**УДК: 616-022.9-053.2-092:612.017.1:613.287.5**

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РУКОВОДСТВА ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЕЙ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ**

**ЧАСТЬ ІІ - ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Т.Р. Уманец 1, О.Г. Шадрин 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковский 3, Ю.В. Карпушенко 2, А.М. Ащеулов 2, Е.С. Няньковская 3

1 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», Киев, Украина

2 Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

3 Львовский национальный медицинский университет, Львов, Украина

**Резюме**

В статье представлены пятый и шестой разделы руководства Всемирной Организации Аллергологов DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), что стало прототипом для создания отечественного Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе ассоциаций Аллергологов, Детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МОЗ Украины.

**Ключевые слова:** аллергия, коровье молоко, патогенез, клинические проявления.

**THE MAIN PROVISIONS OF THE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH THE COW’S MILK ALLERGY**

**PART 2 - PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION**

T.R. Umanets 1, O.G. Shadrin 1, V.A. Klymenko 2, S.L. Nyankovskyy 3, Y.V. Karpushenko 2, O.M. Ashcheulov 2, O.S. Nyankovskа 3

1 SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine

2 Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

3 Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Summary**

The article presents the 5th and the 6th sections of the World Allergy Organization guidelines DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), which was the prototype for the creation of national guidelines for the management of patients with the cow milk allergy. Guidelines developed by the panel on the initiative of Ukrainian Allergy Organization, Ukrainian Organization of children gastroenterologists and nutritionists, Ukrainian Organization of immunologists, allergists and imunoreabilitologists and supported by the Ministry of Health of Ukraine.

**Keywords:** allergy, cow's milk, pathogenesis, clinica.

**УДК: 616-022.9-053.2-092:612.017.1:613.287.5**

**ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВ ПО ВЕДЕННЮ ХВОРИХ З АЛЕРГІЄЮ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

**ЧАСТИНА ІІ – ПАТОГЕНЕЗ ТА КЛІНІКА АЛЕРГІЇ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

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

**Резюме**

В статі представлено 5 та 6 розділи керівництва Всесвітньої Організації Алергологів DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy), що стало прототипом для створення вітчизняних Настанов по веденню хворих з алергією до коров’ячого молока. Настанови розроблені робочою групою за ініціативою асоціацій Алергологів, Дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.

**Ключові слова:** алергія, коров’яче молоко, патогенез, клініка

**Розділ 5. Імунологічні механізми алергії до коров’ячого молока**

*Вступ*

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, зазвичай нормально переносимими людиною.

АКМ може бути гуморально або клітино – асоційованою; іноді обидва механізми залучені. АКМ також може бути опосередкована будь-яким з 4 основних типів імунологічних реакцій за класифікацією Gell та Coombs, (1964). Перший тип реакцій являє собою класичні алергічні реакції негайного типу. Три інші типи узагальнено характеризуються як не-IgE-опосередкована алергія, і вони є менш вивченими.

Супресія імунних реакцій до нешкідливих харчових антигенів називається оральною толерантністю. В організмі молочний білок зазвичай розпадається під дією шлункової кислоти та травних ферментів. Точні механізми, що беруть участь в розвитку толерантності, залишаються неясними. Основні імунологічні реакції на антиген включають: знищення алергену, анергію, супресію, "ігнорування" та апоптоз Т-клітин. Баланс між толерантністю (супресією) і сенсибілізацією залежить від декількох факторів, що включають: 1) спадковість, 2) характер та дозу антигену, 3) кратність введення, 4) вік при першому впливі антигену, 5) імунологічний статус організму, 6) передачу антигену через грудне молоко.

Розвиток переносимості молока (толерантності) розглядається як імунна відповідь Т-хелперів першого типу. Після контакту слизової оболонки кишечнику з антигенами коров'ячого молока антиген-презентуючи клітини взаємодіють з субепітеліальними T- та В-лімфоцитами. Розпізнавання антигенів рецепторами Т-клітин (TCR - T cell receptor) включає взаємодію з молекулами головного комплексу гістосумісності (MHC - major histocompatibility complex). Активовані Т- та В-клітини лімфоїдних фолікулів мігрують через лімфатичну систему в органи-мішені, що включають шлунково-кишковий тракт, дихальну систему або шкіру. Якщо толерантність не досягається, Т- та B - клітини активуються та призводять до запальної реакції в органі-мішені, в результаті чого виникають клінічні прояви АКМ.

Вроджена імунна система має здатність модулювати адаптивні імунні реакції на білки їжі. У цьому процесі дендритні клітини та Toll-like рецептори (TLR) відіграють основну роль. TLR можуть розпізнавати певні патоген-асоційовані молекулярні патерни (РAMР). Доказано, що кишкова мікробіота має різноманітний вплив на TLRs і регуляторні Т-клітинні відповіді.

Механізми, за допомогою яких TLRs впливають на Treg відповіді не повністю вивчені. Treg стимулюють розвиток толерантності до антигенів молока через продукцію толерогенних цитокінів, включаючи інтерлейкін (IL)-10 і трансформуючий фактор зросту-бета (transforming growth factor beta - TGF-β ). Вважається, що АКМ виникає в результаті неспроможності створити нормальний толерогенний процес, або в результаті його пізньої поломки. У разі IgE-опосередкованої АКМ, активація специфічних до молока Т-хелперів 2 типу призводить до синтезу специфічних IgE. IgE-незалежні реакції можуть бути результатом TH1- опосередкованого запалення. Зниження Treg діяльності визначено як фактор обох алергічних механізмів. Розвиток толерантності в дітей з АКМ в анамнезі пов'язаний з регулюванням Treg відповіді.

Після потрапляння алергену в кишечник відбуваються його складні зміни, оскільки травлення (а також приготування їжі) змінюють алергенність білків. Інтактні «алергічні» епітопи на білках їжі взаємодіють з імунною системою слизової оболонки. Білки їжі, що уникли протеолізу, можуть бути видалені епітеліальними клітинами кишечнику. Вважається, що у ранньому віці розвитку толерантності сприяють відносно великі дози розчинного білку. Фактори, які модулюють ризик сенсибілізації, включають: 1) природу і дозу антигену, 2) ефективність перетравлювання білків, 3) незрілість організму, 4) швидкість всмоктування білків молока, 5) обробку антигену в кишечнику, 6) імуносупресивну дію у Пейєрових бляшках. Тип кишкової мікробіоти також може змінювати ризик сенсибілізації у маленьких дітей.

**РОЗДІЛ 6. Анамнез хвороби та симптоми алергії до коров’ячого молока**

***Введення***

Оскільки внаслідок споживання молока можливий широкий спектр побічних реакцій, вкрай важливо для постановки діагнозу з’ясувати анамнез хвороби. Несприятливі реакції на коров’яче молоко можуть бути класифіковані на основі імунологічних і неімунологічних механізмів, які можуть викликати подібні клінічні симптоми. Імунологічні реакції включають IgE – залежні та IgE – незалежні механізми.

Існують також стани, такі як синдром подразненого кишечнику або запальні хвороби кишечнику, при яких деякі симптоми можуть бути підозрілими на АКМ, але без видимого послідовного зв’язку. Це важливо для диференціювання цих станів, оскільки анамнез не завжди може вказувати на зв'язок симптомів із вживанням їжі. Зокрема, пацієнти з психічними розладами можуть приписувати несприятливі реакції вживанню молока. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про те, що АКМ не є частою у дорослих, що поширеною є непереносимість коров’ячого молока, і тому алергія на коров’яче молоко не може бути причиною їх скарг.

