**Патогенез алергії до білків коров’ячого молока**

**(ДО ОБГОВОРЕННЯ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ НАСТАНОВ)**

Т.Р. Уманець 1, О.Г. Шадрін 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковський 3, Ю.В. Карпушенко 2, О.М. Ащеулов 2, О.С. Няньковська 3

1 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», Киів, Україна

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

Набута імунологічна толерантність до зовнішніх алергенів є активним механізмомадаптивного імунітету, який опосередкований Т-хелперами I типу. У осіб з атопією схильність до синтезу IgE до білків коров’ячого молока підвищена, гомеостаз змінюється, і тучні клітини можуть стати чутливими в будь-якому місці тіла і викликати тим самим симптоми в одному або кількох органах, які лікар визначає як алергію до коров’ячого молока (АКМ) [[1]](#endnote-1). Базове розуміння основ імунологічних механізмів розвитку АКМ є необхідним для діагностики та лікування.

*Кишковий бар’єр*

Імунна система слизової оболонки шлунково-кишкового тракту повинна адаптуватися і бути в змозі розрізнити патогенні і нешкідливі антигени, реагувати на них відповідним чином, для того, щоб захистити новонародженого від внутрішніх патогенів, бактерій-коменсалів і при цьому встановити толерантність до харчовихалергенів. Це важливе завдання здійснюється клітинами кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (gut-associated lymphoid tissue) - найбільшим органом імунної системи організму [[2]](#endnote-2). Багаточисельні дослідження свідчать про підвищений макромолекулярний транспорт через кишковий бар’єр у дітей з атопією [[3]](#endnote-3),,[[4]](#endnote-4), що, як вважається, виникає внаслідок пошкодження слизової оболонки, індукованого локальною реакцією гіперчутливості до їжі [[5]](#endnote-5). Дослідження кишкової проникності для цукру (лактулоза/манітол) показали, що у дітей з атопією, що знаходяться на грудному вигодовуванні, кишковий бар’єр функціонує краще, ніж у дітей на штучному вигодовуванні з використанням гіпоалергенної суміші [[6]](#endnote-6).

 *Оральна толерантність*

Слизова оболонка дозволяє нутрієнтам транспортуватися через кишечник до системного кровообігу, захищаючи від патогенів шляхом індукції імунної відповіді. Будь-яка регуляція імунної відповіді, що призводить до знешкодженняантигенів, які потрапляють з їжею, називається оральною толерантністю [[7]](#endnote-7). У нормі лімфоцити зрілих лімфатичних вузлів стають гіпореактивними після оральної регуляції цих антигенів [[8]](#endnote-8).

*М*олочні білки, які потрапляють з їжею, розпадаються, і їх конформаційні епітопи знищуються завдяки шлунковій кислоті та кишковим ензимам, в результаті чого імуногенні епітопи розпадаються. На моделях тварин було показано, що порушення процесу травлення може перешкоджати формуванню толерантності до молока і призводити до розвитку гіперчутливості. Коров’ячий сироватковий білок є імуногенним при введенні його мишам за допомогою внутрішньом’язової ін'єкції, але пептичне травлення білка формує імунологічну толерантність [[9]](#endnote-9)

Те, що відбувається зі слизовою оболонкою після дії антигену вивчено недостатньо і залишається спірним. Взагалі, розвиток толерантності до молока розглядається як TH1- відповідь, яка, з одного боку, може попередити шкідливу імунологічну реакцію слизової оболонки, а з другого, - може сприяти негативній реакції в окремих випадках. Процес починається з контакту алергенів зі слизовою оболонкою кишечнику. Тут вони взаємодіють з Т- та В-клітинами слизової безпосередньо, або через антиген-презентуючі клітини (АПК): макрофаги, дендритні клітини, або макрофаги (М – клітини). Т - клітинне розпізнавання антигену рецепторами залучає молекули головного комплексу гістосумісності (клас І та ІІ АПК). Активовані Т та В-клітини лімфоїдних фолікулів мігрують спочатку через лімфатичну систему, а потім, через кровообіг, в органи – мішені, що включають шлунково-кишковий тракт, дихальну систему, шкіру, центральну нервову систему. Цей процес називають «homing» (повернення додому). Якщо толерантність не досягнута, Т- та В-клітини активуються в homing місцях при контакті із специфічними харчовими антигенами та вивільнюють цитокіни, вазоактивні пептиди та антитіла, викликаючи запальну реакцію та клінічні прояви харчової гіперчутливості [[10]](#endnote-10).

