

Иван ВАНДЕНПЛАС<sup>1</sup>, Йохан МАРЧАНД<sup>1,2</sup>, Лиен МЕЙНС<sup>2</sup><sup>1</sup> UZ Brussel, Брюссельский свободный университет, Бельгия<sup>2</sup> AZ Больница в Вилворде, Бельгия

# СИМПТОМЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

## АЛЛЕРГИИ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО

**Введение.** Диагностика и лечение аллергии на коровье молоко является предметом споров в связи с отсутствием специфических симптомов и надежных диагностических тестов.

**Метод.** В целях поиска оригинальных статей и обзоров на эту тему использованы базы данных.

**Результаты.** Как и раньше, «провокационная проба» рекомендуется в качестве наиболее специфического и чувствительного диагностического теста, несмотря на то что положительная провокационная проба не доказывает вовлеченность в патологический процесс иммунной системы. Провокационная проба не рекомендуется только в случае анафилаксии, что встречается крайне редко.

Для повышения осведомленности врачей в целях лучшего распознавания симптомов, вызванных употреблением коровьего молока, была разработана, но еще не валидирована Шкала оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока (CoMiSS). Сегодня рекомендуемый диагностический подход включает элиминационную диету с приемом полного гидролизата коровьего молока с последующим проведением провокационной пробы. В тяжелых случаях применяют аминокислотные смеси. Возрастающая популярность рисовых гидролизатов объясняется тем, что они доказали свою эффективность, лучше переносятся и дешевле, нежели смеси на основе полного гидролизата коровьего молока. Дополнительной альтернативой могут стать детские смеси на основе сои, так как в соответствии с данными обзора около 10–15% детей с аллергией на коровье молоко будут иметь такую же реакцию на сою.

Применение пробиотиков может стать дополнительным средством в лечении аллергии на коровье молоко.

**Вывод.** Для большинства пациентов полные гидролизаты коровьего молока остаются первым средством при лечении аллергии на коровье молоко, а аминокислотные смеси используются в самых тяжелых случаях. Рисовые гидролизаты и соевые детские смеси считаются средствами второго выбора.

*Ключевые слова:* аллергия на коровье молоко, диагностика, симптомы, лечение, элиминационная диета, смеси на основе полного гидролизата коровьего молока.

Yvan VANDENPLAS<sup>1</sup>, Johan MARCHAND<sup>1,2</sup>, Lien MEIS<sup>2</sup><sup>1</sup> UZ Brussels, Brussels Free University, Brussels, Belgium<sup>2</sup> Willword Hospital AZ, Belgium

### SYMPTOMS, DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ALLERGY TO COW'S MILK

**Introduction.** Diagnosis and treatment of allergy to cow's milk is subject to dispute in the absence of specific symptoms and reliable diagnostic tests.

**Method.** Databases were used to search for original articles and reviews on the subject.

**Results.** As before, a «provocative test» is recommended as the most specific and sensitive diagnostic test, despite the fact that a positive provocative test does not prove involvement in the pathological process of the immune system. A provocative test is not only recommended in case of anaphylaxis, which is extremely rare.

To raise awareness among physicians in order to better recognize symptoms caused by the consumption of cow's milk, a Scale of symptoms arising from the use of cow's milk (CoMiSS) has been developed but not yet validated. Today the recommended diagnostic approach includes an elimination diet with the intake of a complete hydrolysate of cow's milk, followed by provocative tests. In severe cases amino acid mixtures are used. The growing popularity of rice hydrolysates is due to the fact that they have proven effective, better tolerated and cheaper than a mixture on the basis of a complete hydrolysate of cow's milk. An additional alternative could be soy-based baby formulas as in accordance with the data of the review about 10–15% of children with allergy to cow's milk will have the same response to soy.

Use of probiotics could be an additional tool in the treatment of allergy to cow's milk.

**Conclusion.** For most patients, complete hydrolysates of cow's milk remains the first tool in the treatment of allergy to cow's milk and amino acid mixtures used in the most severe cases. Rice hydrolysates and soy infant formula are considered the second choice means.

*Keywords:* allergy to cow's milk, diagnosis, symptoms, treatment, elimination diet, a mixture based on a complete hydrolysate of cow's milk.

## ВВЕДЕНИЕ

Частота аллергических болезней, вовлекающих в патологический процесс желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и кожу, резко увеличивается во всем мире. Аллергия на коровье молоко является «нежелательным

эффектом вследствие специфической реакции иммунной системы, возникающей каждый раз при употреблении белка коровьего молока». Аллергия на коровье молоко – одна из самых частых причин пищевой аллергии у детей раннего возраста [1]. Однако неизвестно, увеличивается ли распространенность аллергии на коровье молоко [2].