***Алергічні реакції негайного типу***

Пацієнти з АКМ можуть реагувати появою еритеми, ангіонабряку, кропив’янки, або блювоти протягом декількох хвилин після вживання навіть незначної кількості молока [[74]](#endnote-74),[[75]](#endnote-75),[[76]](#endnote-76). У деяких дітей може розвиватися кропив’янка незабаром після контакту [[77]](#endnote-77),[[78]](#endnote-78) або приступ бронхоспазму після вдихання парів молока, що кипить [[79]](#endnote-79). Як правило, наявна IgE – сенсибілізація (при цьому будуть позитивні шкірні прик-тести або алерген-специфічні IgE антитіла до коров’ячого молока). Діти з АКМ часто мають алергію до інших харчових алергенів, зокрема до яйця та арахісу, або до продуктів, що їх містять.

Різноманітність розладів, пов’язаних з IgE – залежними реакціями до білку коров’ячого молока: [[80]](#endnote-80)

І.Системні IgE – залежні реакції (анафілаксія)

А. з негайним початком

В. з пізнім початком

ІІ. IgE – залежні гастроінтестінальні реакції

А. Оральний алергічний синдром

В. Негайна гастроінтестинальна алергія

ІІІ. IgE – залежні респіраторні реакції

А. Астма та риніт внаслідок вживання молока

В. Астма та риніт внаслідок вдихання молока (в т.ч. професійна астма)

ІV. IgE – залежні шкірні реакції

А. Реакції негайного типу

Гостра кропив’янка або ангіонабряк

Контактна кропив’янка

В. Реакції з уповільненим початком

Атопічний дерматит

*І. Анафілаксія*

Найбільш тяжким проявом негайної АКМ є анафілаксія. В теперішній час вона визначається як «тяжка системна або тяжка генералізована алергічна реакція» [[81]](#endnote-81), потенційно небезпечний для життя стан. Діагностичні критерії включають: раптовий початок за участю шкіри та/або слизових оболонок, з щонайменш одним респіраторним симптомом, таким як: диспное, бронхоспазм, стридор, зниження пікової швидкості видиху, гіпоксемія, зниження артеріального тиску, симптоми дисфункції органів, гіпотонія, синкопи, гастроінтестінальні симптоми (кольки, блювота) та шок[[82]](#endnote-82). Це відбувається майже негайно (від декілька хвилин до 2 годин) після вживання молочних продуктів, і клініка схожа з анафілаксією, що викликана іншими харчовими продуктами[[83]](#endnote-83).

Анафілактична реакція включає наступні симптоми:

a. Шкірні симптоми, від локального почервоніння до генералізованої кропив’янки, включаючи долонно-підошвений, периоральний та периорбітальний свербіж [[84]](#endnote-84), [[85]](#endnote-85), [[86]](#endnote-86).

b. Респіраторні симптоми, від назальних до астматичних [[87]](#endnote-87), описані у біля 79 % випадків [[88]](#endnote-88) та пов’язані з летальністю [[89]](#endnote-89).

c. Гастроінтестинальні симптоми, що включають оральний алергічний синдром, нудоту, абдомінальний біль, блювоту або діарею. Було виявлено, що ці симптоми можуть передувати розвитку тяжкої форми анафілаксії [[90]](#endnote-90).

d. Серцево-судинні симптоми відмічаються у 17 %-21 % випадків харчових анафілактичних реакцій 9, 10, 14. Знижений артеріальний тиск призводить до судинного колапсу, синкопу або втраті свідомості 8.

е. Неврологічні симптоми включають тремор, психічні розлади, синкопи та судоми.

Анафілаксія також може бути двофазовою та мати відстрочений початок [[91]](#endnote-91) [[92]](#endnote-92). Розрізняють залежну від харчування форму анафілаксії, що індукована фізичними вправами [[93]](#endnote-93), [[94]](#endnote-94). Вона може бути у дітей з попередньою алергією на молоко або після сформованої толерантності [[95]](#endnote-95), або після оральної десенсибілізації [[96]](#endnote-96).

Дані літератури щодо розповсюдженості анафілаксії на молоко різняться в різних дослідженнях від 10,9% серед дітей з тяжкою формою анафілаксії, що потребують введення більше, ніж однієї дози епінефрину [[97]](#endnote-97), до 11 % [[98]](#endnote-98), 14 % [[99]](#endnote-99), 22 % 14 та 28 %9 епізодів анафілаксії в дитячій популяції. В Англії вживання молока виявилось причиною 4 випадків фатальної анафілаксії за строк більше 10 років [[100]](#endnote-100). Молоко є одним з найголовніших продуктів, що потребує використання епінефрину [[101]](#endnote-101). Коров’яче молоко досі є продуктом, що має маркування із застереженням як в Європі, так і в Америці. [[102]](#endnote-102) Неодноразово повідомлялося про можливість анафілаксії після вживання молока в якості інгредієнта для фармацевтичних препаратів, таких як препарати заліза[[103]](#endnote-103) та пробіотики, що можуть містити коров’яче молоко [[104]](#endnote-104), [[105]](#endnote-105). Аналогічно щодо козячого та овечого молока, які також можуть викликати анафілактичні реакції [[106]](#endnote-106), [[107]](#endnote-107).

*ІІ. Гастроінтестинальні реакції*

*Оральний алергічний синдром*

Оральний алергічний синдром краще описаний у дорослих, ніж у дітей, переважно після споживання свіжих фруктів або овочів. У дітей набряк губ – найбільш вивчений симптом орального алергічного синдрому [[108]](#endnote-108).

*Гастроінтестинальна алергія негайного типу*

Блювота після споживання молока описана у дітей з АКМ, окремо, або як частина анафілактичної реакції. Діарея зазвичай є уповільненим симптомом, але також може бути і негайного типу. Ізольовані IgE-залежні гастроінтестінальні симптоми рідко виникають в перші місяці життя та після 12 місяців [[109]](#endnote-109). Описано кров’янистий стул у новонароджених після годування сумішшю протягом перших 24 годин - IgE-залежна реакція до БКМ [[110]](#endnote-110), [[111]](#endnote-111), [[112]](#endnote-112). Описані 3 випадки IgE-незалежної АКМ у новонароджених на штучному вигодовуванні впродовж першого дня життя [[113]](#endnote-113). Ці симптоми з’являються дуже рано в дитинстві і викликані внутрішньоутробною сенсибілізацією.

*АКМ у дітей з синдромом короткої кишки*

Враховуючи часте проведення кишкової резекції у дітей раннього віку або новонароджених з вродженими або набутими вадами кишківника, при парентеральному харчуванні через центральні венозні катетери, за даними одного дослідження, більше, ніж у 50% хворих виявили АКМ [[114]](#endnote-114).

*ІІІ. IgE-залежні респіраторні реакції*

*Астма та риніт внаслідок вживання коров’ячого молока*

Респіраторні симптоми рідко бувають ізольованими [[115]](#endnote-115), але мають особливе значення для дітей з АКМ, оскільки вони пов’язані з тяжкими клінічними проявами [[116]](#endnote-116). Доведено, що астма погіршує прогноз у дітей з анафілаксією, астма при АКМ має особливо тяжкий перебіг [[117]](#endnote-117). При введенні харчового алергену, риніт виникає приблизно в 70 %, а астма – до 8 % [[118]](#endnote-118), [[119]](#endnote-119), [[120]](#endnote-120), [[121]](#endnote-121). У дітей з АКМ згодом можливий розвиток респіраторної алергії [[122]](#endnote-122).