В цьому контексті, дендритні клітини відіграють головну роль, розпізнаючи протеїни молока та мігруючи в мезентеріальні лімфатичні вузли, де вони регулюють CD4 Т – клітинну диференціацію. Первинні механізми, завдяки яким толерантність може бути опосередкована, включають знищення алергену, анергію, супресію, «ігнорування» та апоптоз Т-клітин[[11]](#endnote-11). Баланс між толерантністю (супресією) та чутливістю залежить від декількох факторів: 1) генетичний фон, 2) природа та доза антигену, 3) частота вживання, 4) вік при першій антигенній стимуляції, 5) імунологічний стан організму, 6) потрапляння антигену через грудне молоко та ін.

В дослідженні на гризунах доведено, що багаторазове введення харчового алергену в низьких дозах викликає продукцію регуляторних цитокінів (наприклад, TGF-β , IL-10, IL-4), що частково секретуються CD4 + CD25 Т-регуляторними клітинами. Не зважаючи на потужний супресивний вплив оральних аутоантигенів при їх застосуванні в експериментальних моделях аутоімунних хвороб, при клінічних випробуваннях очікуваних позитивних результатів не отримали. Те ж саме можна сказати для АКМ [[12]](#endnote-12).

У осіб з нормальною толерантністю системні та секреторні харчові IgA антитіла взагалі відсутні [[13]](#endnote-13). Однак, IgA слизової оболонки залишаються активними [[14]](#endnote-14). При обстеженні найбільша алергічна чутливість була помічена у пацієнтів із зниженим рівнем IgA [[15]](#endnote-15),,[[16]](#endnote-16),[[17]](#endnote-17). Значення IgM, IgG та підкласів IgG антитіл (наприклад, IgG4) в харчовій алергії менш зрозуміле і залишається спірним. Відомо, що молоко-специфічні IgM і IgG антитіла виробляються після першого або повторного вживання відносно великих доз білків молока як у здорової, так і схильної до алергії людини [[18]](#endnote-18).

Таким чином, відсутність імунної відповіді на антигени молока (оральна толерантність) передбачає видалення або вимикання (анергія) реактивних антиген-специфічних Т-клітин, та продукцію регуляторних Т-клітин, які пригнічують запальну відповідь на доброякісні антигени [[19]](#endnote-19),[[20]](#endnote-20).

*Вроджений імунітет та розвиток толерантності*

Вроджений імунітет спроможний змінювати адаптивну імунну відповідь до харчових протеїнів. В цьому процесі дендритні клітини (ДК) відіграють головну роль[[21]](#endnote-21). До того ж, Toll-like рецептори (TLRs) напряму взаємодіють з клітинами вродженого імунітету. TLRs розпізнають харчові алергени та специфічні бактеріальні поверхневі маркери, так звані патоген-асоційовані молекулярні патерни (РАМР) [[22]](#endnote-22). Проте, точні механізми, за допомогою яких TLR впливає на Treg відповідь, остаточно не вивчені. Регуляторні Т-клітини беруть участь в контролі імунної відповіді на харчові антигени шляхом виробки толерогенних цитокінів, включаючи IL-10, TGF – β 22, [[23]](#endnote-23). Кишкова мікробіота має різноманітний вплив на TLR та імунну відповідь. Кілька видів кишкових біфідобактерій сприяють толерогенності імунної відповіді. Тип гастроінтестинальної мікробіоти новонародженого є визначальним у цьому сенсі. Пробіотичний ефект комплексу олігосахаридів грудного молока стимулює створення біфідогенної флори, яка, в свою чергу, індукує толерантність до їжі. Кілька пробіотичних бактеріальних штамів мають схожі властивості. Наприклад, *Lactobacillus paracasei* інгібують TH1 та TH2 і стимулюють CD4 Т-лімфоцити синтезувати TGF-β і IL-10, тобто індукують толерантність [[24]](#endnote-24). Виявилось, що зниження впливу інфекцій раннього дитинства та нешкідливих мікроорганізмів навколишнього середовища на організм сприяє підвищенню Т-клітинної дисрегуляції та розвитку аутоімунних захворювань [[25]](#endnote-25),[[26]](#endnote-26).

