

Pneumocystis jirovecii Infection with Osteomyelitis in a Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency. J. Clin. Immunol. 2020 Feb; 40 (2): 412–414. doi: 10.1007/s10875-020-00748-z. PMID: 31955317.

34. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015 Nov–Dec; 3 (6): 941–950. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.004. PMID: 26372540. PMCID: PMC4641811.

35. Zeissig S, Petersen BS, Tomczak M, et al. Early-onset Crohn's disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. Gut. 2015 Dec; 64 (12): 1889–1897. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308541.

36. Krone KA, Winant AJ, Vargas SO, et al. Pulmonary manifestations of immune dysregulation in CTLA-4 haploinsufficiency and LRBA deficiency. Pediatr. Pulmonol. 2021 Jul; 56 (7): 2232–2241. doi: 10.1002/ppul.25373.

37. Navarini AA, Hruz P, Berger CT, et al. Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2017 Mar; 139 (3): 1043–1046.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.042.

38. Lee S, Moon JS, Lee CR, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. J. Allergy Clin. Immunol. 2016 Jan; 137 (1): 327–330. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.036.

39. Makadia P, Srinath A, Madan-Khetarpal S, et al. Aplastic anemia and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 haploinsufficiency treated with bone marrow transplantation. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017 Sep–Oct; 5 (5): 1445–1447.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.007.

40. Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, et al. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. J. Clin. Immunol. 2016 Jan; 36 (1): 28–32. doi: 10.1007/s10875-015-0221-x.

41. Hou TZ, Olbrich P, Soto JML, et al. Study of an extended family with CTLA-4 deficiency suggests a CD28/CTLA-4 independent mechanism responsible for differences in disease manifestations and severity. Clin. Immunol. 2018 Mar; 188: 94–102. doi: 10.1016/j.clim.2018.01.001.

42. Lougaris V, Malagola M, Baronio M, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for complete CTLA-4 haploinsufficiency due to a de novo monoallelic 2q33.2-2q33.3 deletion. Clin. Immunol. 2020 Nov; 220: 108589. doi: 10.1016/j.clim.2020.108589. PMID: 32927079.

43. Shields CL, Say EA, Mashayekhi A, et al. Assessment of CTLA-4 Deficiency-Related Autoimmune Choroidopathy Response to Abatacept. JAMA Ophthalmol. 2016 Jul 1; 134 (7): 844–846. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1013. PMID: 27258812.

44. Egg D, Schwab C, Gabrysch A, et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA-4 Mutation Carriers. Front. Immunol. 2018 Sep 10; 9: 2012. doi: 10.3389/fimmu.2018.02012.

45. Yuan H, Nishikori M, Ueda C, et al. A sporadic case of CTLA-4 haploinsufficiency manifesting as Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Exp. Hematop. 2022 Mar 9; 62 (1): 52–57. doi: 10.3960/jslrt.21026.

46. Egg D, Rump IC, Mitsui N, et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. J. Allergy Clin. Immunol. 2022 Feb; 149 (2): 736–746. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.039.

47. Verma N, Burns SO, Walker LSK, et al. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. Clin. Exp. Immunol. 2017 Oct; 190 (1): 1–7. doi: 10.1111/cei.12997. PMID: 28600865. PMCID: PMC5588810.

48. Rodina Y, Deripapa E, Shvets O, et al. Rituximab and Abatacept Are Effective in Differential Treatment of Interstitial Lymphocytic Lung Disease in Children With Primary Immunodeficiencies. Front. Immunol. 2021 Sep 9; 12: 704261. doi: 10.3389/fimmu.2021.704261.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-64-73

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-2-64-73>

А.А. Галимова¹, С.С. Вязанкина¹, С.Г. Макарова^{1,2}, А.П. Фисенко^{1,2},
О.А. Ерешко¹, Н.Н. Мурашкин^{1,3,4}

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИИ И РАЗВИТИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

¹ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ,

²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ,

⁴ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия

Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, РФ



Нарушение формирования толерантности к пищевым белкам остается широко распространенным явлением. В обзоре рассмотрены иммунные механизмы и факторы, влияющие на развитие толерантности. Проанализированы возрастные аспекты и предикторы формирования толерантности различных форм пищевой аллергии. Обсуждаются преимущества пассивной и активной тактик ведения детей с персистирующей формой пищевой аллергии.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, белки коровьего молока, толерантность.

Цит.: А.А. Галимова, С.С. Вязанкина, С.Г. Макарова, А.П. Фисенко, О.А. Ерешко, Н.Н. Мурашкин. Естественное течение аллергии и развитие толерантности к белкам коровьего молока. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (2): 64–73.

Контактная информация:

Галимова Альбина Альбертовна – младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, врач-аллерголог НМИЦ здоровья детей
Адрес: Россия, 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
Тел.: (495) 967-14-20 доб. 1603
albina86@yandex.ru
Статья поступила 12.01.22
Принята к печати 28.03.22

Contact Information:

Galimova Albina Albertovna – junior researcher, Department of Preventive Pediatrics, allergist, National Medical Research Center for Children's Health
Address: 2, str. 1, Lomonosovskiy prosp., Moscow, 119296, Russia
Phone: (495) 967-14-20 ext. 1603
albina86@yandex.ru
Received on Jan. 12, 2022
Submitted for publication on Mar. 28, 2022

THE NATURAL COURSE OF ALLERGY AND THE DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO COW'S MILK PROTEINS

¹National Medical Research Center for Children's Health, ²Lomonosov Moscow State University, ³Sechenov First Moscow State Medical University, ⁴FSBI of Additional Professional Education «Central State Medical Academy» with the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Violation of the formation of tolerance to food proteins remains a widespread phenomenon. The review examines immune mechanisms and factors influencing the development of tolerance. The age aspects and predictors of the formation of tolerance of various forms to food allergy are analyzed. The advantages of passive and active management of children with persistent food allergy are discussed.

Keywords: children, food allergy, cow's milk proteins, tolerance.

For citation: A.A. Galimova, S.S. Vyazankina, S.G. Makarova, A.P. Fisenko, O.A. Ereshko, N.N. Murashkin. The natural course of allergy and the development of tolerance to cow's milk proteins. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (2): 64–73.