*Астма та риніт, викликані вдиханням протеїнів молока*

Зафіксовані випадки професійної астми через вдихання білків молока є рідкісними. Це можна побачити у медичних працівників через прихований контакт з казеїном, який міститься в комерційних дерматологічних порошках, широко використовується в лікуванні пацієнтів похилого віку  [[123]](#endnote-123). У дітей вдихання парів молока, яке кипить асоційоване з тяжкими респіраторними реакціями [[124]](#endnote-124), [[125]](#endnote-125).

Зазвичай лактоза, що представлена в фармацевтичних продуктах, не викликає клінічних проблем, тому що в лікарських засобах використовується високо очищена лактоза[[126]](#endnote-126). Тем не менш, навіть мінімальна кількість лактози, що міститься в сухому порошку інгалятора і залишкова кількість молочного білка, не виключає виникнення подібних реакцій. Описано випадок життєнебезпечної анафілаксії, викликаної молочним білком, що вдихався за допомогою інгалятора [[127]](#endnote-127).

*IV. IgE-залежні шкірні реакції*

*Гостра кропив’янка або ангіонабряк*

Більшість анафілактичних реакцій до БКМ включають кропив’янку. Однак, кропив’янка може виникати внаслідок різних шляхів проникнення молока: вдихання [[128]](#endnote-128) або випадкового контакту зі шкірою [[129]](#endnote-129), іноді з тяжкими наслідками. Ін’єкціяліків, які містять молоко описана як тригер потужної шкірної відповіді у пацієнтів з тяжким перебігом АКМ [[130]](#endnote-130).

*Контактна кропив’янка*

Реакція шкіри внаслідок контакту з молоком може бути від подразнення до алергічного контактного дерматиту. Вживання молока сенсибілізованою людиною може спровокувати генералізований екзематозний висип – так званий системний контактний дерматит. Інші контактні реакції до їжі включають контактну кропив’янку, що часто виникає у пацієнтів з атопічним дерматитом[[131]](#endnote-131).

*V. Різні реакції*

Деякі харчові алергени та, зокрема, БКМ, гіпотетично приймали участь в розвитку епілепсії [[132]](#endnote-132). Багато випадків сенсибілізації до БКМ серед дітей – епілептиків [[133]](#endnote-133), але алергія бути підтверджена провокаційною пробою. Інший симптом, асоційований з IgE-залежною АКМ, - транзиторна гіпогаммаглобулінемія немовлят, що характеризується зниженням рівня IgG та IgA – антитіл зі збереженою функціональною активністю[[134]](#endnote-134). Діти з первинними імунодефіцитами, такими як гіпер - IgE- синдром, можуть також бути представлені АКМ в контексті цих станів[[135]](#endnote-135),[[136]](#endnote-136) .

*Реакції уповільненого типу*

Доведено, що багато дітей та більшість дорослих з АКМ уповільненого типу не мають циркулюючих специфічних IgE-антитіл до молока, мають негативні результати прик-тестів та аналізів сироваткових молоко-специфічних IgE- антитіл [[137]](#endnote-137), ,[[138]](#endnote-138). Типовим для цих випадків є розвиток симптомів від годин до декількох днів після вживання молока. Як і IgE- залежні реакції, діапазон симптомів великий, але найчастіше зустрічаються гастроінтестінальні або дерматологічні прояви.

*Різноманітність розладів, пов’язаних зі змішаними та - IgE – незалежними реакціями до білку коров’ячого молока*

І.Атопічний дерматит

1. Реакції негайного типу
2. Реакції уповільненого типу

ІІ. IgE – незалежні гастроінтестінальні реакції

1. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)
2. Крико-фарингеальний спазм
3. Пілоростеноз
4. Алергічний еозинофільний езофагіт
5. Індукована білками коров’ячого молока ентеропатія
6. Закреп
7. Кольки
8. Індукований харчовими протеїнами гастроентерит та проктоколіт

ІІІ. IgE – незалежні респіраторні реакції

Синдром Хейнера

*1.Атопічний дерматит (АД)*

Атопічний дерматит (атопічна екзема) – це хронічна, рецидивуюча запальна хвороба шкіри, що супроводжується свербіжем, зазвичай асоційована з алергічною сенсибілізацією. Мінімум одна третина дітей раннього віку з середньо-тяжким та тяжким перебігом АД страждають на харчову алергію, що може безпосередньо впливати на перебіг АД. Частота АКМ у дітей з АД різниться в залежності від місця, де оцінюється [[139]](#endnote-139). У третини алергологічних клінік харчову алергію діагностовано у 33% дітей з середньо-тяжкою – тяжкої формою АД згідно подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту [[140]](#endnote-140). Коров’яче молоко було третім найбільш важливим харчовим алергеном в Американських [[141]](#endnote-141) і другим - в Швейцарських [[142]](#endnote-142) педіатричних дерматологічних клініках серед дітей з АД. БКМ – індукований АД може виникати навіть у дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла [[143]](#endnote-143). Серед дітей з екземою, чим менше вік маніфестації, тим тяжче перебіг захворювання, також більша частота високого рівня специфічних IgE до БКМ[[144]](#endnote-144). В двох дослідженнях частота харчової алергії показала кореляцію з тяжкими ураженнями шкіри (33% пацієнтів з середньо-тяжким перебігом АД та 93% пацієнтів з тяжким АД також мали харчову алергію) [[145]](#endnote-145),,[[146]](#endnote-146). Огляд 14 інтервенційних досліджень свідчить про те, що обстеження пацієнтів та ідентифікація чинно значимої їжі на основі подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту, призведе до поліпшення визначення захворюваності на АД. Дієтичне лікування, основане на відповідних алергологічних тестах, особливо ефективне у дітей молодше 2 років [[147]](#endnote-147). Однак, всупереч широко розповсюдженій думці, відповідне обмеження в дієті не вилікує хворобу, але поліпшить стан шкіри. В багатьох спостереженнях гастроентерологів локалізовані форми АД - умбілікальна та периумбілікальна еритема («червоний пупок») були асоційовані з непереносимістю молока[[148]](#endnote-148).

*II. Гастроінтестинальний синдром*

Діти з АКМ можуть мати блювоту, хронічну діарею, мальабсорбцію та порушення фізичного розвитку. В доповнення до добре відомих IgE – залежних реакцій негайного типу, велика різноманітність відстрочених проявів, таких як гастроезофагельний рефлюкс, кольки, ентеропатія та закріп, все частіше розглядаються як частина клінічного спектру алергії до молока [[149]](#endnote-149). Більшість цих синдромів є IgE – незалежні і мають інші імунологічні механізми. В кишківнику клінічні прояви АКМ змінюються, починаючи з неонатального віку [[150]](#endnote-150). У відповідь на вживання коров’ячого молока у запальний процес може залучатися увесь шлунково-кишковий тракт. В дослідженнях гастроезофагеального рефлюксу, у частини пацієнтів з діагностованою харчовою алергією були доведені запальні зміни шлунка та дванадцятипалої кишки [[151]](#endnote-151).

