**УДК:** 613.278.5:612.017.3:616-08-037

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

**ЧАСТИНА ІV – лікування та прогноз аЛЕРГІЇ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

Т.Р. Уманець 1, О.Г. Шадрін 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковський 3, О.С. Лупальцова 2, К.О. Яновська 2, О.М. Ащеулов 2, О.С. Няньковська 3, М.С. Яцула 3

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

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

**Резюме**

У статі наведено розділ 11 та 12 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 (АКМ). У цих розділах розглядаються проблеми прогнозу АКМ (розділ 11) та сучасні методи лікування, запропоновані у керівництвах різних країн (розділ 12). Настанови розроблені робочою групою за ініціативи Асоціації алергологів, Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Асоціації імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.

**Ключові слова:** алергія, коров’яче молоко, лікування, прогноз

**Розділ 11. Прогноз алергії на коров’яче молоко.**

**Вступ**

Педіатрам і алергологам часто доводиться зустрічатися з батьками, яким відомо, що АКМ не довічний стан, тому вони хочуть знати, як довго може тривати АКМ у їх дітей. Дорослі, яким було діагностовано АКМ, частіше мають тяжкі форми захворювання. Катамнез АКМ в обох вікових групах, незалежно від профілактики і лікувального ефекту, представлено в цьому розділі. Однак, нашим знанням катамнезу АКМ перешкоджає фрагментарна епідеміологія факторів ризику і прогнозу, що є зворотною стороною чисельних досліджень з даного питання.

**Коли розвивається АКМ?**

Розлади, що пов'язані з харчовою гіперчутливістю, ймовірно, слідують загальній тенденції розвитку алергічних захворювань [[[1]](#endnote-1)]. Зазвичай, симптоми АКМ проявляються протягом перших 2-х місяців життя [[[2]](#endnote-2), [[3]](#endnote-3), [[4]](#endnote-4)]. Згідно даних японського багатоцентрового дослідження, поширеність АКМ серед новонароджених складає 0,21 %, а серед недоношених немовлят з надзвичайно низькою вагою при народженні - 0,35 % [[[5]](#endnote-5)]. Піки поширеності АКМ відмічені протягом перших 12 місяців життя і мають тенденцію до зменшення з віком у терміни, які відрізняються від термінів формування толерантності для інших харчових продуктів [[[6]](#endnote-6), [[7]](#endnote-7), [[8]](#endnote-8), [[9]](#endnote-9), [[10]](#endnote-10)]. Алергія на яйце має схожу картину, триває близько 3 років [[[11]](#endnote-11), [[12]](#endnote-12)]. При алергії на рибу та горіхи тривалість захворювання не передбачувана, і є повідомлення про повторні алергічні реакції навіть після задокументованої толерантності [[13]](#endnote-13), [[14]](#endnote-14), [[15]](#endnote-15). Наукові дослідження доводять, що раннє дитинство - це період, коли найбільш часто розвивається АКМ, але більшість пацієнтів цю алергію «переростають» [[[16]](#endnote-16)].

Клінічні симптоми АКМ часто розвиваються за алгоритмом так званого "Алергічного маршу." Ця типова послідовність починається з ранньої сенсибілізації до харчових алергенів, прогресує до атопічного дерматиту, розвитку сенсибілізації до інгаляційних алергенів і астми. У той час, коли ця все ще корисна парадигма формування послідовності проявів атопічного фенотипу існує, деякі висновки щодо переходу від проявів алергії з одного органу в інший почали викликати сумніви. У ряді досліджень показано, що далеко не завжди зберігається ця послідовність симптомів. Дослідження MAS виявило, що підгрупа дітей з раннім та важким атопічним дерматитом (АД) мала більш високу поширеність раннього початку бронхоспазму в порівнянні із середньоважким АД (46,3 % та 32,1 % відповідно - P < 0,001). У цих дітей були відмінності спектру сенсибілізації і більш низькі показники дихальної функції у віці 7 років [[[17]](#endnote-17)]. Ці спостереження дають можливість припустити існування різних фенотипів хвороби, і АД може співіснувати з астмою, як ранні прояви атопії.

Аналогічно, в когорті англійських дітей були виділені фенотипи в залежності від результатів прик-тестів, проведених у віці 4 та 10 років: діти без атопії (68%), з «ранньою» (4,3%), «пізньою» (11,2%) і хронічною (16,5%) атопією [[[18]](#endnote-18)]. У хворих з хронічною атопією весь процес може бути запущений досить рано (як в когорті хворих з підвищеним рівнем IgE в пуповинній крові) і зберігатися протягом тривалого часу, коли і шкіра, і дихальні шляхи одночасно є органами-мішенями. Можливо, така "хронічна атопія" у дітей з АКМ являє відмінний клінічний фенотип, опис якого ще триває.

**Як довго триває АКМ**?

Середній проміжок часу від постановки діагнозу до одужання від АКМ є кращою (хоча і приблизною) мірою оцінки тривалості хвороби, яка може бути оцінена з проспективного дослідження. Проведення таких досліджень є коштовним, тому виконуються рідко.

Пацієнти, яким АКМ діагностовано у грудному віці, позбавились від неї у віці 1, 2, 3, 5, 10 і 15 років в 56 %, 77 %, 87 %, 92 %, 92 % та 97% випадків відповідно [[[19]](#endnote-19) ,[[20]](#endnote-20)]. Наступні дослідження виявили більшу тривалість захворювання з розвитком толерантності у 44 % протягом півтора року і в 51 % протягом 2 років після встановлення діагнозу. Інші дослідження доводять формування толерантності в більшості випадків (80%) до 3 - 4 років [[[21]](#endnote-21), [[22]](#endnote-22), [[23]](#endnote-23)], але результати різняться відповідно до методики спостереження.