Пищевая аллергия (ПА) – актуальная проблема для детей первого года жизни и, как правило, выступает дебютом развития другой аллергической патологии [1]. Известно, что у детей с ПА со временем может формироваться толерантность к причинно-значимым аллергенам. Толерантность (лат. *tolerantia*) переводится как «терпимость» – в данном случае иммунной системы к чужеродным непатогенным белкам. Формирование толерантности – это иммунологический феномен, который направлен на «переобучение» иммунной системы не реагировать на привычные белки [1]. При этом для разных белков частота формирования толерантности различна. Так, при аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) и куриного яйца толерантность развивается значительно чаще, чем при аллергии к другим пищевым белкам [1, 2], а наиболее стойкой считается аллергия на арахис, орехи, рыбу и моллюсков [1, 2]. Формирование «вторичной» толерантности позволяет с возрастом расширить рацион питания детей с ПА.

Аллергия на БКМ (АБКМ) – относительно распространенный диагноз у детей первого года жизни [1–4]. В таких случаях требуется полное исключение продуктов, содержащих БКМ, включая все кисломолочные продукты, телятину и говядину, до развития толерантности [1]. Возвращение в рацион ранее исключенных продуктов – одна из сложных проблем ведения детей с данной патологией. Для полного купирования симптомов и формирования толерантности элиминационная диета должна быть достаточно продолжительной. Однако неоправданно длительное исключение продукта может негативно отражаться на физическом развитии ребенка, формировании пищевого поведения, а также ложиться психологическим бременем на ребенка и всю семью [1].

Длительность безмолочной диеты при АБКМ обсуждается индивидуально. Согласно современным рекомендациям [1, 2] ребенок первого

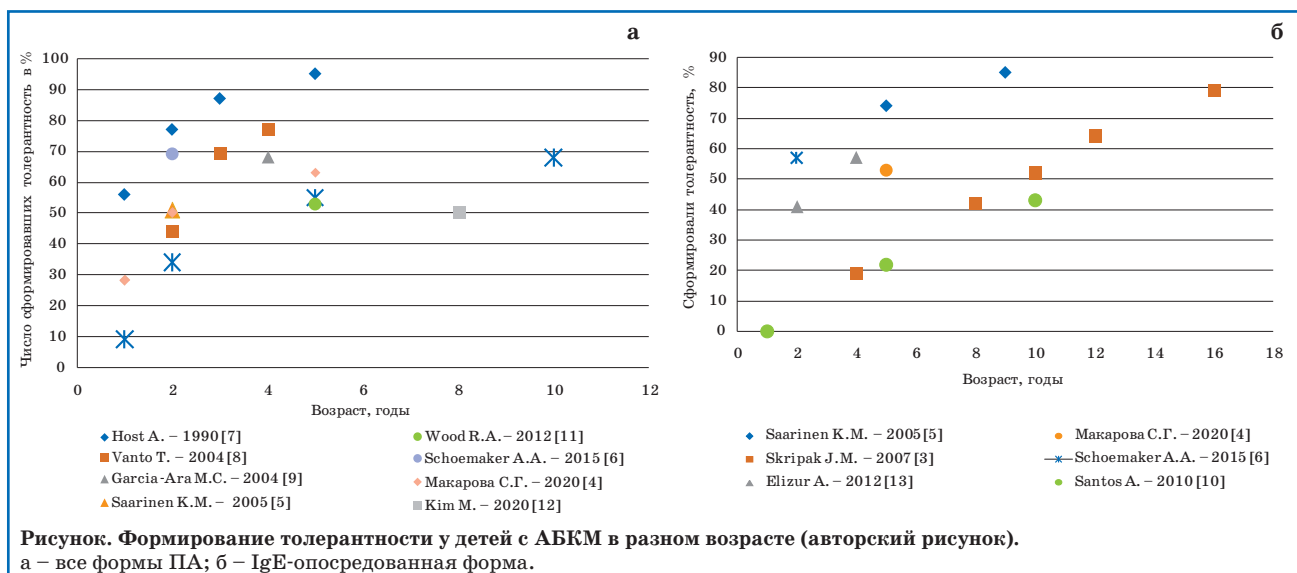
года жизни с подтвержденным диагнозом должен находиться на безмолочной диете не менее 6 мес. или до достижения 12-месячного возраста. Детям с IgE-опосредованной формой ПА вводить исключенный ранее продукт необходимо после оценки уровня специфических IgE в крови, но не ранее чем через 6 мес. от начала элиминационной диеты [1]. Максимальная продолжительность элиминационной диеты у детей с выраженными проявлениями аллергии без повторного обследования не должна превышать 12 мес., но при наличии тяжелых реакций, в том числе анафилактических, может составлять 18 мес. [1].

Возраст формирования естественной толерантности к БКМ

Возраст достижения толерантности к БКМ у детей с разными формами ПА неодинаков (см. рисунок). Проведен анализ опубликованных за 20-летний период работ, в которых оценивался возраст формирования толерантности у детей с разной формой АБКМ. По некоторым данным, пик случаев естественной толерантности (от 40 до 90%) приходится на возрастной период 2–4 года (см. рисунок а). Дети с не-IgE-опосредованной формой АБКМ, диагностированной на первом году жизни, достигают толерантности к 5 годам в 100% случаев [2, 4–6]. При IgE-опосредованной форме АБКМ (см. рисунок б) вероятность такого исхода значительно ниже [2]. В европейском исследовании EuroPrevall [6] было показано, что развитие толерантности у детей с IgE-опосредованной АБКМ проходит медленнее, чем у детей с не-IgE-опосредованной АБКМ (57% и 100% детей в течение года соответственно), а в ряде других исследований – что разрешение IgE-опосредованной АБКМ более чем у 50% детей может занимать 5 лет или более.