*Гастро-езофагельна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)*

ГЕРХ є типовим проявом IgE-незалежної алергічної реакції. [[152]](#endnote-152),[[153]](#endnote-153),[[154]](#endnote-154)

Серед дітей грудного віку, що направлені до гастроентеролога з ГЕРХ, 40 % мали алергію до БКМ, та цей відсоток підвищувався до 56 % у тяжких випадках. [[155]](#endnote-155) При біопсії кишківника виявляється часткова атрофія війок. [[156]](#endnote-156)

*Крико-фарингеальний спазм*

Описано асинхронне скорочення фарингальних м’язів та/або верхнього езофагеального сфінктеру, що було асоційовано з алергією до БКМ у дітей грудного віку. [[157]](#endnote-157)

*Пілоростеноз*

Дискутується участь АКМ в патогенезі стенозу пілоричного відділу шлунку. Morinville V, 2004 описано клінічний випадок – у хлопчика віком 7 тижнів з алергією до БКМ виявлено гіперплазію препілоричного відділу, що обумовило повну обструкцію виходу з шлунку. [[158]](#endnote-158)

*Алергічний еозинофільний езофагіт (АЕЕ)*

АЕЕ характеризується складнощами при вигодовуванні, утрудненням ковтання, відмовою від їжі, постпрандіальною блювотою, недостатнім збільшенням ваги, діареєю, поганою відповіддю на стандартну антирефлюксну терапію. [[159]](#endnote-159) У важких випадках спостерігається залізодефіцитна анемія та набряки – симптом гіпопротеінемії внаслідок ентеропатії з втратою білку. [[160]](#endnote-160)

Діагноз підтверджується виявленням еозинофілів (більше 15) в біоптатах слизової оболонки верхнього та нижнього відділів стравоходу [[161]](#endnote-161),[[162]](#endnote-162),[[163]](#endnote-163),[[164]](#endnote-164). Для дітей раннього віку з АЕЕ притаманна полівалентна харчова сенсибілізація, у більш старших дітей та дорослих має значення також сенсибілізація до аероалергенів [[165]](#endnote-165),[[166]](#endnote-166),[[167]](#endnote-167).

*Індукований харчовими протеїнами ентероколітичний синдром (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) з*устрічається рідко. Клінічно характеризується багаторазовим блюванням, гіпотонією, блідістю, іноді – діареєю через 1-3 години після вживання коров’ячого молока. [[168]](#endnote-168) Не зважаючи на досить швидку реакцію після вживання алергену, в патогенезі синдрому мають значення IgE-незалежні реакції. Прогресуюча дегідратація може приводити до розвитку шоку у 20 % хворих. Також характерні гіпоальбумінемія [[169]](#endnote-169) та затримка фізичного розвитку. Окрім коров’ячого молока причиною індукованого харчовими протеїнами ентероколітичного синдрому можуть бути соєві суміші (у 50 % хворих – сполучені реакції на БКМ та сою), мають значення також протеїни блюд прикорму. Не описано випадків синдрому у дітей на виключно грудному вигодовуванні. Ремісія трапляється протягом перших 3 років життя.

Окремо відрізняють *індуковану БКМ ентеропатію.*

Починається у віці від 1 доби до 1 року. Може бути у дітей на грудному вигодовуванні при недотриманні дієти матір’ю.

Характеризується діареєю з меленою, блювотою, затримкою фізичного розвитку, вторинною лактазною недостатністю, перианальними екскоріаціями внаслідок подразнення кислою реакцією фекалій, іноді – гіпопротеінемією та анемією, у дітей раннього віку – ацидозом [[170]](#endnote-170),[[171]](#endnote-171). У копрограмі – лейкоцити, кров, підвищений рівень α1- антитрипсину. У крові – метгемоглобінемія, периферичний лейкоцитоз у відповідь на антигенну стимуляцію. В основі - IgE-незалежні механізми. Клінічні особливості представлені в таблиці 1. [[172]](#endnote-172)

Таблиця 1.

Індукована білками коров’ячого молока ентеропатія: клінічні особливості

|  |  |
| --- | --- |
| Симптоми | Прогресуюча діарея з кровотечею  Блювота, здуття живота  Протеїн-втрачаюча ентеропатія  Затримка фізичного розвитку |
| Лабораторні показники | Місцями кров та лейкоцити  Підвищений рівень α1- антитрипсину  Анемія, гіпоальбумінемія  Нормальний рівень IgE  Метгемоглобінемія  Периферичний лейкоцитоз |
| Вік маніфестації | Від 1 дня до 1 року |
| Залучені антигени | Часто багато антигенів  Коров’яче молоко, соя, овальбумін, казеїн  Курка, рис, риба (у старших дітей) |
| Патологія | Запальний коліт  Гіперплазія лімфатичних вузлів  Локальне ушкодження ворсинок  Еозинофільна інфільтрація lamina propria |
| Лікування | 80 % дітей дають добрий клінічний ефект на застосування сумішей з екстенсивним гідролізом білку [[173]](#endnote-173);  15-25 % пацієнтів потребують амінокислотні суміші  2-5 % - потребують транзиторно повного парентерального харчування або стероїди [[174]](#endnote-174) |

Морфологічно – коліт, лімфоїдна нодулярна гіперплазія, локальні ураження вій слизової оболонки, еозинофільна інфільтрація lamina propria та крипт[[175]](#endnote-175).

*Закреп*

Хронічним закрепом вважають нерегулярні випорожнення кишківника, нетвердим, грудками фекаліями протягом більше 8 тижнів. [[176]](#endnote-176) У 70 % дітей з хронічним закрепом виключення БКМ з дієти призводить до покращення стану [[177]](#endnote-177),[[178]](#endnote-178),[[179]](#endnote-179).

Системний огляд літературних джерел з 1980 по 2006 рр. підтверджує ефективність елімінації протеїнів БКМ у лікуванні хронічних закрепів, але дослідження, що вивчають імунологічні, біохімічні та фізіологічні механізми цього впливу відсутні. [[180]](#endnote-180),[[181]](#endnote-181),[[182]](#endnote-182)

Закрепи, що асоційовані з БКМ, характеризуються анальними тріщинами, перианальними гіперемією та екземою, болями при дефекації та ректальною еозинофілією. [[183]](#endnote-183),[[184]](#endnote-184),[[185]](#endnote-185) Толерантність у цих дітей формується тільки після 12 місяцівсуворої елімінації молока. [[186]](#endnote-186),[[187]](#endnote-187)

*Кольки*

Дитячими кольками вважають нез’ясовані пароксизми неспокою, роздратованості або крику, що тривають більше 3 годин на добу, більше 3 діб на тиждень тривалістю щонайменше 3 тижні. [[188]](#endnote-188) Кольки відмічаються у 9-19 % дітей перших місяців життя. [[189]](#endnote-189),[[190]](#endnote-190)

У немовлят з АКМ відмічена висока розповсюдженість кольок, і ряд дослідників відмічають позитивний клінічний ефект застосування гіпоалергенних сумішей або елімінації БКМ з дієти годувальниці. [[191]](#endnote-191),[[192]](#endnote-192),[[193]](#endnote-193)

У дослідженні Iacono G. (1991) у грудних дітей з тяжкими кольками відмічено покращення при застосуванні соєвих сумішей з поверненням симптомів протягом 24 годин після провокаційної проби молоком. [[194]](#endnote-194),[[195]](#endnote-195)

Відмічено успішне лікування тяжких кольок амінокислотною сумішшю. [[196]](#endnote-196) Але слід пам’ятати про поліетіологічність кольок та можливість різних алгоритмів терапії. Часто кольки асоційовані з ГЕРХ та езофагітом. Проведення диференціального діагнозу складає певні труднощі. [[197]](#endnote-197),[[198]](#endnote-198)

