**клінічні прояви алергії до білків коров’ячого молока**

**(ДО ОБГОВОРЕННЯ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ НАСТАНОВ)**

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

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

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

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 [[1]](#endnote-1),[[2]](#endnote-2),[[3]](#endnote-3). У деяких дітей може розвиватися кропив’янка незабаром після контакту [[4]](#endnote-4),[[5]](#endnote-5) або приступ бронхоспазму після вдихання парів молока, що кипить [[6]](#endnote-6). 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: [[7]](#endnote-7)

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» [[8]](#endnote-8), 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[[9]](#endnote-9). Це відбувається майже негайно (від декілька хвилин до 2 годин) після вживання молочних продуктів, і клініка схожа з анафілаксією, що викликана іншими харчовими продуктами[[10]](#endnote-10).

Анафілактична реакція включає наступні симптоми:

a. Шкірні симптоми, від локального почервоніння до генералізованої кропив’янки, включаючи долонно-підошвений, периоральний та периорбітальний свербіж [[11]](#endnote-11), [[12]](#endnote-12), [[13]](#endnote-13).

b. Респіраторні симптоми, від назальних до астматичних [[14]](#endnote-14), описані у біля 79 % випадків [[15]](#endnote-15) та пов’язані з летальністю [[16]](#endnote-16).

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 [[17]](#endnote-17).

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 [[18]](#endnote-18) [[19]](#endnote-19). Розрізняють залежну від харчування форму анафілаксії, що індукована фізичними вправами [[20]](#endnote-20), [[21]](#endnote-21). Вона може бути у дітей з попередньою алергією на молоко або після сформованої толерантності [[22]](#endnote-22), або після оральної десенсибілізації [[23]](#endnote-23).

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 [[24]](#endnote-24), до 11 % [[25]](#endnote-25), 14 % [[26]](#endnote-26), 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 [[27]](#endnote-27). Молоко є одним з найголовніших продуктів, що потребує використання епінефрину [[28]](#endnote-28). Коров’яче молоко досі є продуктом, що має маркування із застереженням як в Європі, так і в Америці. [[29]](#endnote-29) Неодноразово повідомлялося про можливість анафілаксії після вживання молока в якості інгредієнта для фармацевтичних препаратів, таких як препарати заліза[[30]](#endnote-30) та пробіотики, що можуть містити коров’яче молоко [[31]](#endnote-31), [[32]](#endnote-32). Аналогічно щодо козячого та овечого молока, які також можуть викликати анафілактичні реакції [[33]](#endnote-33), [[34]](#endnote-34).

*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 [[35]](#endnote-35).

*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 [[36]](#endnote-36). Описано кров’янистий стул у новонароджених після годування сумішшю протягом перших 24 годин - IgE-залежна реакція до БКМ [[37]](#endnote-37), [[38]](#endnote-38), [[39]](#endnote-39). Описані 3 випадки IgE-незалежної АКМ у новонароджених на штучному вигодовуванні впродовж першого дня життя [[40]](#endnote-40). 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 [[41]](#endnote-41).

*ІІІ. IgE-залежні респіраторні реакції*

*Астма та риніт внаслідок вживання коров’ячого молока*

Респіраторні симптоми рідко бувають ізольованими [[42]](#endnote-42), але мають особливе значення для дітей з АКМ, оскільки вони пов’язані з тяжкими клінічними проявами [[43]](#endnote-43). Доведено, що астма погіршує прогноз у дітей з анафілаксією, астма при АКМ має особливо тяжкий перебіг [[44]](#endnote-44). При введенні харчового алергену, риніт виникає приблизно в 70 %, а астма – до 8 % [[45]](#endnote-45), [[46]](#endnote-46), [[47]](#endnote-47), [[48]](#endnote-48). У дітей з АКМ згодом можливий розвиток респіраторної алергії [[49]](#endnote-49).

*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  [[50]](#endnote-50). У дітей вдихання парів молока, яке кипить асоційоване з тяжкими респіраторними реакціями [[51]](#endnote-51), [[52]](#endnote-52).

Зазвичай лактоза, що представлена в фармацевтичних продуктах, не викликає клінічних проблем, тому що в лікарських засобах використовується високо очищена лактоза[[53]](#endnote-53). 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 [[54]](#endnote-54).