Механизмы развития толерантности к БКМ

Считается, что развитие пищевой толерантности модулируется комбинацией дендритных,



регуляторных Т- (Treg) и В- (Breg) клеток, а также микробиома и кишечного барьера [14]. Оральная толерантность – это физиологический ответ на аллергены, поступившие в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [15]. Один из механизмов оральной толерантности включает распознавание пищевых антигенов популяцией дендритных клеток $CD103^+CX3CR1^-$, расположенных по всему кишечнику, в том числе в собственной пластинке как тонкой, так и толстой кишки [14, 16]. После захвата антигена дендритные клетки $CD103^+$ мигрируют в мезентеральные лимфатические узлы, презентируют антигены наивным Т-клеткам [14] и запускают процесс образования Treg-клеток, которые поддерживают индуцирование оральной толерантности. Наиболее хорошо описанными толерогенными Т-клетками являются $FOXP3^+$ Treg-клетки. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что дендритные клетки $CD103^+$ вызывают дифференциацию $FOXP3^+$ Treg-клетки с участием трансформирующего фактора роста β и ретиноевой кислоты, поступающей с пищей [17]. $FOXP3^+$ Treg-клетки экспрессируют CD25 и фактор транскрипции FOXP3 и регулируют иммунные ответы на аллергены с помощью нескольких механизмов. В частности, Treg-клетки подавляют пролиферацию эффекторных Т-клеток через CD25, препятствуя активации последних интерлейкином (IL)-2 [18]. Кроме того, Treg-клетки ингибируют антигенпрезентирующие клетки с помощью ингибирующих костимулов запрограммированным мембранным белком 1 (PD1) и гликопротеином цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4) [19, 20]. И наконец, активные Treg-клетки продуцируют гранзимы А и В, способные вызывать цитоллиз эффекторных Т-клеток [21].

$FOXP3^+$ Treg-клетки играют ключевую роль в индукции и поддержании толерантности к пищевым аллергенам [18]. В экспериментальных исследованиях показано, что у лаборатор-

ных животных с заблокированным FOXP3 развились полиорганные аллергические воспалительные реакции [22]. По данным A. Krogulska и соавт., у детей с IgE-опосредованной формой ПА экспрессия FOXP3 значительно ниже в сравнении с контрольной группой [19]. У детей с ПА после воздействия аллергенов также отмечалось снижение количества Treg-клеток [23, 24]. Мутации в локусе FOXP3 связаны с потерей толерантности и развитием тяжелой ПА у людей [25], а специфическое истощение $FOXP3^+$ клеток снижает оральную толерантность [26]. Имеются данные, что на фоне оральной аллерген-специфической иммунотерапии ПА происходят выраженная активация Treg-клеток, увеличение гипометилирования гена FOXP3 [27] и количества $FOXP3^+$ клеток [28].

Помимо $FOXP3^+$ Treg-клеток, в развитии оральной толерантности участвуют Th3-клетки, которые активируются после попадания пищевого антигена в организм [29]. Так, в модели оральной иммунотерапии при АБКМ фруктоолигосахариды индуцировали Th3-клетки, что влияло на формирование защиты от анафилаксии [30].

Роль Breg-клеток в индукции иммунной толерантности к пищевым аллергенам была изучена в ряде исследований. Показано, что Breg-клетки индуцируют Treg-клетки, а также могут уменьшать аллерген-опосредованное воспаление посредством секреции IL-10 и трансформирующего фактора роста β , тем самым подавляя ответ эффекторных Т-клеток [31]. Кроме того, Breg-клетки могут способствовать развитию иммунной толерантности к аллергенам за счет продукции IgG₄ [31].

Помимо иммунных клеток, важной составляющей в цепочке формирования толерантности является микробиом кишечника, который все чаще рассматривается в качестве основного фактора здоровья и болезней, в том числе и при ПА [32]. Кроме того, было показано, что микробиом связан с оральной толерантностью и способен

индуцировать Treg-клетки, которые подавляют реакции, связанные с Th2 [33, 34].

В исследовании М. Díaz и соавт. отмечено, что формирование толерантности к БКМ у детей на безмолочной диете ассоциировано с особенностями состава кишечной микробиоты (КМБ). Показано, что дети, развившие толерантность, имели большее количество ($17,680 \pm 15,506$) *Bifidobacterium*, чем дети ($0,087 \pm 0,141$), которые ее не сформировали [35].

Кроме того, бактериальные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и биогенные амины, вырабатываемые в кишечнике человека, играют роль в иммунной регуляторной деятельности. КЖК способны повышать регуляторную активность дендритных клеток, что, в свою очередь, приводит к индукции клеток Treg и Т-клеток, которые секретируют IL-10 [17, 36].

Прогноз формирования пищевой толерантности

В нескольких исследованиях изучались различные клинические и лабораторные маркеры, которые могут иметь ценность для прогнозирования развития толерантности или персистенции АБКМ. Возраст начала первых клинических проявлений, их тяжесть, сопутствующие заболевания, наследственность, концентрации специфических IgE (sIgE) и IgG₄, наличие или отсутствие

поливалентной сенсibilизации при диагностике и последующих оценках – одни из наиболее часто изучаемых факторов (см. таблицу).

По данным российского исследования [4], у детей с АБКМ, подтвержденной в возрасте 2–18 мес., предикторами раннего формирования толерантности к БКМ были отсутствие наследственного анамнеза по аллергической патологии, легкие клинические проявления аллергии, грудное вскармливание минимум до 6 мес. Дети с исключительно гастроинтестинальными симптомами аллергии сформировали толерантность к 1-му году жизни в 100% случаев.

К лабораторным маркерам, ответственным за формирование толерантности, можно отнести исходно низкую концентрацию IgE к БКМ и его фракциям, а также снижение (на протяжении 5 лет) исходно высоких значений IgE на один класс и более [3, 4]. К таким же предикторам относят очень высокие (3+) значения концентрации IgG₄ к БКМ до элиминационной диеты или их нарастание (до достижения 5-летнего возраста) до очень высокого уровня. Интересен установленный в этом же исследовании факт персистенции высокой концентрации IgG₄, несмотря на соблюдение элиминационной диеты, при обследовании детей через 6–12 мес. от начала диетической коррекции рациона – как в возрасте 2–18 мес., так и 5 лет [4].