Ведение ребенка с симптомами, возникающими при употреблении коровьего молока, или с аллергией на коровье молоко различное [3]. Аллергией является неадекватная иммунная реакция на один или несколько молочных белков. Непереносимость коровьего молока является следствием недостаточности лактазы, фермента щеточной каймы, который способствует перевариванию лактозы, основного сахара в молоке, и почти всегда является осложнением другого состояния у детей раннего возраста. У многих детей обнаруживаются симптомы, «возникающие при приеме пищи». Иногда они могут быть только иммунно-опосредованными, как в случае с атопическим дерматитом, и исчезать на диете, исключающей коровье молоко. Однако в случае желудочно-кишечных симптомов (регургитация, запор) или общих симптомов (плач, недомогание) вовлеченность в процесс иммунной системы может быть неясной.

**Аллергия на коровье молоко является «нежелательным эффектом вследствие специфической реакции иммунной системы, возникающей каждый раз при употреблении белка коровьего молока». Аллергия на коровье молоко – одна из самых частых причин пищевой аллергии у детей раннего возраста**

Определение, что называть гипоаллергенной смесью, отличается в разных частях мира. В Европе гипоаллергенной смесью называется смесь с пониженной аллергенностью, т. е. с гидролизированным белком. В США гипоаллергенной смесью называется смесь, эффективная не менее чем у 90% (с доверительным интервалом 95%) детей с аллергией на коровье молоко. Из-за методологических и географических различий в терминологии точная распространенность аллергии на коровье молоко АКМ неизвестна и, по приблизительным оценкам, составляет от 1,9 до 4,9% в первый год жизни [4, 5].

По данным отчета из Дании, до половины случаев аллергии на коровье молоко являются IgE-опосредованными [6]. До 10–15% всех манифестных симптомов желудочно-кишечного дискомфорта у младенцев возникают при употреблении коровьего молока. Если исходить из представления родителей о наличии аллергии у детей, то количество детей, у которых может быть аллергия на коровье молоко, намного больше, чем фактический уровень заболеваемости ею с положительной провокационной пробой. В соответствии с сообщениями родителей процентная доля детей раннего возраста с симптомами, возникшими при употреблении коровьего молока, колеблется в диапазоне от 1 до 17% [3].

«Аллергический марш» описывает ход развития проявлений атопии, начиная с атопического дерматита и заканчивая астмой и риноконъюнктивитом [7]. На «аллергический марш» также оказывают влияние средовые и генетические факторы. Детская гидролизованная смесь может предупредить развитие атопического дерматита, а возможно, и аллергию на коровье молоко [8, 9].

У 85–90% младенцев с аллергией на коровье молоко переносимость его появилась в возрасте трех лет. Высокие уровни IgE предсказывают более длительное сохранение аллергических реакций на коровье молоко [4, 6]. Тем не менее большая часть информации о естественном ходе течения аллергии на коровье молоко поступает из центров высокоспециализированной медицинской помощи и специализированных учреждений. В этих центрах лечат только самые тяжелые случаи. Другими словами, на уровне оказания первичной медицинской помощи данные о естественном ходе течения аллергии на коровье молоко отсутствуют.

## СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА

Симптомы, возникающие при употреблении коровьего молока, обычно появляются в течение первого месяца с момента его введения. Аллергия на коровье молоко редко развивается у детей старше одного года. У многих симптомы появляются в двух или более системах органов. Это может вводить в заблуждение, так как врачи могут уметь идентифицировать аллергию на коровье молоко только как моносимптоматическую болезнь. В *таблице 1* обобщены классические симптомы. Анафилаксия является единственным специфическим симптомом пищевой аллергии. Симптомы могут подразделяться на IgE- и неIgE-опосредованные.