Методологічно тільки оцінка провокаційного харчової тесту як на початку захворювання, так і для доказу розвитку толерантності, забезпечує золотий стандарт інформації. У Фінському дослідженні було знайдено, що у дітей з алергічною реакцією сповільненого типу розвиток толерантності відбувається швидше, ніж у дітей з алергією негайного типу (64%, 92%, і 96% в порівнянні з 31%, 53% і 63% відповідно в 2, 3 і 4 роки) [[[24]](#endnote-24)].

Кілька досліджень повідомляють, що серед пацієнтів алергологічної клініки у 15% дітей з IgE-залежною АКМ алергія зберігалася після віку 8,6 років в той час, як у всіх дітей з IgE- незалежною реакцією толерантність досягалась раніше в середньому на 5,0 років [[[25]](#endnote-25)].

В групі педіатричних пацієнтів, направлених до третинного центру в Італії для подвійного сліпого плацебо-контрольованого харчового провокаційного тесту з коров'ячим молоком, середня тривалість АКМ була 23 міс. У 23% дітей толерантність сформовано через 13 місяців після встановлення діагнозу і у 75% - через 43 місяця [[[26]](#endnote-26)].

В ретроспективних референтних дослідженнях виявлено інші дані щодо тривалості АКМ. У популяції немовлят віком до 3 місяців з алергічним проктитом, опосередкованим АКМ, толерантність була досягнута у віці від 6 до 23 місяців [[[27]](#endnote-27)].

В Ізраїльському дослідженні, менше половини дітей з діагнозом IgE-залежної АКМ протягом перших 9 років життя «переросли» її [[[28]](#endnote-28)].

Американські дослідники повідомили, що тривалість АКМ значно більше, ніж визначена під час проспективних досліджень, які повідомляли про формування толерантності у 54% дітей протягом 54 місяців, і що у 80% дітей непереносимість молока зберігалась до 16 років [[[29]](#endnote-29)].

Прогноз розвитку АКМ може змінюватись залежно від критеріїв відбору популяції, обраних параметрів оцінки атопічного статусу, методів оцінки (відкриті або «сліпі» експериментальні умови), частоти проведення провокаційних проб. В цілому, різноманітні стандарти звітності та ретроспективний дизайн багатьох досліджень забезпечують інформацією тільки для генерації гіпотез про прогноз АКМ. Наше розуміння проблеми залишається обтяженим процедурною різноманітністю, тому вимагає подальшого дослідження [[[30]](#endnote-30), [[31]](#endnote-31), [[32]](#endnote-32), [[33]](#endnote-33), [[34]](#endnote-34), [[35]](#endnote-35)].

Інший значний вплив на результати прогнозу АКМ мають генетичні фактори – для аналізу цього впливу також обмежено інформації.

Діти, у яких респіраторні симптоми розвиваються на початку захворювання, що мають сенсибілізацією до декількох продуктів і початкову сенсибілізацію до загальних респіраторних алергенів, показали більшу тривалість хвороби [[[36]](#endnote-36)]. Ці результати підтверджують висновки про значний вплив різних алергічних фенотипів на перебіг АКМ. Сучасні дослідження узгоджуються з гіпотезою, що модель «алергічного маршу» може бути застосована тільки до певних фенотипів, а не до усіх індивідуумів з атопією. У разі АКМ, може бути кілька різних фенотипів, і якщо вони визначені, можливо підібрати персональну лікувальну стратегію для різних популяцій пацієнтів з атопією.

**Які чинники можуть змінити перебіг АКМ?**

Початок АКМ пов'язаний з експозицією антигену і повторним впливом тригеру. В патогенезі усе більше значення приділяється антиген-презентуючим клітинам слизових оболонок [[[37]](#endnote-37), [[38]](#endnote-38)]. Виключення алергенного продукту після ідентифікації може попередити подальший розвиток харчової алергії. Однак, повного виключення харчових алергенів, таких як арахіс та молоко, важко дотримуватися, та повторні випадкові незначні впливи через шкіряні, респіраторні і шлунково-кишкові бар'єри можуть стимулювати алергію.

Дослідження на тваринах показали, що при певних обставинах, толерантність може розвиватися через механізм апоптозу під впливом високої антигенної стимуляції [[[39]](#endnote-39)]. Інші дослідження, навпаки, доводять формування толерантності під впливом мінімальної кількості алергену [[[40]](#endnote-40),[[41]](#endnote-41)]. Широкий спектр алергенів, які можуть бути введені в дієту, є вірогідним фактором ризику розвитку алергії на дуже ранній стадії, коли імунна система ще функціонально незріла, та модулювання імунної реакції організму до гіперчутливості або толерантності є недосконалим.

Також залишається невизначеним вплив на розвиток алергії раннього або відстроченого введення продукту [[[42]](#endnote-42)]. Існують докази, що введення найдрібніших доз молока в неонатальному періоді зменшують ймовірність алергії до молока в дитинстві [[[43]](#endnote-43)], а тривала експозиція білків коров'ячого молока пов'язана з ризиком більшої тривалості АКМ [[[44]](#endnote-44)].