Таблица

Факторы, ассоциированные с формированием толерантности и/или персистенцией АБКМ

Исход	Предикторы	Источники
Раннее формирование толерантности к БКМ	Отсутствие наследственного анамнеза по аллергической патологии	[1, 2, 4]
	Легкие клинические проявления аллергии, например желудочно-кишечные	[1, 2, 4]
	Грудное вскармливание минимум до 6 мес.	[1, 4]
	Не-IgE-опосредованная форма ПА	[1, 2, 4, 6]
	Переносимость термически обработанного молока	[4, 39, 54]
	Высокая пороговая доза при проведении провокационного теста (более 10 мл)	[13]
	Отсутствие или легкие сопутствующие аллергические заболевания	[1, 4, 6]
	Низкий уровень sIgE или снижение исходно высоких значений sIgE на фоне элиминационной диеты	[1, 4, 6]
	Очень высокая (3+) концентрации IgG ₄ или нарастание исходно низких значений IgG ₄ до очень высоких (3+)	[1, 3, 4]
Персистенция АБКМ	Отягощенная наследственность по аллергической патологии	[1, 4, 6]
	Ранний возраст начала заболевания (>1 мес.)	[1]
	Тяжелые клинические проявления, например респираторные	[1, 3, 54]
	IgE-опосредованная форма ПА	[4, 3, 54]
	Низкая пороговая доза при проведении провокационного теста (менее 10 мл)	[13]
	Непереносимость термически обработанного молока	[4, 39, 54]
	Тяжелые сопутствующие аллергические заболевания	[1, 4, 54]
	Высокая концентрация sIgE либо отсутствие динамики или незначительное снижение исходно высокой концентрации sIgE на фоне элиминационной диеты	[1, 4, 6, 54]
	Низкая (1+) концентрация IgG ₄ либо отсутствие динамики или слабое нарастание исходно низких значений IgG ₄	[1, 4]
	Множественная сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам	[1, 4]

Высокая концентрация sIgE-антител в сочетании с клиническими проявлениями выступает диагностическим критерием IgE-опосредованной формы ПА [1], а длительно сохраняющийся уровень специфических IgE – предиктор ее персистирования [3, 5, 37]. Поэтому контроль уровня sIgE используется в качестве критерия для прогноза развития толерантности [1, 38]. Показано, что большинство детей с АБКМ с течением времени начинают переносить молочные продукты, подвергшиеся высокотемпературной обработке [1, 39]. Так, 75% детей с АБКМ в более старшем возрасте могут употреблять кипяченое или термически обработанное другим способом коровье молоко, в том числе в составе выпечки [40].

Способность человека переносить аллерген в термически обработанном виде предопределяется фенотипом аллергии. Именно иммунотип заболевания – самый сильный предиктор развития толерантности [39]. Выделяют такие фенотипы, при которых имеется толерантность к термически обработанным белкам, и такие, при которых толерантности не наблюдается [39, 40].

В одном из исследований [4] проведен анализ частоты формирования толерантности к БКМ у детей через 6–12 мес. безмолочной диеты в зависимости от сочетания исходных иммунологических показателей, который позволил выделить 4 фенотипа заболевания. Наиболее благоприятен низкий уровень IgE (<0,7 кЕ/л) и высокий уровень IgG₄ (3+), при котором формирование толерантности наблюдалось в 97,9% случаев; при сочетании высокого уровня IgE (>0,7 кЕ/л) и высокого IgG₄ (3+) – в 90,1% случаев. Менее благоприятными фенотипами по формированию толерантности стали сочетания низкого уровня IgE (<0,7 кЕ/л) и низкого IgG₄ (0–2+), а также высокого уровня IgE (>0,7 кЕ/л) и низкого IgG₄ (0–2+) – формирование толерантности составило 19,2% и 0% соответственно [4].

При изучении особенностей иммунного ответа у пациентов, которые со временем начинают переносить кипяченое молоко, но сохраняют реакции на сырое, установлено, что для них характерна более высокая концентрация IgG₄ к казеину по сравнению с детьми, реагирующими на все молочные продукты [41]. Последние же имеют высокий уровень sIgE к казеину и другим фракциям молока, а также высокий показатель реактивности базофилов и больший размер папулы при кожном тестировании [40]. Формирование такой переносимости зависит от характера эпитопов антигена, к которым сформированы антитела. Так, в исследовании J.C. Caubet и соавт. отмечено, что в случаях развития толерантности к БКМ IgG₄ обладают высокой связывающей способностью к более широкому спектру эпитопов, чем в случаях персистирующей формы АБКМ [42], для которых, наоборот, характерно образование IgE к широкому спектру эпитопов [42, 43], а также более высокая avidность антител [42]. Поскольку высокая температура в значительной степени разрушает

конформационные эпитопы, дети с IgE к этим эпитопам могут переносить кипяченое молоко, а в случаях, когда IgE связывают неконформационные эпитопы, толерантность к кипяченому молоку не формируется [44].

Также было выявлено, что при развитии толерантности интенсивность связывания как IgE, так и IgG₄ значительно снижалась, что особенно характерно для αs- и β-казеина [42]. Авторы делают вывод, что важным для развития естественной толерантности может оказаться именно это «перекрытие» эпитопов между IgE и IgG₄ [42]. Это согласуется с мнением о том, что прогноз формирования естественной толерантности к БКМ во многом определяется иммунотипом заболевания [39, 40]. В настоящее время общепризнано, что IgG₄ к пищевым белкам не указывает на ПА или непереносимость, а указывает на физиологический ответ иммунной системы после воздействия компонентов пищи [45–47]. В исследовании, проведенном в Италии, было показано, что 58% детей с АБКМ (в возрасте от 6 мес. до 16 лет) переносят зрелый сыр (пармезан), при этом переносимость молочного белка отмечалась у детей без sIgE к бета-лактоглобулину [48]. И наконец, известно, что более низкая концентрация IgG₄ к β-лактоглобулину у детей с АБКМ ассоциирована с более продолжительной элиминационной диетой [47]. Очевидно, что роль IgG₄ в процессах формирования толерантности требует дальнейшего изучения.