*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 [[55]](#endnote-55) або випадкового контакту зі шкірою [[56]](#endnote-56), іноді з тяжкими наслідками. Ін’єкціяліків, які містять молоко описана як тригер потужної шкірної відповіді у пацієнтів з тяжким перебігом АКМ [[57]](#endnote-57).

*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[[58]](#endnote-58).

*V. Різні реакції*

Деякі харчові алергени та, зокрема, БКМ, гіпотетично приймали участь в розвитку епілепсії [[59]](#endnote-59). Багато випадків сенсибілізації до БКМ серед дітей – епілептиків [[60]](#endnote-60), 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[[61]](#endnote-61). Діти з первинними імунодефіцитами, такими як гіпер - IgE- синдром, можуть також бути представлені АКМ в контексті цих станів[[62]](#endnote-62),[[63]](#endnote-63) .

*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 [[64]](#endnote-64), ,[[65]](#endnote-65). 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 [[66]](#endnote-66). У третини алергологічних клінік харчову алергію діагностовано у 33% дітей з середньо-тяжкою – тяжкої формою АД згідно подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту [[67]](#endnote-67). Коров’яче молоко було третім найбільш важливим харчовим алергеном в Американських [[68]](#endnote-68) і другим - в Швейцарських [[69]](#endnote-69) педіатричних дерматологічних клініках серед дітей з АД. БКМ – індукований АД може виникати навіть у дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла [[70]](#endnote-70). Серед дітей з екземою, чим менше вік маніфестації, тим тяжче перебіг захворювання, також більша частота високого рівня специфічних IgE до БКМ[[71]](#endnote-71). 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) [[72]](#endnote-72),,[[73]](#endnote-73). 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 [[74]](#endnote-74). 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[[75]](#endnote-75).

*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 [[76]](#endnote-76). Більшість цих синдромів є IgE – незалежні і мають інші імунологічні механізми. В кишківнику клінічні прояви АКМ змінюються, починаючи з неонатального віку [[77]](#endnote-77). 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 [[78]](#endnote-78).

*Гастро-езофагельна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)*

ГЕРХ є типовим проявом IgE-незалежної алергічної реакції. [[79]](#endnote-79),[[80]](#endnote-80),[[81]](#endnote-81)

Серед дітей грудного віку, що направлені до гастроентеролога з ГЕРХ, 40 % мали алергію до БКМ, та цей відсоток підвищувався до 56 % у тяжких випадках. [[82]](#endnote-82) При біопсії кишківника виявляється часткова атрофія війок. [[83]](#endnote-83)

*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. [[84]](#endnote-84)

*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. [[85]](#endnote-85)

*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. [[86]](#endnote-86) У важких випадках спостерігається залізодефіцитна анемія та набряки – симптом гіпопротеінемії внаслідок ентеропатії з втратою білку. [[87]](#endnote-87)

Діагноз підтверджується виявленням еозинофілів (більше 15) в біоптатах слизової оболонки верхнього та нижнього відділів стравоходу [[88]](#endnote-88),[[89]](#endnote-89),[[90]](#endnote-90),[[91]](#endnote-91). Для дітей раннього віку з АЕЕ притаманна полівалентна харчова сенсибілізація, у більш старших дітей та дорослих має значення також сенсибілізація до аероалергенів [[92]](#endnote-92),[[93]](#endnote-93),[[94]](#endnote-94).

*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. [[95]](#endnote-95) 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 [[96]](#endnote-96) 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 [[97]](#endnote-97),[[98]](#endnote-98). 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. [[99]](#endnote-99)

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 [[100]](#endnote-100);  15-25 % пацієнтів потребують амінокислотні суміші  2-5 % - потребують транзиторно повного парентерального харчування або стероїди [[101]](#endnote-101) |

Морфологічно – коліт, лімфоїдна нодулярна гіперплазія, локальні ураження вій слизової оболонки, еозинофільна інфільтрація lamina propria та крипт[[102]](#endnote-102).

*Закреп*

Хронічним закрепом вважають нерегулярні випорожнення кишківника, нетвердим, грудками фекаліями протягом більше 8 тижнів. [[103]](#endnote-103) У 70 % дітей з хронічним закрепом виключення БКМ з дієти призводить до покращення стану [[104]](#endnote-104),[[105]](#endnote-105),[[106]](#endnote-106).