*Індуковані харчовими протеїнами гастроентерит та проктоколіт*

Ці хвороби, як правило, маніфестують з другого місяця життя. В патогенезі – IgE-незалежні реакції до БКМ. Можуть бути у дітей на виключно грудному вигодовуванні внаслідок проникнення БКМ у грудне молоко. [[199]](#endnote-199)

Немовлята з алергічним проктоколітом можуть знаходитись у задовільному стані, мати добрий фізичний розвиток, нормальні випорожнення або незначну діарею. Єдиним клінічним проявом може бути незначна ректальна кровотеча. [[200]](#endnote-200)

Алергічні ентероколіти можуть виникати і в ранньому неонатальному періоді [[201]](#endnote-201), і у недоношених немовлят навіть після першого годування, тому необхідно враховувати ці стани при проведенні диференційного діагнозу у новонароджених з гастроінтестинальною кровотечею. [[202]](#endnote-202) Іноді алергічний ентероколіт маніфестує гострими симптомами, що мімікрують хворобу Гиршпрунга. [[203]](#endnote-203)

Лабораторне дослідження виявляє кров в копрограмі, еозинофілію, мікроцитарну анемію, незначне підвищення рівню сироваткового IgE та гіпоальбумінемію. [[204]](#endnote-204)

Ректальна біопсія проводиться лише в дуже тяжких та атипових випадках. Характерним для інфантильного алергічного проктоколіту є еозинофільна інфільтрація lamina propria та абсцес крипт. При колоноскопії виявляють запальний стан слизової оболонки.

В лікуванні – елімінація БКМ, суміші з екстенсивним гідролізом білку. У дітей з персистуючою кровотечею ефективними можуть бути амінокислотні суміші. Прогноз – сприятливий: спонтанна ремісія відмічається протягом перших двох років. [[205]](#endnote-205)

*III. Хронічна легенева хвороба індукована молоком (Синдром Хейнера) - Milk-Induced Chronic Pulmonary Disease (Heiner’s Syndrome)*

Вперше синдром Хейнера описаний у групи дітей віком від 6 тижнів до 17 місяців. Він характеризується повторною інфільтрацією легенів, супроводжується хронічним кашлем, лихоманкою, тахіпное, свистячими хрипами, відставанням у фізичному розвитку та сімейним алергічним анамнезом до БКМ. На рентгенограмі грудної клітини – вогнища інфільтрації, асоційовані з ателектазами, ущільненням, сітчастою структурою, стовщенням плеври, або грудною лімфаденопатією. Також виявляють преципітати до БКМ. Синдром Хейнера зустрічається нечасто. Дослідження дітей, що відповідали на дієту з елімінацією молока, показало, що діти з «незрозумілою» хворобою легенів повинні бути обстежені на наявність преципітуючих антитіл до БКМ. Не дивлячись на те, що синдром в популяції зустрічається рідко, його необхідно розглядати для диференціальної діагностики респіраторних скарг в педіатричній практиці.

*IV. Різне*

Виявлено зв'язок між АКМ та хронічним абдомінальним болем у дітей віком після року. [[206]](#endnote-206) Навіть після клінічного одужання та відсутності специфічних IgE у дітей з АКМ може виникнути персистуючий абдомінальний біль. [[207]](#endnote-207) Неврологічні симптоми, такі як синдром дефіциту уваги та гіперактивності, визначались при харчовій алергії та, зокрема, при екземі. [[208]](#endnote-208) Ці асоціації вимагають обережної інтерпретації та подальшої верифікації.

***Висновки до розділу 6***

Пацієнти з АКМ можуть мати різноманітні симптоми. Знання цих симптомів та детальна історія хвороби є істотними в постановці правильного діагнозу для клініцистів. В анамнезі хвороби важливим є визначення кількості та формимолочних протеїнів, які вживаються, типи та тривалість розвитку симптомів, скільки часу минуло до розрішення процесу. Несприятливі реакції на коров’яче молоко можуть бути внаслідок IgE – залежної та/або IgE – незалежної реакцій, або не імунологічних реакцій, таких як первинна та вторинна лактазна недостатність. Інші стани, наприклад, синдром подразненого кишечнику, або постінфекційний ентероколіт, можуть бути обтяжені вживанням молока, але їх треба відрізняти від реакцій АКМ.

Алергічні (імуно-опосередковані) реакції до БКМ класифіковані як «негайного» (IgE – залежні) або «уповільненого» (IgE – незалежні або клітинно-опосередкованого) типів. Реакції негайного типу до коров’ячого молока можуть бути представлені генералізованими системними реакціями (анафілаксією) або IgE – залежними гастроінтестінальними, шкірними та/або респіраторними реакціями. Пацієнти з IgE – залежними порушеннями зазвичай мають позитивні шкірні тести та/або сироваткові IgE – антитіла до молока. АКМ часто є першим проявом харчової алергії, що з’являється у маленьких дітей і часто передує розвитку інших видів харчової алергії, особливо до яйця та арахісу.

*Алергія до коров’ячого молока негайного типу*

Найбільш тяжкою формою АКМ є анафілаксія – це тяжка системна або генералізована потенційно життєнебезпечна алергічна реакція. Зазвичай симптоматика включає класичні алергічні симптоми ураження шкіри та одного або кількох інших органів – мішеней: шлунково-кишкового тракту, дихальної та/або серцево-судинної систем. Анафілаксія на БКМ може бути спровокована фізичним вправами -залежна від харчування фізично-індукована анафілаксія. Вона може протікати в двофазній та затяжній формах. Серед анафілактичних реакцій 11 %-28 % викликані білками коров’ячого молока, включаючи 11 % фатальних реакцій.

Гастроінтестинальні реакції можуть викликати симптоми від ротової порожнини до товстого кишечнику. Після вживання молока негайні симптоми, аналогічні оральному алергічному синдрому, можуть включати: набряк губ, свербіж в ротовій порожнині, набряк язика та чутливість і напруженість горла. Негайні симптоми за участю шлунка та верхніх відділів кишечнику включають: нудоту, блювоту, абдомінальні кольки. Для ураження нижніх відділів кишкового тракту характерні: абдомінальний біль, діарея, іноді кров у випорожненнях.

Шкірні реакції внаслідок АКМ є найбільш розповсюдженими серед дітей і частіш за все проявляються у вигляді уртикарій. Однак, шкірні симптоми можуть включати генералізований макулопапульозний висип, гіперемію та ангіонабряк. Симптоми можуть виникнути на шкірі внаслідок вживання або контакту з протеїнами молока.

Респіраторні симптоми АКМ рідко бувають ізольованими, але, симптоми ураження верхніх дихальних шляхів (свербіж носа, закладеність, ринорея та чихання) виникають у 70% дітей з АКМ. Симптоми ураження нижнього респіраторного тракту, такі як свист (візінг), диспное, ригідність грудної клітини є менш розповсюдженими, але більш серйозними і в значній мірі відповідальними за фатальні реакції. До 60% дітей з АКМ та атопічним дерматитом з часом мають респіраторні алергози та астму. Симптоми астми та риніту можуть також розвинутися вторинно при вдиханні сухого молока або випаровувань молока при кипінні.

*Алергія до коров’ячого молока уповільненого типу*

Симптоми уповільненої IgE–незалежної АКМ зазвичай розвиваються через одну або декілька годин, або днів після вживання коров’ячого молока. Не існує високонадійних лабораторних тестів для діагностики уповільненої АКМ. Тести по визначенню IgE – антитіл є негативними. Головні розлади за участю уповільненої АКМ локалізовані в гастроінтестинальному тракті, але також можливо ураження шкіри та респіраторного тракту.