На фоне аллерген-специфической иммунотерапии уровень IgG₄ в сыворотке крови может повышаться в 10–100 раз [49], и уже доказано, что их появление связано с развитием иммунной толерантности [50]. Выработка IgG₄ при аллерген-специфической иммунотерапии ассоциирована с так называемой блокирующей функцией, способной предотвращать симптомы гиперчувствительности немедленного типа. Механизмы, блокирующие аллергические проявления, включают все типичные характеристики IgG₄:

- высокое сродство к аллергену в результате процесса созревания, что позволяет эффективно улавливать аллерген;
- способность образовывать биспецифическую конфигурацию (обмен двух полумолекул, состоящих из одной тяжелой и одной легкой цепи), что способствует ингибированию IgE-опосредованной активации базофилов;
- отсутствие связывающего провоспалительного компонента;
- высокое сродство к рецептору FcγRIIb [51];
- ингибирование IgE-зависимой презентации аллергена В-клеткам путем прямой конкуренции со связыванием аллергена с рецептором FcεRII [52].

Вместе эти механизмы приводят к снижению активности IgE⁺ В-клеток памяти, выработки IgE и в конечном итоге к подавлению аллергического воспаления и поддержанию специфической иммунной толерантности к конкретному аллергену.

Результаты провокационных проб также могут быть прогностическим критерием развития толерантности или персистирования ПА. Положительная реакция на небольшой объем коровьего молока (≤ 10 мл) при провокационной пробе может быть предиктором длительного персистирования АБКМ [13]. Кроме того, имеются данные, что 86% детей с положительными провокационными пробами на молоко (25 мл кипяченого молока) не дают реакции на сливочное масло (10 г сливочного масла, что в пересчете на белки соответствует 2,9 мл молока). В этом исследовании предиктивным показателем отрицательного провокационного теста с маслом был уровень специфических IgE к БКМ ниже 17,8 кЕ/л [53]. Для не-IgE-опосредованной АБКМ лабораторных предикторов результатов провокационных проб в настоящее время не выявлено, и оценка развития толерантности проводится только на основании анамнестических данных и результатов диагностического введения продукта (или провокационных проб) [54, 55].

На формирование толерантности может влиять и КМБ. Так, в проспективном наблюдательном исследовании, в которое были включены 226 детей первого года жизни с АБКМ, было проведено изучение КМБ методом секвенирования 16S рРНК (в возрасте детей 3 и 16 мес.) с оценкой уровня специфических IgE к БКМ (в 6 и 12 мес., а затем ежегодно до 8-летнего возраста). К возрасту 8 лет 57% детей сформировали толерантность к БКМ. Для этих детей было характерно высокое содержание в КМБ бактерий родов *Clostridia* и *Firmicutes* на первом году жизни [44].

Гипотеза о возможной модуляции толерантности через влияние на КМБ была проверена в исследовании PRESTO [56]. Доказано, что применение аминокислотной смеси (АКС) с синбиотиками Syneo (*Bifidum Bacterium Breve* M-16V и scFOS/lcFOS) достоверно увеличивало уровень бифидобактерий и снижало количество *Clostridia* группы *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*, что приближало профиль КМБ младенцев с АБКМ к профилю здоровых детей на грудном вскармливании. Одним из результатов, по-видимому, связанных с модуляцией микробиоты, стало снижение частоты госпитализаций, обусловленных инфекционными заболеваниями: 9% против 20% ($p=0,036$) у детей, получавших АКС с синбиотиками Syneo и АКС без синбиотиков соответственно. На фоне применения АКС формирование толерантности к БКМ происходило в ожидаемые сроки: спустя 12 мес. у 49%, а через 24 мес. – у 62% детей. При этом отмечена тенденция ($p>0,05$) к увеличению количества детей, сформировавших толерантность к БКМ в группе получавших АКС, обогащенную синбиотиками Syneo, – 64% против 59% детей, получавших АКС без функциональных ингредиентов, влияющих на КМБ.

Полученные результаты подтверждают более ранние [57, 58]: формирование толерантности в

группе детей, получавших высокогидролизованную смесь, обогащенную синбиотиками, было быстрее, чем в группе получавших аналогичную по составу смесь, но без обогащения (через 12 мес. – 39% против 19%, через 24 мес. – у 68% и 44% соответственно, $p<0,05$). Таким образом, в исследовании PRESTO опровергнуто мнение о возможном удлинении сроков формирования толерантности на фоне применения АКС, а также показаны перспективы стратегии, направленной на формирование толерантности через модуляцию КМБ у детей с АБКМ.

Также было выявлено влияние на прогноз развития толерантности к БКМ полиморфизма *rs324015* гена, ответственного за выработку фактора транскрипции STAT6, участвующего в дифференциации Th2 [11, 59]. В своем исследовании C.D. van Ginkel и соавт. показали, что аллель A *rs324015* был связан с более высокими уровнями sIgE к БКМ, а аллель A *rs1059513* был значимо связан с более тяжелыми симптомами и более высокими дозами активации при выполнении двойной слепой плацебо-контролируемой пробы [59]. Таким образом, подтверждается связь между *rs324015* и более ранним возрастом развития толерантности к БКМ [59].

Провокационные пробы

Введение молочных продуктов детям с АБКМ на этапе формирования толерантности необходимо проводить на основании результатов провокационных проб [60]. Открытые и двойные слепые плацебо-контролируемые провокационные пробы считаются «золотым стандартом» диагностики аллергии или толерантности к БКМ [61]. Объем продукта для открытой провокационной пробы определяется количеством продукта, которое исходно вызывало реакцию. Проведение провокационных проб ряд авторов рекомендуют начинать с меньшей дозы, чем та, которая способствовала развитию реакции [60–62]. Время наблюдения зависит от типа ранее зафиксированной реакции и может составлять от 2 ч при реакциях немедленного типа и до 2 сут. при реакциях замедленного типа. При отрицательной первой провокационной пробе продукт предлагается вводить в рацион в постепенно возрастающих дозах с обязательной фиксацией клинических реакций [60, 62]. При замедленном типе реакции в анамнезе целесообразно ведение пищевого дневника. Важно помнить, что при отсутствии клинических проявлений на однократное введение продукта переносимость молочных продуктов может быть непродолжительной в связи с развитием реакции замедленного типа [62]. У некоторых пациентов может формироваться только частичная переносимость молочных продуктов или их переносимость только после термической обработки [62].