**Які чинники впливають на тривалість АКМ?**

Позитивний сімейний анамнез атопічного захворювання, клінічне прогресування астми, риніту, і екземи [[[45]](#endnote-45)], ранні респіраторні симптоми (астма та риніт) з шкірними та / або шлунково-кишковими симптомами вважаються факторами ризику для персистенції через залучення декількох органів-мішеней і, як результат, повільнішої ліквідація АКМ. Тяжкі симптоми, виявлені під час діагностики, корелюють з прогнозом щодо більшої тривалості хвороби [[[46]](#endnote-46), [[47]](#endnote-47), [[48]](#endnote-48) .

В одному когортному педіатричному дослідженні більший діаметр пухиря при шкірному прик-тесті зі свіжим молоком достовірно корелював з неможливістю досягти толерантності, хоча це було виявлено не у всіх дослідженнях.

У всіх пацієнтів з АКМ та негативним шкірним прик-тестом на 1 році життя розвилася толерантність до третього року життя. Тим не менш, 25% немовлят з позитивним шкірним прик-тестом у віці одного року все ще мали алергію. Косенсибілізація, що оцінена шляхом шкірних тестів і специфічних сироваткових антитіл, зокрема, до яловичини, яєць, пшениці й сої, також полісенсибілізація до загальних інгаляційних алергенів та високий рівень IgE впливають на збільшення терміну алергії.

Повідомлялося, що зменшення рівнів специфічного IgE до молока корелює з розвитком толерантності: зниження концентрації специфічних IgE антитіл на 99% протягом більше 12 місяців відповідає 94% ймовірності досягнення толерантності до білків коров'ячого молока протягом цього часу. Відповідно, час, що необхідний для досягнення толерантності, може бути передбаченим зниженням рівнів специфічних IgE. Однак, інші дослідження [[[49]](#endnote-49)] довели, що цей прогноз стосується тільки пацієнтів з атопічним дерматитом. В загальній популяції рівні специфічних IgE можуть бути корисні під час постановки діагнозу, але вони не можуть бути надійно використані для прогнозування формування толерантності.

Тривалість АКМ корелює з дозою при харчовій непереносимості. В одному дослідженні визначено - чим менша доза коров'ячого молока в позитивній провокаційній пробі на момент постановки діагнозу, тим довший термін хвороби.

Рівні специфічних IgE також пов'язані з тривалістю АКМ. Як і у випадку з шкірним прик-тестом, зв'язок між досягненням толерантності і концентрацією антитіл слід підтвердити для деяких продуктів (особливо для казеїну, яловичини, сої, яйця і пшениці) і інгаляційних алергенів. Існує значна кореляція між початковою високою сенсибілізацією до найбільш поширених алергенів і уповільненням в досягненні толерантності до білків коров'ячого молока, незалежно від родинного анамнезу. Тим не менш, в популяції дітей із сімейним анамнезом атопії, чутливість до загальних продуктів та інгаляційних алергенів протягом першого року життя були значними і прогнозували тривалість атопічного захворювання до 6 років [[[50]](#endnote-50)].

Сенсибілізація до α-1 казеїну [[[51]](#endnote-51)], β-казеїну, і κ-казеїну була асоційована зі стійкою алергією на молоко незалежно від віку пацієнта. Кілька досліджень показали, що пацієнти з алергією на молоко, у яких виробляються IgE антитіла до значної кількості послідовних епітопів, мають більш стійко виражену алергію ніж ті, у яких виробляються антитіла до конформаційних епітопів. Досі не відомо, чи корелює толерантність до білку коров'ячого молока зі зниженням концентрації Т-клітинних епітопів казеїну при IgE- залежній [[[52]](#endnote-52), [[53]](#endnote-53)] або IgE-незалежній алергії. В свою чергу, не виключено особливе значення третинних (IgE-залежних) або лінійних (IgE- незалежних) [[[54]](#endnote-54)] структур епітопів казеїну. В результаті зміни цих структур до молоко-специфічних антитіл можуть бути залучені антитіла IgA.

Підтримка толерантності у хворих на атопію, як відомо, пов'язана з стійко високою концентрацією специфічних IgG4 антитіл [[[55]](#endnote-55)]. На підставі цих спостережень, потребує уточнення чи потрібно буде проводити скринінг епітоп-специфічних IgE антитіл до молока пацієнтам з АКМ, та чи будуть ці параметри мати клінічний сенс у пацієнтів різних підгруп.

**Висновки**

АКМ часто є першим кроком алергічного маршу, вона може початися в періоді новонародженості та досягти максимуму в перший рік життя з тенденцією до зменшення в підлітковому періоді. АКМ нечасто зустрічається у дорослих. Сучасні уявлення щодо проблеми базуються на фрагментарних дослідженнях з епідеміології факторів ризику та прогностичних факторів.

Початок АКМ пов’язаний з експозицією антигену. Теорії необхідності ранньої профілактичної елімінації коров'ячого молока змінені на протилежні, що доведено рядом досліджень на людях і тваринах.

В ретроспективних дослідженнях доведено залежність формування толерантності від клінічних форм. У дітей із сповільненим типом алергічної реакції толерантність формується швидше, ніж при негайному типі реакції. Діти з початковими дихальними симптоми, сенсибілізацією до кількох продуктів і початковою сенсибілізацією до респіраторних алергенів мають високий ризик більш тривалого перебігу хвороби. Сімейний анамнез атопічної астми, риніту або екземи, ранні респіраторні симптоми з шкірними та/або шлунково-кишковими симптомами, важкий перебіг хвороби розглядаються як фактори ризику для тривалої персистенції АКМ. Великий діаметр пухиря при шкірному прик-тесті зі свіжим молоком суттєво корелює зі стійкою АКМ. Високі рівні специфічного IgE, особливо до казеїну, антитіла до інших харчових та інгаляційних алергенів, менша доза при позитивній харчовій провокаційній пробі також позитивно корелюють з тривалістю АКМ.