*Дисфункціональна толерантність*

Вважається, що АКМ є результатом порушення розвитку нормальних толерогенних процесів, або їх пізніх розладів. У випадку IgE – асоційованої АКМ дефіцит регулювання і поляризації специфічних ефекторних Т-клітин типу TH2 стимулюють B-клітини до виробітки специфічних IgE [[27]](#endnote-27),[[28]](#endnote-28). Не-IgE – асоційовані реакції можуть виникати через TH1 – опосередковане запалення [[29]](#endnote-29). Дисфункція Т-регуляторних клітин визначена як фактор обох механізмів алергії [[30]](#endnote-30). Індукція толерантності в дітей, які «переростають» АКМ, також асоційована з функцією Т-регуляторних клітин [[31]](#endnote-31),[[32]](#endnote-32). Багато досліджень орієнтовано на управління активністю дендритних клітин спеціалізованими антиген-презентуючими клітинами, важливими в програмуванні імунної відповіді, для стимуляції Treg клітин та/або для зменшення TH1/TH2 дисбалансу, щоб сприяти розвитку толерантності до продуктів.

*Вплив алергену та сенсибілізація*

Зміни в кишечнику після впливу алергену є комплексними. Травлення [[33]](#endnote-33) і приготування продукту [[34]](#endnote-34),[[35]](#endnote-35) змінює алергенність білків великої рогатої худоби незначною мірою. Білки, що не перетравилися та не були оброблені в просвіті кишечнику, контактують з імунною системою слизових оболонок різними шляхами. М-клітини, що розташовані в Пейєрових бляшках, можуть захоплювати частинки антигенів та доставляти їх в субепітеліальні дендритні клітини. Розчинні антигени можуть перетинати епітелій трансклітинним або параклітинним шляхами та зустрічати Т-клітини або макрофаги в lamina propria. Білки, що отримані з їжею та не пройшли протеолізу в кишечнику, можуть потрапити в кишкові епітеліальні клітини. Епітеліальні клітини можуть діяти як непрофесійні антиген-презентуючі клітини і можуть презентувати антиген «проінструктованим» Т –клітинам. Таким чином, харчові алергени (також мікроорганізми, нежиттєздатні частинки антигенів) досягають CD4 та CD8 Т-клітин в Пейєрових бляшках, що викликає активну імунну відповідь[[36]](#endnote-36). Ранній контакт шлунково-кишкового тракту з відносно великими дозами розчинного білка завжди стимулює розвиток толерантності[[37]](#endnote-37). Дані, що отримані на моделі гризунів, припускають, що ефект впливу алергенів молока на організм залежить від багатьох факторів, що включають:

А. Природу та дозу антигену

B. Ефективність травлення

C. Незрілість організму

D. Швидкість абсорбції протеїнів молока

E. Обробку антигену в кишечнику

F. Імуносупресивне середовище Пейєрових бляшок[[38]](#endnote-38)

Всі ці фактори можуть краще індукувати периферичну толерантність до харчових алергенів, ніж системну гіперчутливість. В цьому сенсі, присутність коменсальної флори в кишечнику може знизити продукцію специфічних до молочних сироваткових білків IgE під час первинної імунної відповіді. Крім того, продукція IgE зберігається довше в стерильних мишей. І навпаки, відсутність мікробіоти кишечнику значно збільшує імунну відповідь на молоко у гризунів [[39]](#endnote-39). Це підвищує можливості профілактики та лікування алергії до молока за допомогою маніпулювання гастроінтестінальною флорою.

*Алергія до молока*

 В результаті порушеної толерантності «алергія до молока» об’єктивно позначається як відтворювані симптоми або ознаки, що виникли через контакт з коров’ячим молоком у дозах, що є толерантними для нормальної людини[[40]](#endnote-40). Термін АКМ доцільний, коли наявні специфічні імунологічні механізми. Алергія до молока може бути або антитіло-асоційованою, або клітинно-асоційованою, іноді можуть бути залучені обидва механізми. Якщо в реакції залучений IgE, дотепним є термін «атопічна харчова алергія». Якщо переважно залучені імунологічні механізми інші, ніж IgE – асоційовані, використовують термін «не – IgE асоційована харчова алергія». Всі інші реакції рекомендовано вважати неалергічною харчовою гіперчутливістю [[41]](#endnote-41).