С целью снижения риска развития побочных эффектов на фоне провокационных проб предлагается использовать предиктивные критерии положительной и отрицательной проб

[54, 62, 63]. Так, при IgE-опосредованной форме ПА прогнозировать реакцию на введение продукта, содержащего молочный белок, можно с помощью оценки уровня sIgE к БКМ и/или результатов кожных проб [54, 63]. По данным S.T. Yavuz и соавт., высокая вероятность отрицательной провокационной пробы при АБКМ может быть определена при концентрации sIgE < 2,8 кЕ/л у детей в возрасте до 1 года, < 11,1 кЕ/л – у детей до 2 лет, < 11,7 кЕ/л – у детей до 4 лет, < 13,7 кЕ/л – у детей до 6 лет [54]. Напротив, предикторами положительной провокационной пробы были признаны значения sIgE > 5 кЕ/л у детей в возрасте до 2 лет и > 15 кЕ/л – у детей любого возраста, а также размеры папулы более 6 и 8 мм соответственно [54]. По данным E. Vassilopoulou и соавт. [63] (анализ 116 провокационных проб молочными белками), с высокой вероятностью отрицательной провокационной пробы ассоциировали значения sIgE < 3,9 кЕ/л или размер папулы при кожных пробах < 4 мм. К предикторам положительного результата пробы отнесены концентрация sIgE > 25,4 кЕ/л и/или размер папулы ≥ 7,5 мм. При обнаружении высокой концентрации sIgE и/или папул большого размера провокационную пробу рекомендуется отложить [52, 54, 63]. Напротив, небольшой размер папулы и низкая концентрация sIgE к молоку и его фракциям позволяют спрогнозировать более быстрое развитие пищевой толерантности [54, 60]. Вместе с тем следует отметить, что в настоящее время в рутинной практике провокационные пробы не применяются.

Тактика введения молочных продуктов на этапе расширения рациона

В настоящее время, если ребенок переносит небольшое количество молока, специалисты рекомендуют использовать в питании этого ребенка те дозы, которые не вызывают клинических реакций [64]. Вместе с тем рекомендуется постепенное увеличение количества молочного белка в рационе, начиная с минимально переносимых доз, установленных при провокационной пробе [65].

Для поэтапного введения молочного белка в рацион детей с не-IgE-опосредованной формой аллергии разработана так называемая молочная лестница [66], а для детей раннего возраста – алгоритм поэтапной диетотерапии [67]: на этапе расширения рациона (по окончании периода строгой элиминации БКМ) ребенка сначала переводят с высокогидролизованной смеси на питание гипоаллергенной смесью на основе умеренно гидролизованного молочного белка под контролем переносимости и только затем (после диагностического введения продукта и также под контролем переносимости) – на продукт, содержащий нерасщепленные молочные белки [68]. Поэтапный подход к расширению рациона детей раннего возраста, рекомендованный ближневосточным консенсусом, также включает использование гипоаллергенной смеси на про-

межуточном этапе для перехода от лечебных смесей к нерасщепленным БКМ [67].

В настоящее время полагают, что после 2-летнего возраста у детей, полностью не сформировавших толерантность к БКМ, следует ввести молочные продукты в тех объемах и в тех формах термической обработки, которые ребенок способен переносить, при этом считается, что это будет способствовать формированию толерантности [53]. Однако не исключено, что основную роль в развитии толерантности играет не введение молочных продуктов в питание, а иммунотип пациента, вопрос о котором в последнее время активно дискутируется [39, 40, 47].

Активное формирование толерантности

Элиминация аллергенов – основной подход лечения ПА до тех пор, пока не разовьется клиническая толерантность [1].

Вместе с тем ведутся разработки новых терапевтических методов лечения. Один из них – иммунотерапия пищевыми аллергенами: пероральным, сублингвальным или эпикутантным способами [69]. Дети с IgE-опосредованной формой ПА, не сформировавшие толерантность в раннем возрасте, имеют все шансы не перерасти АБКМ и в старшем возрасте [69]. Для этих пациентов ранняя иммунотерапия пищевыми аллергенами позволит увеличить количество молочных продуктов, которое ребенок может переносить, и снизить риск возникновения потенциально опасных для жизни аллергических реакций [70]. Даже у пациентов, склонных к спонтанному достижению толерантности в первые годы жизни, безопасный и простой в управлении протокол иммунотерапии может помочь добиться более ранней неограниченной диеты, снизит риски развития аллергических реакций, связанных с пищей, и повысит качество жизни семей за счет снятия беспокойства родителей в отношении случайного приема пищи, содержащей аллергены [70].

В 2017 г. выпущено руководство Европейской академии аллергии и клинической иммунологии [69] по иммунотерапии при IgE-опосредованной ПА. В документе представлены научно обоснованные рекомендации по активному ведению IgE-опосредованной ПА с помощью аллерген-специфической иммунотерапии. Иммунотерапия основана на приеме постепенно увеличивающихся доз специфического аллергена для повышения порога реакции как во время терапии, так и после прекращения приема аллергена вплоть до развития устойчивой толерантности к причинно-значимым аллергенам [69].

Наряду с этим рассматривается целесообразность использования протокола пероральной иммунотерапии для детей с АБКМ в ранние сроки жизни [69].

Заключение

Однозначных критериев, устанавливающих сроки формирования толерантности к БКМ и длительности элиминационной диеты, в настоя-

щее время не существует. Однако выделены предикторы формирования персистирующей формы ПА. У детей с ранними гастроинтестинальными симптомами и не-IgE-опосредованной формой АБКМ отмечаются более благоприятное течение болезни и быстрое формирование толерантности к молочным белкам. Дети с более поздней манифестацией, кожной и IgE-опосредованной формой аллергии склонны к длительному течению аллергических заболеваний, и таким детям к возрасту 1 года необходимо провести динамическую оценку уровня специфических IgE. Для более тяжелых случаев АБКМ типичны длительная персистенция болезни и сохранение ее признаков в более старшем возрасте. До недавнего времени считалось, что более 80–90% детей с АБКМ формируют толерантность в первые 3–5 лет жизни. Однако на основании последних полученных данных можно утверждать, что формирование толерантности способно происходить и в более поздние сроки. Тем не менее значение аллергии к молочным белкам в старшем возрасте может недооцениваться. Соответственно, истинная частота формирования толерантности у детей с АБКМ может быть еще ниже, чем представляется в настоящее время.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: Н.Н. Мурашкин – получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: N.N. Murashkin – receipt of research grants from Jansen, Eli Lilly, Novartis pharmaceutical companies. Receipt of scientific consulting fees from Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis-Pharma LLC. The remaining authors have no conflicts of interest to declare.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Galimova A.A.  0000-0002-6701-3872
Vyazankina S.S.  0000-0002-6945-1104
Makarova S.G.  0000-0002-3056-403X
Fisenko A.P.  0000-0001-8586-7946
Ereshko O.A.  0000-0002-1650-652X
Murashkin N.N.  0000-0003-2252-8570