Низькі рівні специфічного IgE до молока корелюють з раннім розвитком толерантності. Висунуто гіпотезу, що толерантність до білку коров'ячого молока корелює зі зниженням концентрації IgE та IgG до епітопів казеїну третинної або лінійної структури та стійко високою концентрацією специфічних антитіл IgG4.

Прогноз АКМ не може бути описано з високою вірогідністю, тому що не уніфіковані методи досліджень – визначення IgE статусу, генетики, методи оцінки, критерії відбору, частота провокаційних проб, стандарти звітності та дизайну досліджень – усі вони досить варіабельні. Проблема потребує подальшого вивчення.

**Розділ 12. Лікування алергії до коров’ячого молока**

Згідно існуючих керівництв, головним принципом лікування АКМ є елімінація білку коров'ячого молока з дієти. Під час годування груддю та у дітей старше 2 років необхідності в замінних/штучних сумішах немає. У немовлят молодше 2-х років на штучному вигодовуванні використання сумішей є обов'язковим. В цьому випадку, при виборі суміші необхідно врахувати наступні фактори:

1. Виключення коров’ячого молока з дієти повинно бути повним. Враховувати, що деякі діти можуть мати толерантність до молочних продуктів після термічної обробки.
2. Запобігати контактів з молоком інгаляційним та зовнішнім (шкірним) шляхом.
3. Згідно з правами споживача, необхідно інформувати про вміст усіх інгредієнтів за допомогою відповідних маркувань.
4. Алергія на яловичину в більшості випадків супроводжується алергією на молоко, однак при алергії на молоко не завжди відмічається алергія на яловичину.
5. Усі елімінаційні дієти повинні бути поживно безпечні (відповідати потребам в нутрієнтах), особливо на першому році життя.
6. Дієтичні обмеження слід ретельно контролювати протягом всього періоду спостереження.
7. Необхідно проводити періодичний контроль формування толерантності за допомогою провокаційних проб для запобігання надмірно тривалої дієти.

Таблиця 12-1 підсумовує основні рекомендації, що зроблені міжнародними науковими товариствами по лікуванню АКМ. Це не єдині документи по проблемі – існують керівні настанови по АКМ в Німеччині [[[56]](#endnote-56), [[57]](#endnote-57)], Нідерландах [[[58]](#endnote-58)], Фінляндії [[[59]](#endnote-59)] та Аргентині [[[60]](#endnote-60)], в яких відображені як загальні, так і локальні потреби. Вирішальною стратегією у вирішенні проблеми АКМ є створення національних керівництв, що враховують регіональні особливості: добробут населення країни, поширеність алергії в популяції, наявність методів діагностики, сумішей та замінників молока місцевого виробництва, їх ціну, доступність, відмінність від аналогічних продуктів, що доступні по всьому світу, відшкодування витрат згідно медичних страховок та ін. Наявність таких документів в країні є не тільки бажаним, але й необхідним.

**Розділ 13. Коли можливе виключення білків коров’ячого молока з дієти без замінників коров’ячого молока?**

Немовлятам виключно на грудному вигодовуванні і дітям старше 2-х років не потрібні замінники коров'ячого молока для забезпечення достатнього споживання кальцію (600-800 мг / день).

**Призначення ефективної дієти**

Успішна стратегія елімінації планується з сім'єю хворого та базується на абсолютному виключенні контакту з білками коров'ячого молока.

Матерям дітей на природному вигодовуванні рекомендується продовження грудного вигодовування з елімінацією молочних продуктів з раціону [[[61]](#endnote-61)]. Молочні протеїни, що виявлені в грудному молоці, можуть викликати побічні реакції під час грудного вигодовування в сенсибілізованих дітей [[[62]](#endnote-62)]. Матері на безмолочній дієті потребують додатково кальцій у дозі 1000 мг/добу за кілька прийомів.

Для дітей на штучному вигодовуванні пропонується замісна суміш. Поточні керівництва визначають суміш лікувальною, якщо вона добре переноситься 90% дітей з АКМ [[[63]](#endnote-63)]. Цим критеріям відповідають деякі високогідролізовані суміші на основі сироваткових білків коров'ячого молока та / або казеїну, соєві і рисові гідролізати, амінокислотні суміші.

Для підвищення діагностичного значення фази елімінації, повинні використовуватися найменш алергенні замісники. До 10% дітей з АКМ можуть реагувати на «залишкові» алергени в сумішах з екстенсивним гідролізом [[[64]](#endnote-64)]. «Залишкові» алергени є причиною неефективності терапії в цій ситуації [[[65]](#endnote-65)], частіше викликають шлунково-кишкові симптоми з IgE-незалежним патогенезом [[[66]](#endnote-66), [[67]](#endnote-67)], але реакції негайного типу також мали місце у цих дітей [[[68]](#endnote-68)]. Найбільш ефективні для проведення елімінаційної фази - гідролізована рисова та амінокислотна суміші, безпека яких доведена [[[69]](#endnote-69), [[70]](#endnote-70)], що забезпечують належне харчування [[[71]](#endnote-71)], сприяють збільшенню ваги та швидкому росту.

