
44. Pampura A.N., Lepeshkova T.S., Andronova E.V. Food labeling and food anaphylaxis in children. Where are the intersection points? *Voprosy detskoy dietologii.* 2020;18(5):23–29. doi: 10.20953/1727-5784-2020-5-23-29. (in Russian)
45. Levin ME, Motala C, Lopata AL. Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of soy formula cross-contaminated with cow's milk protein. *Pediatrics.* 2005;116:1223–1225.
46. Esakova N.V., Pampura A.N. Features of food anaphylaxis in children arising from alternative routes of allergen intake. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2021;100(2):57–63. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-57-63. (in Russian)
47. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, Quirce S, Caballero T. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:778–784.
48. Robles J, Motheral L. Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19:206–211.
49. Porcaro F, Paglietti MG, Diamanti A, Petreschi F, Schiavino A, Negro V, et al. Anaphylactic shock with methylprednisolone sodium succinate in a child with short bowel syndrome and cow's milk allergy. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):104.
50. Bartnikas LM, Sicherer SH. Fatal Anaphylaxis: Searching for Lessons from Tragedy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jan;8(1):334–335. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.005
51. Jevon P, Shamsi S. Management of anaphylaxis in the dental practice: an update. *Br Dent J.* 2020;229(11):721–728. doi: 10.1038/s41415-020-2454-1
52. Ruban A.P., Pampura A.N. Anaphylaxis and vaccination: risks and realities. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018;4:15–22. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-15-22. (in Russian)
53. Kattan J, Konstantinou G, Cox A, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *Ibid.* 2011;128:215–218.
54. Sipahi S, Ozceker D, Gokcay G, Guler N, Tamay Z. A case of anaphylaxis to measles vaccination in an infant with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(3):135–138.
55. Teymourpour P, Pourpak Z, Fazlollahi MR, Barzegar S, Shokouhi R, Akramian R, et al. Cow's Milk Anaphylaxis in Children First Report of Iranian Food Allergy Registry. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11(1):29–36.