 Посилення імуно-опосередкованої реактивності може відбуватися за одним з 4 основних типів імунологічних реакцій, описаних Gell and Coombs:

a. Тип І (IgE- асоційована гіперчутливість) призводить до негайних симптомів: кропив’янка, ангіоневротичний набряк та/або інші анафілактичні реакції.

b. Тип ІІ (цитотоксичний), де антиген зв’язується з поверхневим клітинами та в присутності антитіл (IgG, IgM або IgA) порушує мембрани, призводячи до клітинної смерті.

c. Тип ІІІ (Артюса) антиген-антитіло-комплемент імунологічні комплекси (IgG, IgM, IgA та IgE – антитіла, потрапляють в маленькі кровоносні судини та гломерули.

d. Тип IV (уповільнений) реакції опосередовані чутливими Т – лімфоцитами.

Тип І реакцій є найбільш вивченим, він часто розглядається як класичні алергічні реакції. Три інших типи загально описані як не – IgE – опосередкована алергія, вони є більш складними для дослідження, тому є менш вивченими. В окремих випадках декілька типів алергічних реакцій можуть бути активовані.

*IgE – асоційована АКМ (Негайна гіперчутливість)*

IgE – опосередкована алергія є найбільш вивченим механізмом і відносно легше діагностується. Симптоми з’являються через декілька хвилин або годин після контакту з алергеном. Тому IgE – опосередковану алергію часто називають «негайною гіперчутливістю» [[42]](#endnote-42). Вона протікає в 2 стадії. Перша, «сенсибілізація», виникає, коли імунна система аберантно запрограмована виробляти IgE – антитіла до молочних білків. Ці антитіла прикріпляються до поверхні опасистих клітин та базофілів, «озброюючи» їх алерген специфічним тригером. Подальший контакт з молочними протеїнами призводить до «активації» шляхом зв’язування клітинно – асоційованих IgE з алергенними епітопами на молочних білках та вивільненню потужних запальних медіаторів.

 IgE – опосередковані гострі напади АКМ можуть уражати декілька органів – мішеней: шкіру (уртикарії, ангіонабряк), респіраторний тракт (риніт/ринорея, астма/свист, ларингонабряк/ стридор), шлунково-кишковий тракт (оральний алергічний синдром, нудота, блювота, біль, метеоризм та діарея) та /або серцево-судинну систему (анафілактичний шок) [[43]](#endnote-43),[[44]](#endnote-44).. Небезпечні для життя анафілактичні реакції на коров’яче молоко можуть статися, але, на щастя, рідко[[45]](#endnote-45). Оскільки реакції на коров’яче молоко можуть виникати вже при контакті зі слизовою оболонкою губ або рота, заходи по скороченню алергенності шляхом покращення перетравлюваності білка в кишечнику навряд чи будуть ефективними у всіх алергиків. Прості діагностичні процедури, такі як прик-тести (skin prick test - SPT), та визначення специфічного сироваткового IgE (методом immuno-CAP) можуть використовуватись для визначення пацієнтів з IgE – опосередкованою АКМ, хоча, будь-який з цих тестів може давати хибно-позитивні результати[[46]](#endnote-46). Дієта та специфічні тести іноді необхідні для підтвердження алергії до молока. Але золотим стандартом діагностики залишається подвійне сліпе плацебо контрольоване тестування. IgE – опосередкована АКМ може виникати у новонародженого при першому постнатальному контакті з їжею[[47]](#endnote-47). Вважається, що біля половини випадків АКМ у маленьких дітей є IgE – опосередкованими реакціями [[48]](#endnote-48) , але це рідше, ніж у дорослих[[49]](#endnote-49),[[50]](#endnote-50). На відміну від дорослих, атопічна АКМ в дитинстві (часто є частиною «алергічного маршу») виявляється в більш, ніж 85% випадків [[51]](#endnote-51),[[52]](#endnote-52).