Список литературы

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437.
2. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2013; 24 (2): 114–121. doi: 10.1111/pai.12004.
3. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120 (5): 1172–1177. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023.
4. Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П. др. Маркеры персистирования аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 88–95. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95.
5. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 116 (4): 869–875. doi: 10.1016/j.jaci.2005.06.018.
6. Schoemaker AA, Sprinkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015; 70 (8): 963–972. doi: 10.1111/all.12630.
7. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990; 45 (8): 587–596. doi: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00944.x.
8. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J. Pediatr*. 2004; 144 (2): 218–222. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.063.
9. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, et al. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34 (6): 866–870. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01976.x.
10. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2010; 21 (8): 1127–1134. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x.
11. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 131 (3): 805–812. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.
12. Kim M, Lee JY, Yang HK, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2020; 181 (2): 103–110. doi: 10.1159/000503749.
13. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Pediatr*. 2012; 161 (3): 482–487.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028.
14. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2018; 55 (2): 107–117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5.
15. Satitsuksanoa P, Jansen K, Globińska A, et al. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front. Immunol*. 2018; 9: 2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939.
16. Varol C, Vallon-Eberhard A, Elinav E, et al. Intestinal lamina propria dendritic cell subsets have different origin and functions. *Immunity*. 2009; 31 (3): 502–512. doi: 10.1016/j.immuni.2009.06.025.
17. Bakdash G, Vogelpoel LT, van Capel TM, et al. Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T-cells. *Mucosal Immunol*. 2015; 8 (2): 265–278. doi: 10.1038/mi.2014.64.
18. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J. Clin. Invest*. 2014; 124 (11): 4678–4680. doi: 10.1172/JCI78891.
19. Krogulska A, Polakowska E, Wąsowska-Królakowska K, et al. Decreased FOXP3 mRNA expression in children

- with atopic asthma and IgE-mediated food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 415–421. doi: 10.1016/j.anai.2015.08.015.
20. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med.* 2004; 199 (11): 1567–1575. doi: 10.1084/jem.20032058.
21. Velaga S, Ukena SN, Dringenberg U, et al. Granzyme A Is Required for Regulatory T-Cell Mediated Prevention of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0124927. doi: 10.1371/journal.pone.0124927.
22. Mondoulet L, Dioszeghy V, Busato F, et al. Gata3 hypermethylation and Foxp3 hypomethylation are associated with sustained protection and bystander effect following epicutaneous immunotherapy in peanut-sensitized mice. *Allergy.* 2019; 74 (1): 152–164. doi: 10.1111/all.13479.
23. Dang TD, Allen KJ, J Martino D, et al. Food-allergic infants have impaired regulatory T-cell responses following in vivo allergen exposure. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (1): 35–43. doi: 10.1111/pai.12498.
24. Masthoff LJN, Pasmans SGMA, van Doorn H, et al. Major hazelnut and peanut allergens are potent in basophil activation and cross-react at T-cell level. *Allergy.* 2018; 73 (10): 2080–2082. doi: 10.1111/all.13498.
25. Barzaghi F, Passerini L, Gambineri E, et al. Demethylation analysis of the FOXP3 locus shows quantitative defects of regulatory T cells in IPEX-like syndrome. *J. Autoimmun.* 2012; 38 (1): 49–58. doi: 10.1016/j.jaut.2011.12.009.
26. Palomares O, Rückert B, Jariti T, et al. Induction and maintenance of allergen-specific FOXP3⁺ Treg cells in human tonsils as potential first-line organs of oral tolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2): 510–520. e1-e9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.031.
27. Syed A, Garcia MA, Lyu SC, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 500–510. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1037.
28. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, Cárdena B. Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 6012053. doi: 10.1155/2018/6012053.
29. Tordesillas L, Mondoulet L, Blazquez AB, et al. Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP⁺ regulatory T-cells and prevents food-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (1): 189–201.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.057.
30. Vonk MM, Diks MAP, Wagenaar L, et al. Improved efficacy of oral immunotherapy using non-digestible oligosaccharides in a murine cow's milk allergy model: a potential role for FOXP3⁺ regulatory T cells. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1230. doi: 10.3389/fimmu.2017.01230.
31. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, et al. Role of regulatory B-cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (3): 654–665. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.006.
32. Ho HE, Bunyavanich S. Role of the Microbiome in Food Allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (4): 27. doi: 10.1007/s11882-018-0780-z.
33. Marrs T, Sim K. Demystifying Dysbiosis: Can the Gut Microbiome Promote Oral Tolerance Over IgE-mediated Food Allergy? *Curr. Pediatr. Rev.* 2018; 14 (3): 156–163. doi: 10.2174/1573396314666180507120424.
34. Lee N, Kim WU. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp. Mol. Med.* 2017; 49 (5): e340. doi: 10.1038/emmm.2017.36.
35. Diaz M, Guadamuro L, Espinosa-Martos I, et al. Microbiota and Derived Parameters in Fecal Samples of Infants with Non-IgE Cow's Milk Protein Allergy under a Restricted Diet. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1481. doi: 10.3390/nu10101481.
36. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 57 (1): 83–97. doi: 10.1007/s12016-018-8723-y.
37. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101 (2): 166–173. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60205-0.
38. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG₄ binding to cow's milk epitopes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (6): 1315–1321. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.025.
39. Dang TD, Peters RL, Allen KJ. Debates in allergy medicine: baked egg and milk do not accelerate tolerance to egg and milk. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 2. doi: 10.1186/s40413-015-0090-z.
40. Sackesen C, Suárez-Fariñas M, Silva R, et al. A new Lumindex-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy.* 2019; 74 (2): 327–336. doi: 10.1111/all.13581.
41. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (1): 125–131.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.036.
42. Caubet JC, Lin J, Ahrens B, et al. Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG₄ epitope binding. *Allergy.* 2017; 72 (11): 1677–1685. doi: 10.1111/all.13167.
43. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol. Int.* 2015; 64 (4): 332–343. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.009.
44. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1122–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041.
45. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Specific antibodies to cow's milk proteins in infants: effect of early feeding and diagnosis of cow's milk allergy. *Eur. J. Nutr.* 2010; 49 (8): 501–504. doi: 10.1007/s00394-010-0109-8.
46. Hammond C, Lieberman JA. Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38 (1): 153–163. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.011.
47. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G₄ and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40 (2): 251–256. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03409.x.
48. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e40945. doi: 10.1371/journal.pone.0040945.
49. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015; 8 (1): 17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.
50. Lighaam LC, Rispens T. The Immunobiology of Immunoglobulin G₄. *Semin. Liver Dis.* 2016; 36 (3): 200–215. doi: 10.1055/s-0036-1584322.
51. James LK, Till SJ. Potential Mechanisms for IgG₄ Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (3): 23. doi: 10.1007/s11882-016-0600-2.
52. Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Linhart B, et al. Allergen-Specific Antibodies Regulate Secondary Allergen-Specific Immune Responses. *Front. Immunol.* 2018; 9: 3131. doi: 10.3389/fimmu.2018.03131.
53. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7 (2): 186–189. doi: 10.4168/aaair.2015.7.2.186.
54. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110 (4): 284–289. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.018.
55. Kim EH, Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE-mediated, and tolerance). *Chem. Immunol. Allergy.* 2015; 101: 8–17. doi: 10.1159/000371646.
56. PRESTO study team. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. Published: July 02, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.025>.
57. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J. Pediatr.* 2013; 163: 771–7.e1.
58. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 1906–13.e4.
59. van Ginkel CD, Pettersson ME, Dubois AEJ, Koppelman GH. Association of STAT6 gene variants with food allergy diagnosed by double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy.* 2018; 73 (6): 1337–1341. doi: 10.1111/all.13432.
60. Cox AL, Nowak-Węgrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (12): 74. doi: 10.1007/s11882-018-0825-3.
61. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (6 Suppl.): S365–S383. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.042.

62. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013; 24 (7): 627–632. doi: 10.1111/pai.12131.

63. Vassilopoulou E, Konstantinou G, Kassimos D, et al. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008; 146 (2): 156–161. doi: 10.1159/000113519.

64. Devenney I, Norrman G, Oldaeus G, et al. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (9): 1133–1139. doi: 10.1080/08035250500516672.

65. du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2010; 95 (5): 134–144. doi: 10.1136/adc.2007.118018.

66. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin.*

Transl. Allergy. 2017; 7: 26. doi: 10.1186/s13601-017-0162-y. Erratum in: *Clin. Transl. Allergy.* 2018; 8: 4. doi: 10.1186/s13601-017-0189-0.

67. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. *Nutrients.* 2019; 11 (7): 1444. doi: 10.3390/nu11071444.

68. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Пищевая аллергия. В кн.: *Болезни детского возраста от А до Я. М.: Педиатр*, 2013: 160.

69. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018; 73 (4): 799–815. doi: 10.1111/all.13319.

70. Berti I, Badina L, Cozzi G, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30 (5): 572–574. doi: 10.1111/pai.13057.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-73-77
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-2-73-77>

Н.В. Минаева, Р.И. Исламова, К.В. Плахина

ГРИБКОВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛЛИНОЗОМ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь, РФ



Грибковая сенсibilизация вносит существенный вклад в развитие аллергопатологии. В обзоре литературы на основании отечественных и зарубежных данных представлена общая характеристика плесневых аллергенов. Отражены особенности и проблемы диагностики плесневой аллергии. Рассматривается необходимость аэропаллинологического мониторинга плесневых аллергенов в связи с сочетанным влиянием пыльцы и плесени на развитие клинических проявлений поллиноза.

Ключевые слова: поллиноз, грибковая сенсibilизация, *Alternaria*, *Cladosporium*, споры грибов, аэропаллинологический мониторинг.

Цит.: Н.В. Минаева, Р.И. Исламова, К.В. Плахина. Грибковая сенсibilизация у пациентов с поллинозом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101 (2): 73–77.

N.V. Minaeva, R.I. Islamova, K.V. Plakhina

FUNGAL SENSITIZATION IN PATIENTS WITH HAY FEVER

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Fungal sensitization makes a significant contribution to the development of allergopathology. Literature reviews, based on domestic and foreign literature data, present general characteristics of mold allergens. It reflects features and problems of diagnosis of mold allergy. The necessity of aeropalynological monitoring of mold allergens is considered in connection with the combined influence of pollen and mold on the development of clinical manifestations of hay fever.

Keywords: hay fever, fungal sensitization, *Alternaria*, *Cladosporium*, fungal spores, aeropalynological monitoring.

For citation: N.V. Minaeva, R.I. Islamova, K.V. Plakhina. Fungal sensitization in patients with hay fever. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022; 101 (2): 73–77.

Контактная информация:

Минаева Наталья Витальевна – д.м.н., проф.
каф. педиатрии с курсом поликлинической
педиатрии Пермского государственного
медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера
Адрес: Россия, 614000, г. Пермь,
ул. Петропавловская, 26
Тел.: (342) 217-20-01
docnvm@mail.ru
Статья поступила 11.11.21
Принята к печати 28.03.22

Contact Information:

Minaeva Nataliya Vitalievna – D. Sc. Med., Prof.,
Department of Pediatrics with a course of outpatient
pediatrics, Perm State Medical University named
after academician E.A. Wagner
Address: 26, Petropavlovskaya ul., Perm,
614000, Russia
Phone: (342) 217-20-01
docnvm@mail.ru
Received on Nov. 11, 2021
Submitted for publication on Mar. 28, 2022