Планування режиму харчування з елімінацією всіх білків коров'ячого молока з харчових продуктів є спільним консенсусом між науковими товариствами, лікарями первинної ланки та вихователями. Для дитячого харчування перелік продуктів і їх замінників має бути адаптованим до особистих потреб пацієнта [[[72]](#endnote-72)]. Лікар-дієтолог може конкретизувати перелік щоденних варіантів меню для пацієнтів.

При веденні хворих з АКМ необхідно враховувати можливість серйозних алергічних реакцій при інгаляційному або зовнішньому (шкірному) контакті з алергеном [[[73]](#endnote-73), [[74]](#endnote-74)].

**Запобігання випадкового контакту**

З метою забезпечення харчових потреб пацієнтів з алергією, прийнято законодавство щодо детального маркування основних категорій харчових алергенів для оброблених або розфасованих продуктів. З 2005 року (після перегляду попередньої директиви маркірування, що була прийнята Європейським Союзом у вересні 2001 року), 12 продуктів, в тому числі молоко та молочні продукти, зобов'язані бути вказані на етикетці всіх оброблених або розфасованих продуктів. Аналогічні вимоги діють в США згідно законів «Маркування харчових алергенів» та «Захисту прав споживачів». Таким чином, «приховані» алергени, що раніше не потребували маркування та конкретних вказівок (тобто, барвники і ароматизатори і т.д.), повинні тепер бути вказані.

Проте на обох сторонах Атлантики, ці регуляторні зусилля викликали стурбованість з приводу зайвого маркування, що може надалі обмежити навіть потенційно безпечний вибір для споживачів, які страждають на алергію. Гранична концентрація, на якій повинно об'єктивно ґрунтуватися елімінація, невідома і питання щодо дози для діагностики або елімінації вирішується індивідуально [[[75]](#endnote-75)].

Чинне законодавство не забезпечує викриття всіх потенційних домішок. Часто виробник вказує на етикетці попередження про гіпотетичну контамінацію під час обробки харчових продуктів («може міститися...»), щоб відвернути страхові позиви.

В літературі обговорюється участь лактози в розвитку несприятливих реакції у дітей з АКМ [[[76]](#endnote-76), [[77]](#endnote-77), [[78]](#endnote-78), [[79]](#endnote-79)]. Не зафіксовано жодного випадку несприятливої реакції на вживання лактози серед дітей з АКМ у рамках проспективного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження алергенності лактози [[[80]](#endnote-80)]. Таким чином, навіть якщо прийом лактози всередину може сам по собі нести ризик контамінації білками коров'ячого молока (як видно з інцидентів після інгаляції лактозовмістного препарату [[[81]](#endnote-81)]), повна елімінація лактози з раціону дітей з АКМ є невиправданою. Продукти, що призначені для використання дітьми з АКМ можуть містити лактозу [[[82]](#endnote-82)].

**Інформованість щодо перехресно-реагуючих продуктів**

Множинна харчова алергія насправді рідко зустрічається в загальній популяції. Оральні харчові проби підтверджують алергію на один або два алергени (не більше!), в той час як більше десятка продуктів спричинюють харчову гіперчутливість [[[83]](#endnote-83)]. Таким чином, елімінаційні дієти стосовно великої кількості харчових алергенів є некорисними, а стратегія елімінації повинна базуватися на передбачуваних перехресних реакціях між різними білками [[[84]](#endnote-84)].

В контексті AКМ, мова йде про яловичину, що містить «спільний» антигенний білок [[[85]](#endnote-85), [[86]](#endnote-86)]. Молочні продукти і яловичина є важливими джерелами білка в західній дієті (30 кг яловичини на людину споживається в США щорічно [[[87]](#endnote-87)]). АКМ зустрічається на 10 % частіше, ніж гіперчутливість до яловичини [[[88]](#endnote-88)]. У той час як майже всі діти, які страждають алергією на яловичину також мають АКМ [[[89]](#endnote-89)].

Промислова обробка (з виморожуванням або гомогенізуванням), більш, ніж домашнє приготування, може змінити алергенність яловичини [[[90]](#endnote-90)]. Алерголог повинен оцінити перехресну сенсибілізацію під час діагностичного обстеження дитини. Загальне уникнення яловичини всіма дітьми з АКМ є невиправданим.

**Призначення адекватної харчової дієти**

Складання раціону немовлят під час елімінації молока вимагає ретельної оцінки всіх поживних аспектів та індивідуального підходу до пацієнта. Чисельними елімінаційними дієтами слід користуватись як діагностичним інструментом тільки протягом короткого періоду [[[91]](#endnote-91)]. Для розвитку дитини вирішальне значення мають збалансовані дієти з достатньої кількістю білків, калорій, мікроелементів і вітамінів [[[92]](#endnote-92)]. Це особливо актуально для дітей з АКМ, так як їх поживні вимоги потребують збалансованого співвідношення калорій та білку, амінокислотного складу і адекватного джерела кальцію [[[93]](#endnote-93)]. Ігнорування цих принципів може привести до нераціонального харчування, іноді з драматичними наслідками [[[94]](#endnote-94)]. Дотримання заходів елімінації є складним завданням, ставить питання комплаєнсу, як це було доведено в Голандському дослідженні дітей, що дотримувалися елімінаційної дієти з народження для первинної профілактики АКМ [[[95]](#endnote-95)].

**Періодичні переоцінки АКМ**

Елімінаційні стратегії повинні переглядатися щорічно шляхом проведення оральної провокаційної проби. Переконливі симптоми після випадкового вживання молока можуть розглядатися як еквівалент позитивної оральної харчової проби, і подальша процедура може бути відповідно перенесена.