*Не - IgE – асоційована АКМ (гіперчутливість уповільненого типу)*

Значна частина дітей та більшість дорослих з АКМ не мають циркулюючих молочних протеїнів – специфічних IgE та показують негативний результат при шкірних прик-тестах та визначенні сироваткового IgE [[53]](#endnote-53),[[54]](#endnote-54). Ці не - IgE – опосередковані реакції мають тенденцію протікати з затримкою та появою симптомів від 1 години до декількох днів після вживання молока. Тому вони часто називаються «уповільнена гіперчутливість». Як і у випадку з IgE – опосередкованими реакціями, симптоми можуть бути різноманітними, але найчастіші – гастроінтестінальні та шкірні[[55]](#endnote-55). Гастроінтестінальні симптоми, такі як: нудота, метеоризм, дискомфорт в кишечнику та діарея, імітують багато симптомів лактазної недостатності та можуть призводити до діагностичної помилки. Анафілаксія не характерна для не - IgE – опосередкованих механізмів. IgE та не-IgE – опосередковані реакції не є взаємовиключними, і реакції на молоко можуть включати суміш імунологічних механізмів.

Точні імунологічні механізми не–IgE – опосередкованої АКМ залишаються неясними. Безліч механізмів пропонувалося, в тому числі TH1-опосередковані реакції [[56]](#endnote-56),[[57]](#endnote-57),[[58]](#endnote-58),[[59]](#endnote-59),[[60]](#endnote-60),[[61]](#endnote-61),[[62]](#endnote-62),[[63]](#endnote-63), утворення імунних комплексів, що ведуть до активації системи комплементу [[64]](#endnote-64) [[65]](#endnote-65) або Т-клітин, опасистих клітин, нейронних взаємодій, що викликають функціональні зміни в скороченні гладких м’язів та моторики кишечнику 1,[[66]](#endnote-66),[[67]](#endnote-67). Неповна картина таких механізмів вказує на те, що Т-клітини діють через секрецію цитокінів, таких як: IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 та GM-CSF, активацію еозинофілів, опасистих клітин, базофілів та макрофагів. Макрофаги, активовані алергенами через цитокіни, здатні секретувати, в свою чергу, вазоактивні медіатори (PAF, лейкотриєни) та цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-α), які збільшують клітинне запалення. В процес залучаються епітеліальні клітини, що вивільнюють цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF), хемокіни (RANTES, MCP-3, MCP-4, еотаксин) та інші медіатори (лейкотриєни, PGs, 15-HETE, ендотелін – 1). Цей механізм призводить до хронічного клітинного запалення (у гастроінтестінальній системі, шкірі, на різних рівнях респіраторного тракту) і, врешті, проявляється симптомами АКМ. Коли запальний процес локалізований у шлунково-кишковому тракті, імунне запалення може сприяти підвищеній проникності епітеліальних клітин і, можливо, посилювати вплив на алергенність білків. Це залучає TNF- α та IFN–γ, антагоністів TGF- β та IL-10 для опосередкування оральної толерантності [[68]](#endnote-68). Доведено, що секреція TNF-α відрізняється у дітей з гастроінтестинальними та шкірними проявами АКМ, і використання TNF- α секреції у відповідь на антигени коров’ячого молока було запропоновано в якості прогнозу (предикативного тесту) загострення у дітей з АКМ, що перенесли оральну провокацію [[69]](#endnote-69). До того ж, чутливість TH1 та TH2 лімфоцитів до білків коров’ячого молока була виявлена на системному рівні і проявлялась поза АКМ у вигляді неонатального некротизуючого ентероколіту [[70]](#endnote-70).

 Від невідповідності між отриманими даними, щодо вищого відсотку формування толерантності в дитинстві при не-IgE-опосередкованій АКМ , ніж від IgE-опосередкованої АКМ[[71]](#endnote-71),[[72]](#endnote-72),[[73]](#endnote-73) і переважання не-IgE-опосередкованої АКМ в дорослій популяції49 ; було доведено, що не-IgE-опосередкована АКМ виникає пізніше. За даними одного з досліджень, випадки захворюваності на не-IgE-опосередковану харчову алергію з віком збільшується50. Однак, поява нової популяції з АКМ серед дорослих продемонстрована переконливо. Епідеміологічні дані щодо не-IgE-опосередкованої АКМ у дорослих та дітей залишаються мізерними через трудомісткість подвійних сліпих плацебо контрольованих тестів і залишаються тільки діагностичні тести для підтвердження цієї форми алергії. В багатьох випадках гастроінтестинальна харчова алергія залишається недіагностованою, або визначається як синдром подразненого кишечнику.