Шкірні симптоми найчастіше представлені у вигляді екземи внаслідок вживання або контакту з коров’ячим молоком. Атопічний дерматит може протікати за обома механізмами: IgE–залежним та IgE–незалежним. До третини дітей з середньотяжким або тяжким перебігом атопічного дерматиту мають харчову алергію. АКМ – друга найбільш розповсюджена форма харчової алергії в цій популяції. Елімінація молочних продуктів із раціону хворих часто призводить до покращення симптомів екземи.

Гастроінтестинальні симптоми можуть бути представлені різноманіттям порушень: крико-фарингеальний спазм, ГЕРХ–подібні симптоми, алергічний еозинофільний езофагіт, пілоростеноз, БКМ – індукований ентероколітичний синдром, ентеропатія або гастроентерит та проктоколіт, закреп, синдром подразненого кишечнику. Симптоми гастроінтестинальної АКМ частіше включають нудоту, блювоту, абдомінальний біль та інші хронічні порушення, мальабсорбцію, затримку росту або втрату ваги.

В останні десятиріччя все більш поширеним стає алергічний еозинофільний езофагіт, що характеризується дисфагією, грудним та абдомінальним болем, труднощами при ковтанні їжі та відмовою від неї, в більш тяжких випадках, - затримкою розвитку та втратою ваги, які не зникають на тлі антирефлюксної терапії. Багато пацієнтів мають IgE – антитіла до деякої їжі та зовнішніх алергенів, але, вважається, що запалення стравоходу розвивається за IgE–незалежним механізмом.

АКМ є одним з найрозповсюдженіших чинників індукованого харчовими протеїнами ентероколітичного синдрому, що розвивається впродовж 1-3 годин після вживання протеїнів молока та проявляється блювотою, що повторюється, блідістю, іноді - гіпотензією та діареєю. Ентероколітичний синдром часто виникає при першому вживанні коров’ячого молока, але відсутній у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Ремісія зазвичай розвивається впродовж перших декілька років. БКМ – індукований ентеропатичний синдром є рідким порушенням, типово проявляється діареєю, затримкою розвитку та різного ступеня блювотою, іноді гіпопротеїнемією та прожилками крові вфекаліях. Для лікування більшості дітей з цим синдромом використовують молочні суміші (на основі коров’ячого молока) з екстенсивним гідролізом білку, але деякі діти потребують використання амінокислотних сумішей для лікування. Ці порушення також зазвичай зникають впродовж перших років життя.

Індукований БКМ проктоколітичний синдром є відносно доброякісним порушенням, що клінічно маніфестує ректальною кровотечею (як правило, плями крові), діареєю. Відмічається незначне порушення загального стану дитини. У більшості пацієнтів, що знаходяться на грудному вигодовуванні, ці симптоми зникають, коли мати виключає коров’яче молоко зі свого раціону. Як і інші гастроінтестінальні алергії уповільненого типу, ці розлади зазвичай зникають впродовж перших років життя.

Тяжкі кольки та закрепи, що асоційовані з IgE – незалежною АКМ, лікуються елімінацією молока з дієти, і зникають на першому або другому році життя.

Синдром Хейнера є рідкісною формою легеневого гемосидерозу, він є вторинним по відношенню до АКМ. Маленькі діти зазвичай мають легеневі інфільтрати, що супроводжуються хронічним кашлем, тахіпное, свистом, хрипами, рецидивуючою лихоманкою та затримкою розвитку. У сироватці знаходять преципітуючі антитіла до молока, і симптоми, як правило, зникають з елімінацією молочних продуктів.

Отже, АКМ може проявлятися різноманітними клінічними симптомами. Докладний анамнез та відповідні лабораторні дослідження зазвичай дозволяють клініцисту встановити правильний діагноз.