**Висновки**

Найпростіший спосіб боротьби з AКМ є елімінація білків коров'ячого молока. Замінники молока необхідні до 2 років.

При природному вигодовуванні матерям радять продовжувати грудне вигодовування, елімінувати білок молока з дієти, додатково отримувати кальцій.

Для дітей на штучному вигодовуванні доступні замінники, що містять екстенсивно (високо) гiдролізовані сироваткові білки коров'ячого молока та / або гідролізований казеїн, соєву основу, соєві та рисові гiдролизати, амiнокислотні суміші. Цінність таких сумішей підлягає GRADE-оцінюванню у відповідних розділах. Альтернативні види молока не будуть оцінені згідно GRADE-шкали та можуть бути використані на індивідуальній основі.

У кожному разі перелік допустимих продуктів і придатних замінників повинні бути адаптовані до потреби окремих пацієнтів.

Згідно до рекомендацій DRACMA, усі елімінаційні стратегії для пацієнтів повинні переглядатися щорічно, в ідеальному випадку, – на підставі оральної харчової провокаційної проби під наглядом лікаря.

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)

   Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of

   asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.*

   1998;351:1225–1232. [↑](#endnote-ref-1)
2. . de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food

   allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Pediatr.* 1997;86:

   1042–1046. [↑](#endnote-ref-2)
3. . Ja¨rvinen K-M, Ma¨kinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow’s milk challenge

   via human milk evokes immune responses in suckling infants with

   cow’s milk allergy. *J Pediatr.* 1999;135:506 –512. [↑](#endnote-ref-3)
4. Ja¨rvinen K-M, Suomalainen H. Development of cow’s milk allergy in

   breast-fed infants. *Clinical and Experimental Allergy.* 2001;31:978–

   987. [↑](#endnote-ref-4)
5. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow’s milk

   allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int.* 2009;51:544–447. [↑](#endnote-ref-5)
6. . Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. The development of childhood

   asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS).

   *Paed Resp Rev.* 2002;3:265–272. [↑](#endnote-ref-6)
7. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gru¨ber C, Niggemann B, Wahn

   U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic

   dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma.

   *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:925–931. [↑](#endnote-ref-7)
8. . Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez

   FD. Tucson Children’s Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy*

   *Clin Immunol.* 2003;111:661– 675. [↑](#endnote-ref-8)
9. Wickman M. Experience with quantitative IgE antibody analysis in

   relation to allergic disease within the BAMSE birth cohort: towards an

   improved diagnostic process. *Allergy.* 2004;59:S78:30 –31. [↑](#endnote-ref-9)
10. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The

    prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of

    children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:567–573. [↑](#endnote-ref-10)
11. . Ford RPK, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis*

    *Child.* 1982;57:649–652. [↑](#endnote-ref-11)
12. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M.

    Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg whitespecific

    IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin*

    *Immunol.* 2002;110:304 –309. [↑](#endnote-ref-12)
13. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, Sampson HA, Sicherer SH.

    Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med.* 2002;347:1535–1536. [↑](#endnote-ref-13)
14. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA.

    The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility

    of recurrence. *J Allergy. Clin Immunol.* 2003;112:183–189. [↑](#endnote-ref-14)
15. De Frutos C, Zapatero L, Rodriguez A, Barranco R, Alonso E, Martinez

    MI. Re-sensitization to fish after a temporary tolerance. Case report*.*

    *Allergy.* 2003;58:1067–1068. [↑](#endnote-ref-15)
16. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K,

    et al. Food allergy in children and potential allergy medicine users in

    Europe. A randomised telephone survey of children in 10 European

    nations. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:290 –295. [↑](#endnote-ref-16)
17. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gru¨ber C, Niggemann B, Wahn

    U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic

    dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma.

    J Allergy Clin Immunol. 2004;113:925–931. [↑](#endnote-ref-17)
18. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic

    phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with

    allergic disease. *Allergy.* 2005;60:1280 –1286. [↑](#endnote-ref-18)
19. Høst A. Cow’s milk protein allergy and intolerance in infancy. Some

    clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy*

    *Immunol.* 1994;5:1–136. [↑](#endnote-ref-19)
20. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner

    K. Clinical course of cow’s milk protein allergy/intolerance and atopic

    diseases in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002;3:23–28. [↑](#endnote-ref-20)
21. . Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows’ milk

    allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp*

    *Allergy*. 1993;23:124 –131. [↑](#endnote-ref-21)
22. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Mun˜oz

    MF, Martín-Esteban M. Cow’s milk-specific immunoglobulin E levels

    as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow’s milk

    allergy infants. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:866–870. [↑](#endnote-ref-22)
23. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli

    A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow’s milk

    allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow’s Milk

    Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166–

    173. [↑](#endnote-ref-23)
24. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the

    development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity.