*Висновки*

АКМ – імунозалежна реакція гіперчутливості, яка відтворює об'єктивні симптоми, що ініційовані білками коров'ячого молока в дозах, які зазвичай нормально переносяться людиною. АКМ може бути опосередкована будь-яким з 4 основних типів імунологічних реакцій за класифікацією Gell та Coombs, (1964), частіше - гуморально або клітино – асоційованою. Знання та ідентифікація різних патогенетичних варіантів АКМ важливі та мають не тільки наукове, але і прикладне значення для розробки стратегії діагностики та лікування.

Список використаної літератури:

1. Crittenden RG, Bennett LE. Cow’s milk allergy: a complex disorder.*J Am Coll Nutr.* 2005;24(Suppl):582S–591S. [↑](#endnote-ref-1)
2. van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oraltolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother.* 2007;618–20. [↑](#endnote-ref-2)
3. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence forincreased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy ClinImmunol.* 1996;97:985–990. [↑](#endnote-ref-3)
4. Pike MG, Heddle RJ, Boulton P. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1986;86:101–104. [↑](#endnote-ref-4)
5. Strobel S, Brydon WG, Ferguson A. Cellobiose/mannitol sugar permeability test complements biopsy histopathology in clinical investigation of the jejunum. *Gut.* 1984;25:1241–1246. [↑](#endnote-ref-5)
6. Arvola T, Moilanen E, Vuento R, Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic

eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:92–96. [↑](#endnote-ref-6)
7. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Advances in Pediatrics.* 2002;49:299 –316. [↑](#endnote-ref-7)
8. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1344 –1350. [↑](#endnote-ref-8)
9. Michael JG. The role of digestive enzymes in orally induced immunetolerance. *Immunol Invest.* 1989;18:1049 –1054. [↑](#endnote-ref-9)
10. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(Suppl 3):71–76. [↑](#endnote-ref-10)
11. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:3–12. [↑](#endnote-ref-11)
12. Strobel S. Oral tolerance, systemic immunoregulation, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:47–58. [↑](#endnote-ref-12)
13. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:207–213. [↑](#endnote-ref-13)
14. Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv Immunol.* 1987;40:153–245. [↑](#endnote-ref-14)
15. Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatr.* 1992;121:23–27. [↑](#endnote-ref-15)
16. Walker-Smith J. Cow’s milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(Suppl 3):81– 83. [↑](#endnote-ref-16)
17. Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, Karttunen TJ, Maki M. Cow’smilk protein sensitive enteropathy at school age. *J Ped.* 2001;139:797–803. [↑](#endnote-ref-17)
18. Rothberg RM, Farr RS. Anti-bovine serum albumin and antialphalactalbumin in the serum of children and adults. *Pediatrics.* 1965;35:571–578. [↑](#endnote-ref-18)
19. Schmidt-Weber CB, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response.*Allergy.* 2002;57:762–768. [↑](#endnote-ref-19)
20. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4 regulatory T cells in autoimmunityand allergy. *Curr Opinion Immunol.* 2002;14:771–778. [↑](#endnote-ref-20)
21. Duez C, Gosset P, Tonnel AB. Dendritic cells and toll-like receptors inallergy and asthma. *Eur J Dermatol.* 2006;16:12–16. [↑](#endnote-ref-21)
22. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy forcombating the increasing burden of allergic disease: probiotics–a Nutrition,Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI)Research Group report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:31–37. [↑](#endnote-ref-22)
23. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, CrameriR. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterizedby a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and Thelper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199:1567–1575. [↑](#endnote-ref-23)
24. von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acidbacterium of a population of CD4(\_) T cells with low proliferativecapacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:695–701. [↑](#endnote-ref-24)
25. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygienehypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, orboth? *Immunology.* 2004;112:352–363. [↑](#endnote-ref-25)
26. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut.*2005;54:317–320. [↑](#endnote-ref-26)
27. Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA.Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract

display a Th2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:707–713. [↑](#endnote-ref-27)
28. Schade RP, Tiemessen MM, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, vanHoffen E. The cow’s milk protein-specific T cell response in infancy andchildhood. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:725–730. [↑](#endnote-ref-28)
29. Tiemessen MM, van Hoffen E, Knulst AC, van der Zee JA, Knol EF,Taams LS. CD4\_CD25\_ regulatory T cells are not functionally impairedin adult patients with IgE-mediated cows milk allergy. *J Allergy ClinImmunol.* 2002;110:934 –936. [↑](#endnote-ref-29)
30. Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R,Walker-Smith JA, Murch SH. Reduced transforming growth factorbeta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with foodallergy. *Eur J Immunol.* 2003;33:2307–2315. [↑](#endnote-ref-30)
31. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsiveCD4\_CD25\_ regulatory T cells in children who have outgrown cow’smilk allergy. *J Exp Med.* 2004;199:1679 –1688. [↑](#endnote-ref-31)
32. Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA,Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. Cow’s milk-specific T-cell reactivityof children with and without persistent cow’s milk allergy: key role forIL-10. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:932–939. [↑](#endnote-ref-32)
33. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Restelli AR, Biasucci G, Galli CL, Giovannini M. Meat allergy: II: effects of food processing and enzymaticdigestion on the allergenicity of bovine and ovine meats. *J AmColl Nutr.* 1995;14:245–250. [↑](#endnote-ref-33)
34. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Galli CL.Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serumalbumin. *Allergy.* 1998;53:798–802. [↑](#endnote-ref-34)
35. Fiocchi A, Bouygue GR, Sarratud T, Terracciano L, Martelli A, RestaniP, Clinical tolerance of processed foods. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2004;93(Suppl 5):38–46. [↑](#endnote-ref-35)
36. Kelsall BL, Strober W. Host defenses at mucosal surfaces. In: Rich RR,ed. *Clinical Immunology*. St Louis, MO: Mosby; 1996. [↑](#endnote-ref-36)
37. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oraltolerance. *Immunol Today.* 1998;19:173–181. [↑](#endnote-ref-37)
38. Kellermann S-A, McEvoy LM. The Peyer’s patch microenvironmentsuppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *J Immunol.*2001;167:682– 690. [↑](#endnote-ref-38)
39. Hazebrouck S, Przybylski-Nicaise L, Ah-Leung S, Adel-Patient K,Corthier G, Wal JM, Rabot S. Allergic sensitization to bovine betalactoglobulin:comparison between germ-free and conventional BALB/cmice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148:65–72. [↑](#endnote-ref-39)
40. Johansson SG, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy forglobal use: report of the Nomenclature Review Committee of the WorldAllergy Organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832–836. [↑](#endnote-ref-40)
41. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C,Bjorksten B, et al. Controversial aspects of adverse reactions to food.*European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)Reactions to Food Subcommittee. Allergy.* 1999;54:27– 45. [↑](#endnote-ref-41)
42. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed., New York: Mosby;2001. [↑](#endnote-ref-42)
43. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet.* 2002;9334:701–710. [↑](#endnote-ref-43)
44. Hill DJ, Hosking CS, Zhie CY, Leung R, Baratwidjaja K, et al. Thefrequency of food allergy in Australia and Asia. *Environ ToxicolPharmacol.* 1997;4:101–110. [↑](#endnote-ref-44)
45. Eigenmann PA. Anaphylaxis to cow’s milk and beef meat proteins. *AnnAllergy Asthma Immunol.* 2002;89(Suppl 1):61– 64. [↑](#endnote-ref-45)
46. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, TerraccianoL. Accuracy of skin prick tests in IgE-mediated adverse reactions tobovine proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(Suppl 1):26–32. [↑](#endnote-ref-46)
47. van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Immediate food hypersensitivityreactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child*