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)
74. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:805– 819. [↑](#endnote-ref-74)
75. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, et al. Management of cow’s milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health.* 2009;45:481– 486. [↑](#endnote-ref-75)
76. Laiho K, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. Inventing probiotic functional foods for patients with allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6 Suppl 1):75– 82. [↑](#endnote-ref-76)
77. Kawano Y, Nishida T, Yamagishi R, Noma T. A case of milk allergy that presented anaphylaxis after cutaneous contact with allergen. *Allergology International.* 2001;50:105–107. [↑](#endnote-ref-77)
78. Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, Kanny G, Moneret-Vautren DA. Risk of allergy to food protein in topical medicinal agents and cosmetics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38:126 –130. [↑](#endnote-ref-78)
79. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:168 –174. [↑](#endnote-ref-79)
80. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(Suppl 2):S1–S68. [↑](#endnote-ref-80)
81. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergy and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62:857–871. [↑](#endnote-ref-81)
82. Sampson HA, Mun˜oz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr., Bock SA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report–Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391–397. [↑](#endnote-ref-82)
83. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappala` D, Panetta V. Efficiency of the new diagnostic criteria for food anaphylaxis in Italy. Submitted. [↑](#endnote-ref-83)
84. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescent enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:536 –542. [↑](#endnote-ref-84)
85. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child.* 2006;91:159 –163. [↑](#endnote-ref-85)
86. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* 2000;106:762–766. [↑](#endnote-ref-86)
87. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, et al.Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:584 –591. [↑](#endnote-ref-87)
88. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. *Pediatrics.* 1998;101:e8. [↑](#endnote-ref-88)
89. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327:380 –384. [↑](#endnote-ref-89)
90. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:371–376. [↑](#endnote-ref-90)
91. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:76–83. [↑](#endnote-ref-91)
92. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:217–226. [↑](#endnote-ref-92)
93. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:455– 463. [↑](#endnote-ref-93)
94. Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:64–66. [↑](#endnote-ref-94)
95. Garcia Ara C, Sanchez AV, Boyano Martinez MT, Diaz Pena JM. Cow’s milk-dependent, exercise-induced anaphylaxis: case report of a patient with previous allergy to cow’s milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:647– 648. [↑](#endnote-ref-95)
96. Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergynet.* 2007;62:334 –335. [↑](#endnote-ref-96)
97. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:133–138. [↑](#endnote-ref-97)
98. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health.* 2000;36: 36–40. [↑](#endnote-ref-98)
99. Mehl A, Wahn U, Niggeman B. Anaphylactic reactions in children: a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy.* 2005;60:1440 –1445. [↑](#endnote-ref-99)
100. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;86:236 –239. [↑](#endnote-ref-100)
101. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:589 –593. [↑](#endnote-ref-101)
102. Fiocchi A, Martelli A. Dietary management of food allergy. *Pediatr Ann.* 2006;35:755–756. [↑](#endnote-ref-102)
103. Larramendi CH, Marco FM, García-Abujeta JL, Mateo M, de la Vega A, Sempere JM. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:230 –233. [↑](#endnote-ref-103)
104. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codreanu F, Kanny G. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow’s milk. *Allergy.* 2006;61:507–508. [↑](#endnote-ref-104)
105. Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Fasoli E, Boner AL. Cow’s milk allergic children can present sensitisation to probiotics. *Acta Paediatr.* 2009;98:321–323. [↑](#endnote-ref-105)
106. Calvani M Jr., Alessandri C. Anaphylaxis to sheep’s milk cheese in a child unaffected by cow’s milk protein allergy. *Eur J Pediatr.* 1998; 157:17–19. [↑](#endnote-ref-106)
107. Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, Travaini M, Riva E. Allergy to ewe’s milk can evolve into allergy to cow’s milk. *Allergy.* 1999;54:401– 402. [↑](#endnote-ref-107)
108. Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, Suzuki M, Ebisawa M. Association between childhood oral allergy syndrome and sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder). *Arerugi.* 2006;55:1400 –1408. [↑](#endnote-ref-108)
109. Sprikkelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM. Development of allergic disorders in children with cow’s milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1358 –1363. [↑](#endnote-ref-109)
110. Feiterna-Sperling C, Rammes S, Kewitz G, Versmold H, Niggemann B. A case of cow’s milk allergy in the neonatal period: evidence for intrauterine sensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 8:153–155. [↑](#endnote-ref-110)
111. Kalayci O, Akpinarli A, Yigit S, Cetinkaya S. Intrauterine cow’s milk sensitization. *Allergy.* 2000;55:408–409. [↑](#endnote-ref-111)
112. Hatzidaki EG, Manoura AE, Korakaki EV, Galanakis E, Gourgiotis D, Giannakopoulou CG. Cow’s milk allergy presented with bloody stools from day 1 of life. *Eur J Pediatr.* 2003;162:214 –215. [↑](#endnote-ref-112)
113. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:195–197. [↑](#endnote-ref-113)
114. Mazon A, Solera E, Alentado N, Oliver F, Pamies R, et al. Frequent IgE sensitization to latex, cow’s milk, and egg in children with short bowel syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:180 –183. [↑](#endnote-ref-114)
115. Spergel JM, Fiedler J. Food Allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:149 –167. [↑](#endnote-ref-115)
116. James J. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003; 111:1625–1630. [↑](#endnote-ref-116)
117. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:414–420*.* [↑](#endnote-ref-117)
118. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:59–64. [↑](#endnote-ref-118)
119. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992;3:188 –194. [↑](#endnote-ref-119)
120. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:597– 603. [↑](#endnote-ref-120)
121. Sicherer SH. Is food allergy causing your patient’s asthma symptoms? *J Respir Dis.* 2000;21;127–136. [↑](#endnote-ref-121)
122. Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:81– 85. [↑](#endnote-ref-122)
123. Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, Guarnieri G, Schiappoli M, Senna G. Occupational asthma induced by casein inhalation. *G Ital Med Lav Ergon.* 2003;25(Suppl 3):192–193. [↑](#endnote-ref-123)
124. Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy.* 1994;49: 129–130. [↑](#endnote-ref-124)
125. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009;7:4 –7. [↑](#endnote-ref-125)
126. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow’s milk allergy. *Pediatrics.* 2003;112:359 –356. [↑](#endnote-ref-126)
127. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:558 –560. [↑](#endnote-ref-127)
128. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4 –5. [↑](#endnote-ref-128)
129. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:583–587. [↑](#endnote-ref-129)
130. Eda A, Sugai K, Shioya H, Fujitsuka A, Ito S, Iwata T, Funabiki T. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int.* 2009;58:137–139. [↑](#endnote-ref-130)
131. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:209 –214. [↑](#endnote-ref-131)
132. Pelliccia A, Lucarelli S, Frediani T. Partial cryptogenetic epilepsy and food allergy/intolerance: a causal or a chance relationship? *On three clinical cases. Min Pediatr.* 1999;51:153–158. [↑](#endnote-ref-132)
133. Frediani T, Lucarelli S, Pelliccia A, Vagnucci B, Cerminara C, Barbato M, Cardi E. Allergy and childhood epilepsy: a close relationship? *Acta Neurol Scand.* 2001;104:349 –352. [↑](#endnote-ref-133)
134. Bezrodnik L, Raccio AC, Canil LM, Rey MA, Carabajal PC, Fossati CA, Docena GH. Hypogammaglobulinaemia secondary to cow-milk allergy in children under 2 years of age. *Immunology.* 2007;122:140–146. [↑](#endnote-ref-134)
135. Hernandez-Trujillo VP, Nguyen WT, Belleau JT, Jeng M, Conley ME, Lew DB. Cow’s milk allergy in a patient with hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92469 –92474. [↑](#endnote-ref-135)
136. Estrada-Reyes E, Herna´ndez-Roma´n MP, Gamboa-Marrufo JD, Valencia-Herrera A, Nava-Ocampo AA. Hypereosinophilia, hyper-IgE syndrome,and atopic dermatitis in a toddler with food hypersensitivity.*J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18:131–135. [↑](#endnote-ref-136)
137. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity.*Trends Food Sci Technol.* 1999;10:229 –233. [↑](#endnote-ref-137)
138. Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppan¨en R, Lilius EM.Milk hypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:620–624. [↑](#endnote-ref-138)
139. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitisin infancy and childhood. *Allergy.* 2001;56(Suppl 67):105–108. [↑](#endnote-ref-139)
140. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis:clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr.* 1988;113:447– 451. [↑](#endnote-ref-140)
141. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA.Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopicdermatitis. *Pediatrics.* 1998;101:e8. [↑](#endnote-ref-141)
142. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergyamong Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.*2000;11:95–100. [↑](#endnote-ref-142)
143. Nitta A, Suzumura H, Tsuboi M, Yoshihara S, Arisaka O. Cow’s milkallergy with severe atopic dermatitis in a 605-g extremely low birthweight infant. *J Pediatr.* 2006;148:282. [↑](#endnote-ref-143)
144. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, BauchauV; EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:161–168. [↑](#endnote-ref-144)
145. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1992;128:187–192. [↑](#endnote-ref-145)
146. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerda´ JC, Fe´lix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol.* 2007;35:15–20. [↑](#endnote-ref-146)
147. Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy.* 2004;59(Suppl 78):78–85. [↑](#endnote-ref-147)
148. Iacono G, Di Prima L, D’Amico D, Scalici C, Geraci G, Carroccio A. The “red umbilicus”: a diagnostic sign of cow’s milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:531–534. [↑](#endnote-ref-148)
149. Fox AT, Thomson M. Adverse reaction to cow’s milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health.* 17:7 2007;288 –294. [↑](#endnote-ref-149)
150. Kubota A, Kawahara H, Okuyama H, Shimizu Y, Nakacho M, Ida S, Nakayama M, Okada A. Cow’s milk protein allergy presenting with Hirschsprung’s disease–mimicking symptoms. *J Pediatr Surg.* 2006; 41:2056 –2058. [↑](#endnote-ref-150)
151. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972–984. [↑](#endnote-ref-151)
152. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972–984. [↑](#endnote-ref-152)
153. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:383–391. [↑](#endnote-ref-153)
154. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002;110:972–984. [↑](#endnote-ref-154)
155. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:383–391. [↑](#endnote-ref-155)
156. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, et al. Gastroesophageal reflux and cow’s milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:822– 827. [↑](#endnote-ref-156)
157. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio A. Vomiting and gastric motility in infants with cow’s milk allergy. *J Pediat Gastroenterol Nutrition.* 2001;32:59–64. [↑](#endnote-ref-157)
158. Morinville V, Bernard C, Forget S. Foveolar hyperplasia secondary to cow’s milk protein hypersensitivity presenting with clinical features of pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 2004;39:E29 –E31. [↑](#endnote-ref-158)
159. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:560 –566. [↑](#endnote-ref-159)
160. Liacouras CA. Eosinophilic oesophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:147–152. [↑](#endnote-ref-160)
161. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic oesophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008;18:133–143. [↑](#endnote-ref-161)
162. Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Husby S. Eosinophilia in the upper gastrointestinal tract is not a characteristic feature in cow’s milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies*. J Clin Pathol.* 2006;59:89 –94. [↑](#endnote-ref-162)
163. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, Hosking CS. Role of food protein intolerance in infants with persistentdistress attributed to reflux oesophagitis. *J Pediatr.* 2000;136:641–647. [↑](#endnote-ref-163)
164. Armise´n M, Vidal C, Lo´pez-Rose´s L, Rodríguez V, Bartolome´ B. Eosinophilic oesophagitis due to allergy to sheep and goat milk proteins.*Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:53–56. [↑](#endnote-ref-164)
165. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastricmotility in infants with cow’s milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:59–64. [↑](#endnote-ref-165)
166. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:220–225. [↑](#endnote-ref-166)
167. Assa’ad A. Gastrointestinal eosinophil-mediated disorders and their treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:26 –29. [↑](#endnote-ref-167)
168. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:149–156. [↑](#endnote-ref-168)
169. Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow’s milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007;22:993–997. [↑](#endnote-ref-169)
170. Siu LY, Tse K, Lui YS. Severe cow’s milk protein allergy in a Chinese neonate. *Hong Kong Med J.* 2001;7:442– 444. [↑](#endnote-ref-170)
171. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(Suppl):S61–S66. [↑](#endnote-ref-171)
172. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Reports.* 2001;1: 76–79. [↑](#endnote-ref-172)
173. Isolauri E, Su¨tas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow’s milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr.* 1998;132:1004 –1009. [↑](#endnote-ref-173)
174. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1999;19:553–561. [↑](#endnote-ref-174)
175. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein–induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr.* 1998;133:214 –219. [↑](#endnote-ref-175)
176. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40: 273–275. [↑](#endnote-ref-176)
177. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr.* 2001;40:399–402. [↑](#endnote-ref-177)
178. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cows milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med.* 1998;339:1100 –1104. [↑](#endnote-ref-178)
179. Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:33– 42. [↑](#endnote-ref-179)
180. Carroccio A, Iacono G. Chronic constipation and food hypersensitivity – an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1295–1304. [↑](#endnote-ref-180)
181. Crowley E, Williams L, Roberts T, Jones P, Dunstan R. Evidence for a role of cow’s milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of the literature from 1980 to 2006. *Nutr Dietetics.* 2008;65:29 –35. [↑](#endnote-ref-181)
182. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow’s milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr.* 2004;145:606–611. [↑](#endnote-ref-182)
183. Castro M, Diamanti A, Mancini S, Bella S, Papadatou B, De Iacobis IT.Diagnostic value of food specific IgE antibodies in children with immediate digestive symptoms to cow’s milk. *J Pediatr.* 2004;145:715–716. [↑](#endnote-ref-183)
184. Daher S, Tahan S, Sole´ D, Naspitz CK, Da Silva Patrício FR, Neto UF, De Morais MB. Cow’s milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:339 –342. [↑](#endnote-ref-184)
185. Crittenden RG, Bennett LE. Cow’s milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 2005:24(Suppl):582S–591S. [↑](#endnote-ref-185)
186. Andiran F, Dayi S, Mete E. Cow’s milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:329 –331. [↑](#endnote-ref-186)
187. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow’s milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009, Jun 25[E-pub ahead of print] [↑](#endnote-ref-187)
188. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, Gorodzinsky F. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:1183–1188. [↑](#endnote-ref-188)
189. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child.* 2001;84:398–403. [↑](#endnote-ref-189)
190. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr.* 1986;109:270 –276. [↑](#endnote-ref-190)
191. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Pediatrics.* 2000; 106:1349 –1354. [↑](#endnote-ref-191)
192. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr.* 2000;89:18–21. [↑](#endnote-ref-192)
193. Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Francis DE, Brown J, Speirs B, Sadowsky J, Carlin JB. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.*2005;116:e709–e715. [↑](#endnote-ref-193)
194. Iacono G, Carroccio A, Montalto G. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:332–335. [↑](#endnote-ref-194)
195. Savino F, Cresi F, Silvestro L, Oggero R. Use of an amino-acid formula in the treatment of colicky breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2001;90:359–360. [↑](#endnote-ref-195)
196. Corvo M, Montalti MG, Startari R, Zoja A, Fiocchi A. The problem of colics in infants. *Pediatr Med Chir.* 2005;27:55– 61. [↑](#endnote-ref-196)
197. Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto-Smith AG, Lubitz L. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomised clinical trial. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:49 –58. [↑](#endnote-ref-197)
198. Zwart P, Vellema-Goud MG, Brand PL. Characteristics of infants admitted to hospital for persistent colic, and comparison with healthy infants. *Acta Paediatr.* 2007;96:401– 405. [↑](#endnote-ref-198)
199. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood*Pediatrics.* 2003;111(Pt 3):1609 –1616. [↑](#endnote-ref-199)
200. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr GastroenteroNutr.* 2000;30(Suppl):S58 –S60. [↑](#endnote-ref-200)
201. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JH, Tolboom JJ,Draaisma JM. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr.* 2005;94:1514 –1515. [↑](#endnote-ref-201)
202. Hirose R, Yamada T, Hayashida Y. Massive bloody stools in two neonatescaused by cow’s milk allergy. *Pediatr Surg Int.* 2006;22:935–938. [↑](#endnote-ref-202)
203. Kawai M, Kubota A, Ida S, Yamamura Y, Yoshimura N, et al. Cow’smilk allergy presenting Hirschsprung’s disease-mimicking symptoms.