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. [[107]](#endnote-107),[[108]](#endnote-108),[[109]](#endnote-109)

Закрепи, що асоційовані з БКМ, характеризуються анальними тріщинами, перианальними гіперемією та екземою, болями при дефекації та ректальною еозинофілією. [[110]](#endnote-110),[[111]](#endnote-111),[[112]](#endnote-112) Толерантність у цих дітей формується тільки після 12 місяцівсуворої елімінації молока. [[113]](#endnote-113),[[114]](#endnote-114)

*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. [[115]](#endnote-115) Кольки відмічаються у 9-19 % дітей перших місяців життя. [[116]](#endnote-116),[[117]](#endnote-117)

У немовлят з АКМ відмічена висока розповсюдженість кольок, і ряд дослідників відмічають позитивний клінічний ефект застосування гіпоалергенних сумішей або елімінації БКМ з дієти годувальниці. [[118]](#endnote-118),[[119]](#endnote-119),[[120]](#endnote-120)

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. [[121]](#endnote-121),[[122]](#endnote-122)

Відмічено успішне лікування тяжких кольок амінокислотною сумішшю. [[123]](#endnote-123) 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. [[124]](#endnote-124),[[125]](#endnote-125)

*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. [[126]](#endnote-126)

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. [[127]](#endnote-127)

Алергічні ентероколіти можуть виникати і в ранньому неонатальному періоді [[128]](#endnote-128), і у недоношених немовлят навіть після першого годування, тому необхідно враховувати ці стани при проведенні диференційного діагнозу у новонароджених з гастроінтестинальною кровотечею. [[129]](#endnote-129) Іноді алергічний ентероколіт маніфестує гострими симптомами, що мімікрують хворобу Гиршпрунга. [[130]](#endnote-130)

Лабораторне дослідження виявляє кров в копрограмі, еозинофілію, мікроцитарну анемію, незначне підвищення рівню сироваткового IgE та гіпоальбумінемію. [[131]](#endnote-131)

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. [[132]](#endnote-132)

*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. [[133]](#endnote-133) Навіть після клінічного одужання та відсутності специфічних IgE у дітей з АКМ може виникнути персистуючий абдомінальний біль. [[134]](#endnote-134) Неврологічні симптоми, такі як синдром дефіциту уваги та гіперактивності, визначались при харчовій алергії та, зокрема, при екземі. [[135]](#endnote-135) Ці асоціації вимагають обережної інтерпретації та подальшої верифікації.

***Висновки***

Пацієнти з АКМ можуть мати різноманітні симптоми. Докладний анамнез та відповідні лабораторні дослідження зазвичай дозволяють клініцисту встановити правильний діагноз.

Список використаної літератури:

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:805– 819. [↑](#endnote-ref-1)
2. 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-2)
3. 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-3)
4. 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-4)
5. 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-5)
6. 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-6)
7. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(Suppl 2):S1–S68. [↑](#endnote-ref-7)
8. 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-8)
9. 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-9)
10. 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-10)
11. 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-11)
12. 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-12)
13. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* 2000;106:762–766. [↑](#endnote-ref-13)
14. 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-14)
15. 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-15)
16. 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-16)
17. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:371–376. [↑](#endnote-ref-17)
18. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:76–83. [↑](#endnote-ref-18)
19. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:217–226. [↑](#endnote-ref-19)
20. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:455– 463. [↑](#endnote-ref-20)
21. Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:64–66. [↑](#endnote-ref-21)
22. 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-22)
23. 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-23)
24. 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-24)
25. 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-25)
26. Mehl A, Wahn U, Niggeman B. Anaphylactic reactions in children: a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy.* 2005;60:1440 –1445. [↑](#endnote-ref-26)
27. 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-27)
28. 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-28)
29. Fiocchi A, Martelli A. Dietary management of food allergy. *Pediatr Ann.* 2006;35:755–756. [↑](#endnote-ref-29)
30. 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-30)
31. 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-31)
32. 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-32)
33. 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-33)
34. 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-34)
35. 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-35)
36. 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-36)
37. 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-37)
38. Kalayci O, Akpinarli A, Yigit S, Cetinkaya S. Intrauterine cow’s milk sensitization. *Allergy.* 2000;55:408–409. [↑](#endnote-ref-38)
39. 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-39)
40. 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-40)
41. 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-41)
42. Spergel JM, Fiedler J. Food Allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:149 –167. [↑](#endnote-ref-42)
43. James J. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003; 111:1625–1630. [↑](#endnote-ref-43)
44. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:414–420*.* [↑](#endnote-ref-44)
45. 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-45)
46. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992;3:188 –194. [↑](#endnote-ref-46)
47. 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-47)
48. Sicherer SH. Is food allergy causing your patient’s asthma symptoms? *J Respir Dis.* 2000;21;127–136. [↑](#endnote-ref-48)
49. Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:81– 85. [↑](#endnote-ref-49)
50. 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-50)
51. Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy.* 1994;49: 129–130. [↑](#endnote-ref-51)
52. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009;7:4 –7. [↑](#endnote-ref-52)
53. 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-53)
54. 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-54)
55. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4 –5. [↑](#endnote-ref-55)
56. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:583–587. [↑](#endnote-ref-56)
57. 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-57)
58. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:209 –214. [↑](#endnote-ref-58)
59. 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-59)
60. 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-60)
61. 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-61)
62. 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-62)
63. 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-63)
64. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity.*Trends Food Sci Technol.* 1999;10:229 –233. [↑](#endnote-ref-64)
65. 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-65)
66. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitisin infancy and childhood. *Allergy.* 2001;56(Suppl 67):105–108. [↑](#endnote-ref-66)
67. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis:clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr.* 1988;113:447– 451. [↑](#endnote-ref-67)
68. 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-68)
69. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergyamong Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.*2000;11:95–100. [↑](#endnote-ref-69)
70. 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-70)
71. 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-71)
72. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1992;128:187–192. [↑](#endnote-ref-72)
73. 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-73)
74. 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-74)
75. 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-75)
76. Fox AT, Thomson M. Adverse reaction to cow’s milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health.* 17:7 2007;288 –294. [↑](#endnote-ref-76)
77. 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-77)
78. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972–984. [↑](#endnote-ref-78)
79. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972–984. [↑](#endnote-ref-79)
80. 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-80)
81. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002;110:972–984. [↑](#endnote-ref-81)
82. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:383–391. [↑](#endnote-ref-82)
83. 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-83)
84. 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-84)
85. 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-85)
86. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:560 –566. [↑](#endnote-ref-86)
87. Liacouras CA. Eosinophilic oesophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:147–152. [↑](#endnote-ref-87)
88. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic oesophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008;18:133–143. [↑](#endnote-ref-88)
89. 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-89)
90. 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-90)
91. 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-91)
92. 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-92)
93. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:220–225. [↑](#endnote-ref-93)
94. Assa’ad A. Gastrointestinal eosinophil-mediated disorders and their treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:26 –29. [↑](#endnote-ref-94)
95. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:149–156. [↑](#endnote-ref-95)
96. 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-96)
97. 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-97)
98. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(Suppl):S61–S66. [↑](#endnote-ref-98)
99. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Reports.* 2001;1: 76–79. [↑](#endnote-ref-99)
100. 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-100)
101. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1999;19:553–561. [↑](#endnote-ref-101)
102. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein–induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr.* 1998;133:214 –219. [↑](#endnote-ref-102)
103. 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-103)
104. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr.* 2001;40:399–402. [↑](#endnote-ref-104)
105. 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-105)
106. 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-106)
107. Carroccio A, Iacono G. Chronic constipation and food hypersensitivity – an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1295–1304. [↑](#endnote-ref-107)
108. 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-108)
109. 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-109)
110. 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-110)
111. 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-111)
112. Crittenden RG, Bennett LE. Cow’s milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 2005:24(Suppl):582S–591S. [↑](#endnote-ref-112)
113. 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-113)
114. 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-114)
115. 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-115)
116. 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-116)
117. 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-117)
118. 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-118)
119. 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-119)
120. 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-120)
121. 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-121)
122. 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-122)
123. 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-123)
124. 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-124)
125. 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-125)
126. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood*Pediatrics.* 2003;111(Pt 3):1609 –1616. [↑](#endnote-ref-126)
127. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr GastroenteroNutr.* 2000;30(Suppl):S58 –S60. [↑](#endnote-ref-127)
128. 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-128)
129. 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-129)
130. 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-130)
131. Odze RD, Bines J, Leichtner AM. Allergic proctocolitis in infants: aprospective clinical-pathologic biopsy study. *Hum Pathol.* 1993;24:668–674. [↑](#endnote-ref-131)
132. Hills SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch DisChild.* 1990;65:132–140. [↑](#endnote-ref-132)
133. 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-133)
134. . 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-134)
135. 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-135)