    *J Pediatr.* 2004;144:218 –222. [↑](#endnote-ref-24)
25. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and

    prognosis of cow’s milk allergy are dependent on milk-specific IgE

    status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:869–875. [↑](#endnote-ref-25)
26. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli

    A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow’s milk

    allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow’s Milk

    Allergy Cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:166–

    173. [↑](#endnote-ref-26)
27. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balancon-Morival M, Jouan H,

    Le Gall E. Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants. *Arch*

    *Pediatr.* 2003;10:772–775. [↑](#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. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of

    IgE-mediated cow’s milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:

    1172–1177. [↑](#endnote-ref-29)
30. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Mun˜oz

    MF, Martín-Esteban M. Cow’s milk-specific immunoglobulin E levels

    as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow’s milk

    allergy infants. Clin Exp Allergy. 2004;34:866–870. [↑](#endnote-ref-30)
31. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination

    of food specific IgE levels over time can predict the development

    of tolerance in cow’s milk and hen’s egg allergy. *J Allergy Clin*

    *Immunol.* 2004;114:387–391. [↑](#endnote-ref-31)
32. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and

    prognosis of cow’s milk allergy are dependent on milk-specific IgE

    status. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:869–875. [↑](#endnote-ref-32)
33. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the

    development of tolerance to milk in children with cow milk hypersen-

    sitivity. J Pediatr. 2004;144:218–222. [↑](#endnote-ref-33)
34. 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-34)
35. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of

    IgE-mediated cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:

    1172–1177. [↑](#endnote-ref-35)
36. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli

    A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow’s milk

    allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow’s Milk

    Allergy Cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:166–

    173. [↑](#endnote-ref-36)
37. Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune

    system. *Crit Rev Immunol.* 2000;20:103–120. [↑](#endnote-ref-37)
38. . Mayer L, Sperber K, Chan L. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy.*

    2001;56:12–15. [↑](#endnote-ref-38)
39. Chen Y, Inobe J, Marks R. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells

    in oral tolerance. *Nature.* 1995;376:177–180. [↑](#endnote-ref-39)
40. . Weiner HL, Friedman F, Miller A. Oral tolerance: immunologic mechanisms

    and treatment of animal and human organ-specific autoimmune

    diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol.*

    1994;12:809–837. [↑](#endnote-ref-40)
41. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. Immunol Rev. 2005;206:232–

    259 [↑](#endnote-ref-41)
42. Immune Tolerance Network. *About the LEAP Study*. Retrieved from

    http://www.leapstudy.com/study\_about.html. Accessed December 1,

    2009. [↑](#endnote-ref-42)
43. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Ja¨rvenpa¨a¨ AL, Kuitunen P, Lope

    L, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of

    cow’s milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin*

    *Immunol.* 1999;104:457– 461. [↑](#endnote-ref-43)
44. Terracciano L, Bouygue GR, Sarratud T, Veglia F, Martelli A, Fiocchi

    A. Impact of dietary regimen on the duration of cow’s milk allergy. A

    random allocation study. *Clin Experim Allergy.* 2010. [Epub ahead of

    print] [↑](#endnote-ref-44)
45. Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow’s milk protein intolerance

    in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy.*

    1998;28:817– 823. [↑](#endnote-ref-45)
46. . Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.*

    1982;69:173–177. [↑](#endnote-ref-46)
47. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in

    children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 1989;115:23–27. [↑](#endnote-ref-47)
48. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the

    development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr.*

    1992;121:371–377. [↑](#endnote-ref-48)
49. Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C,

    Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of

    food allergy in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin*

    *Immunol.* 2004;14:98 –103. [↑](#endnote-ref-49)
50. . Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Gru¨bl A, von Berg A, et al. Early

    allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children

    aged 6 years: results of the GINI Study. *J Investig Allergol Clin*

    *Immunol.* 2009;19:180 –187. [↑](#endnote-ref-50)
51. . Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification

    of IgE- and IgG-binding epitopes on \_s1-casein: differences in

    patients with persistent and transient cow’s milk allergy. *J Allergy Clin*

    *Immunol.* 2001;107:379 –383. [↑](#endnote-ref-51)
52. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA.

    Role of conformational and linear epitopes in the achievement of

    tolerance in cow’s milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1599 –1606. [↑](#endnote-ref-52)
53. Ja¨rvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA.

    B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow’s milk

    allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:293–297. [↑](#endnote-ref-53)
54. Sletten GB, Halvorsen R, Egaas E, Halstensen TS. Casein-specific

    immunoglobulins in cow’s milk allergic patient subgroups reveal a shift

    to IgA dominance in tolerant patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;

    18:71– 80. [↑](#endnote-ref-54)
55. . Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA,

    Knulst AC, van Hoffen E. Maintenance of tolerance to cow’s milk in

    atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin

    G4. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1103–1110. [↑](#endnote-ref-55)
56. Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B, et al. Positions papier. Das

    Vorgehen bei Sau¨glingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie.

    Padïatrische Allergologie. 2005;4:14–18. [↑](#endnote-ref-56)
57. Kirchlechner V, Dehlink E, Szepfalusi Z. Cow’s milk allergy: guidelines

    for the diagnostic evaluation. Klin Padiatr. 2007;219:201–205. [↑](#endnote-ref-57)
58. Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen C. Landelijke standard

    voedselallergie bij zuigelingen [National standard for food allergy in

    infants]. 5th ed. Den Haag: Voedingscentrum; 2005:80. [↑](#endnote-ref-58)
59. Finnish Paediatric Society. Food allergy in children. Duodecim. 2004;

    120:1524–1538. [↑](#endnote-ref-59)
60. Orsia M, Ferna´ndez A, Follett FR, Marchisone S, Saiege G, et al.

    Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el

    manejo de los nin˜os con alergia a la proteína de la leche de vaca. Arch

    Argent Pediatr. 2009;107:459–470. [↑](#endnote-ref-60)
61. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow’s milk proteinallergy in infants. Arch Dis Child.2007;92:902–908. [↑](#endnote-ref-61)
62. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T. Breast-feeding of allergic infants.J Pediatr. 1999;134:27–32. [↑](#endnote-ref-62)
63. American Academy of Pediatrics.Committee on Nutrition.Hypoallergenic infant formulas.Pediatrics. 2000;106:346 –349. [↑](#endnote-ref-63)
64. deBoissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cows’ milk proteins in infants: safety and durationof amino acid-based formula.J Pediatr. 2002;141:271–273. [↑](#endnote-ref-64)
65. Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S, Zoja A, Martelli A. Milk, soy and rice hydrolysates. Ann Allergy, Asthma & Immunology. 2002;89:86 –90. [↑](#endnote-ref-65)
66. Giampietro PG, Kjellman NIM, Oldaeus G. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula.Pediatr Allergy Immunol.2001;12:83–86. [↑](#endnote-ref-66)
67. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB.Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cows’ milk and multiple food hypersensitivities.J Pediatr. 2001;138:688–693. [↑](#endnote-ref-67)
68. Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milkproteinshydrolysate formula in children with cow’s milk allergy. EurJ Pediatr. 1993;152:760 –762. [↑](#endnote-ref-68)
69. Vanderhoof JA. Hypoallergenicity and effects on growth and toleranceof a new amino acid-based formula with DHA and ARA.J PediatrGastroenterolNutr. 2008;47(Suppl 2):S60 –S61. [↑](#endnote-ref-69)
70. Fiocchi A, Travaini M, D’Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow’s milk and soy. ClinExp Allergy. 2003;33:1576 –1580. [↑](#endnote-ref-70)
71. D’Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows’ milk protein allergy: a randomized pilot study Journal of International Medical Research. 2003;31:215–222. [↑](#endnote-ref-71)
72. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, et al.Food allergy: a practice parameter.Annals Allergy Asthma Immunol.2006;96:S3, 1–68. [↑](#endnote-ref-72)
73. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86:583–586. [↑](#endnote-ref-73)
74. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens.CurrOpinAllergy Clin Immunol. 2003;3:211–215. [↑](#endnote-ref-74)
75. Hourihane JO’B. The threshold concept in food safety and its applicability to food allergy.Allergy. 2001;36(Suppl 67):86 –90. [↑](#endnote-ref-75)
76. Barnes Koerner C, Sampson HA.Diets and Nutrition. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives. Cambridge MA: Blackwell Science; 1991:332–354. [↑](#endnote-ref-76)
77. Taylor SL, Hefle SL. Ingredient and labeling issues associated with allergenic foods. Allergy. 2001;56(Suppl 67):S64 –S69. [↑](#endnote-ref-77)
78. Comite´ de Nutrition de la Socie´te´ Franc¸aise de Pediatrie. Infant formulas and soy protein-based formulas: current data. Arch Pediatr. 2001;8:1226–1233. [↑](#endnote-ref-78)
79. Host A, Koletzko B, Dreborg S. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Arch Dis Child. 1999;81:80–84. [↑](#endnote-ref-79)
80. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, TerraccianoL,Ballabio C, Valsasina R. Clinical tolerance to lactose in children with cow’s milk allergy. Pediatrics. 2003;112:359 –356. [↑](#endnote-ref-80)
81. 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 ClinImmunol. 2004;113:558 –560. [↑](#endnote-ref-81)
82. Nasirpour A, Scher J, Desobry S. Baby foods: formulations and interactions (a review). Crit Rev Food SciNutr. 2006;46:665– 681. [↑](#endnote-ref-82)
83. Bock SA. In vivo diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives. 2nd ed. Cambridge MA:Blackwell Science; 1997:161. [↑](#endnote-ref-83)
84. Giovannini M, Fiocchi A, Agostoni C, Riva E. Nutrition in infancy and childhood. In: Wuthrich B, Ortolani C, eds. Highlights in Food Allergy: Monogr Allergy. Basel: Karger; 1996:25–29. [↑](#endnote-ref-84)
85. Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition.* 2000;16:454–457. [↑](#endnote-ref-85)
86. Hirayama K, Akashi S, Furuya M, Fukuhara KI. Confirmation and revision of the primary structure of bovine-serum albumin by esims and frit-FAB LC-MS. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;173:639–646. [↑](#endnote-ref-86)
87. Ayuso R, Lehrer SB, Tanaka L, Ibanez MD, Pascual C, et al. IgE antibody response to vertebrate meat proteins including tropomyosin.

    *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:399–405. [↑](#endnote-ref-87)
88. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow’s milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:293–300. [↑](#endnote-ref-88)
89. Fiocchi A, Travaini M, Sala M, Silano M, Fontana P, Riva E. Allergy to cow’s milk in beef-allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:64. [↑](#endnote-ref-89)
90. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Galli CL. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy.* 1998;53:798–802. [↑](#endnote-ref-90)
91. Crawford LV. Allergy diets. In: Bierman CW, Pearlman DS, eds. *Allergic Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence*. Philadelphia:

    Saunders; 1980: 394–400. [↑](#endnote-ref-91)
92. Reinhardt MC. Food allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis, and management. In: Businco L, ed. *Advances in Pediatric Allergy*.

    Amsterdam: Elsevier; 1983:155–194. [↑](#endnote-ref-92)
93. Black RE. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:675–680. [↑](#endnote-ref-93)
94. Nguyen J, Cazassus F, Atallah A, Baba N, Sibille G, Coriatt D. Kwashiorkor after an exclusion diet for eczema. *Presse Med.* 2001;30:1496–1497. [↑](#endnote-ref-94)
95. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CMA, Kukler J, Duiverman EJ, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ. Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1384 –1390. [↑](#endnote-ref-95)