     *Pediatr Surg Int.* 2005;21:850–852. [↑](#endnote-ref-203)
204. Odze RD, Bines J, Leichtner AM. Allergic proctocolitis in infants: aprospective clinical-pathologic biopsy study. *Hum Pathol.* 1993;24:668–674. [↑](#endnote-ref-204)
205. Hills SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch DisChild.* 1990;65:132–140. [↑](#endnote-ref-205)
206. Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen TJ, Savilahti E. A similar highlevel of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibod-ies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa insubjects with cow’s milk allergy and recurrent abdominal pains. Pedi-atr Allergy Immunol. 2002;13:129–136. [↑](#endnote-ref-206)
207. . Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinima¨ki A. Status of children withcow’s milk allergy in infancy by 10 years of age. Acta Paediatr.2000;89:1174–1180. [↑](#endnote-ref-207)
208. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopiceczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. JAMA. 2009;301:724–726.

     **Відомості про авторів:**

     1. Уманець Тетяна Рудольфівна, д.мед.н., провідний науковий співробітник наукової групи проблем алергії та імунореабілітації дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «дитяча алергологія», +380509830858

     2. Шадрін Олег Ганнадійович, д.мед.н., проф., завідувач відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «дитяча гастроентерологія», +380503301863

     3. Кліменко Вікторія Анатоліївна, д.мед.н., завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, +38 067 9492246

     4. Няньковський Сергій Леонідович, д.мед.н., проф., завідувач кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, +380322917851

     5. Ащеулов Олександр Михайлович, аспірант кафедри пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, тел. +38 (050)406 65 46

     6. Няньковська Олена Сергіївна, д.мед.н., доцент кафедри педіатрії та неонатології факультета післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, +380322941624

     7. Карпушенко Юлія Валентинівна - асистент кафедри пропедевтика педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, к.мед.н., тел. +38 097 78 69 561, пр.. Леніна, 4, м. Харків 61022 [↑](#endnote-ref-208)