1983;58:253–256. [↑](#endnote-ref-47)
48. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow’s milk allergy ininfancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:217–225. [↑](#endnote-ref-48)
49. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson MA. Prevalenceof food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasalallergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:183–189. [↑](#endnote-ref-49)
50. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, et al.Prevalence of adverse reactions to food in Germany: a population study.*Allergy.* 2004;59:338 –345. [↑](#endnote-ref-50)
51. Thong BY, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy inchildhood. *Acta Paediatrica.* 2004;93:759 –764. [↑](#endnote-ref-51)
52. Fiocchi A, Terracciano L Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A,Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow’s milkallergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow’s MilkAllergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166–173. [↑](#endnote-ref-52)
53. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity.*Trends Food Sci Technol.* 1999;10:229 –233. [↑](#endnote-ref-53)
54. Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppan¨en R, Lilius EM. Milkhypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:620–624. [↑](#endnote-ref-54)
55. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J AllergyClin Immunol.* 1999;103:981–989. [↑](#endnote-ref-55)
56. Augustin MT, Karttunen TJ, Kokkonen J. TIA1 and mast cell tryptase infood allergy of children: increase of intraepithelial lymphocytes express ing TIA1 associates with allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:11–18. [↑](#endnote-ref-56)
57. Veres G, Helin T, Arato A, Far¨kkila¨ M, Kantele A, Suomalainen H,Savilahti E. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 andmucosal adhesion molecule alpha4beta7 integrin in small intestinal mucosaof adult patients with food allergy. *Clin Immunol.* 2001;99:353–359. [↑](#endnote-ref-57)
58. Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist.*J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl 2):S49 –S52. [↑](#endnote-ref-58)
59. Osterlund P, Smedberg T, Schrod¨er J, Jar¨vinen KM. Expression ofintercellular adhesion molecules on circulating lymphocytes in relationto different manifestations of cow’s milk allergy. *Clin Exp Allergy.*2003;33:1368 –1373. [↑](#endnote-ref-59)
60. Osterlund P, von Willebrand M, Andersson LC, Suomalainen H. T-cellsignal transduction in children with cow’s milk allergy: increased MAPkinase activation in patients with acute symptoms of cow’s milk allergy.*Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:163–168. [↑](#endnote-ref-60)
61. Walker-Smith J. Cow’s milk allergy: a new understanding from immunology.*Annal Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:81– 83. [↑](#endnote-ref-61)
62. Yuan Q, Furuta GT. Insights into milk protein allergy: microenvironmentmatters. *Gastroenterol.* 2003;124:259 –261. [↑](#endnote-ref-62)
63. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen R, Karttunen TJ. Serum granzymesand CD30 are increased in children’s milk protein sensitive enteropathy andceliac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:157–162. [↑](#endnote-ref-63)
64. Matthews TS, Soothill JF. Complement activation after milk feeding inchildren with cow’s milk allergy. *Lancet.* 1970;2:893– 895. [↑](#endnote-ref-64)
65. Lee LA, Burks W. Food allergies: prevalence, molecular characterization,and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:3.1–3.27. [↑](#endnote-ref-65)
66. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.*2009;20:5–11. [↑](#endnote-ref-66)
67. Murch S. Allergy and dismotility-causal or coincidental links? *J PediatrGastroenterol Nutr.* 2005;41:S14 –S16. [↑](#endnote-ref-67)
68. Torrente F, Murch S. Food allergic enteropathy. In Kleinman RE, GouletOJ, Mieli Vergani G, Sanderson I, Sherman P, Shneider BL, edsWalker’s pediatric gastrointestinal disease. Hamilton: BC Decker Inc;2008:329 –337. [↑](#endnote-ref-68)
69. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. Thetime-course of milk antigen–induced TNF-\_ secretion differs accordingto the clinical symptoms in children with cow’s ilk allergy. *J AllergyClin Immunol.* 1999;104:863– 869. [↑](#endnote-ref-69)
70. Chuang SL, Hayes PJ, Ogundipe, Haddad M, MacDonald TT, Fell JM.Cow’s milk protein-specific T-helper type I/II cytokine responses in infantswith necrotizing enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:45–52. [↑](#endnote-ref-70)
71. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course andprognosis of cow’s milk allergy are dependent on milk-specific IgE

status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:869–875. [↑](#endnote-ref-71)
72. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics.* 2003;111:1631–1637. [↑](#endnote-ref-72)
73. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, KorpelaR, Koskinen P. Prediction of the development of tolerance to milk inchildren with cow’s milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144:218–222. [↑](#endnote-ref-73)