Типичные IgE-опосредованные симптомы включают крапивницу, ангионевротический отек, рвоту, понос и анафилактический шок. Дерматиты и риниты могут быть как IgE-, так и неIgE-опосредованными. Рвота, запор, гемосидероз, мальабсорбция, атрофия ворсинок, эозинофильный проктоколит, энтероколит и эозинофильный эзофагит являются неIgE-опосредованными реакциями. Аллергия на коровье молоко также может вызвать респираторные синдромы, такие как хронический ринит и астма. В ряде случаев синдром внезапной детской смерти может быть связан с аллергией на коровье молоко, так

**Таблица 1. Симптомы и признаки, связанные с АКМ**

### Желудочно-кишечные

- Дисфагия, диспепсия
- Колики, боль в желудке
- Рвота, регургитация, тошнота
- Анорексия, отказ от еды, чувство быстрого насыщения
- Диарея ± потеря кишечного белка или крови
- Запор ± перианальная сыпь
- Отсутствие прибавки в весе
- Скрытая потеря крови; железо-дефицитная анемия
- Задержка пищевых остатков

### Респираторные

- Насморк, хронический кашель
- Чихание/свистящее дыхание
- Затруднение дыхания

### Кожные

- Крапивница, атопическая экзема, ангиоотек

### Общие

- Анафилаксия
- Шокоподобные симптомы с тяжелым метаболическим ацидозом, рвотой и диареей (FPIES)

как у некоторых из этих детей выявлено ларингеальное воспаление [11]. Иногда раздражительность, головокружение и колики могут быть единственными симптомами аллергии на коровье молоко [4, 12]. Проведение диагностических исследований (IgE, специфический радиоаллергосорбентный анализ и кожная инъекционная проба) зависит от возможностей и установившейся практики на местах, но обычно не рекомендуется [4]. Отрицательный результат пробы не исключает аллергию, при этом также встречаются ложноположительные результаты, хоть и относительно редко для специфических аллергенов коровьего молока [4].

**В соответствии с сообщениями родителей процентная доля детей раннего возраста с симптомами, возникшими при употреблении коровьего молока, колеблется в диапазоне от 1 до 17%**

Недавно в целях повышения осведомленности о симптомах, появляющихся при употреблении коровьего молока, была предложена симптомо-ориентированная Шкала оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока (CoMiSS) [13]. У 80% пациентов провокационная проба, вероятнее всего, будет положительной, если после употребления полного гидролизата первоначальный балл > 12 уменьшится более чем в два раза [14]. Большая часть рекомендаций допускает выполнение открытой провокационной пробы у младенцев с подозрением на аллергию на коровье молоко, хотя золотым стандартом ее диагностики является двойная слепая провокационная проба [4].

В таблице 2 представлены стандартизированные правила выполнения провокационной пробы [4]. Провокационные пробы всегда должны выполняться под медицинским наблюдением, но необязательно в условиях стационара. При подозрении на развитие острых, тяжелых или непредсказуемых симптомов рекомендуется госпитализация [4]. Родители часто неохотно соглашаются на выполнение провокационной пробы, потому что состояние детей с аллергией может снова ухудшиться. Более того, результат провокационной пробы часто трудно интерпретировать. Поскольку в соответствии с рекомендациями провокационная проба занимает примерно полдня, реакции немедленного типа относительно легко заметить. Однако после проведения пробы пациент возвращается домой и родителям необходимо продолжить выполнение провокации, обеспечив достаточное суточное употребление тестируемого продукта питания. На самом деле, примерно у половины детей появляется отсроченная реакция, которую можно заметить только при активном участии родителей и организации адекватного последующего наблюдения. В диагностике аллергии на коровье молоко общий IgE не является информативным, но уровень IgE имеет отношение к развитию пищевой переносимости: чем ниже общий IgE, тем быстрее сформируется переносимость. Специфический IgE и кож-

ные инъекционные пробы часто адекватно подтверждают подозреваемый диагноз, хотя также встречаются и ложноположительные результаты. При этом отрицательные результаты пробы не исключают аллергию на коровье молоко, так как существует IgE-отрицательная аллергия. В англоязычной литературе кожная аллергическая проба на атопию, популярная во Франции, не рассматривается в качестве надежного диагностического теста. Иные диагностические тесты могут выполняться только в специализированных лабораториях или показаны для проведения в очень конкретных клинических состояниях, как, например, биопсия слизистых оболочек у младенцев с кровью в стуле. Следовательно, хочется надеяться, что после валидации шкала CoMiSS может стать ценным диагностическим инструментом [13].

## ЛЕЧЕНИЕ

У младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, его следует продолжать, а мать должна придерживаться строгой диеты, исключающей коровье молоко [3, 4]. Маме рекомендуется прием кальциевых добавок. Интактный бычий альфа 1 казеин, который считается основным аллергеном коровьего молока, легко секретируется в молоко женщины [15]. В случае исчезновения симптомов, для подтверждения диагноза *аллергии на коровье молоко* его следует снова начать вводить в диету матери.

Если материнская элиминационная диета не дала улучшения, диагноз *аллергия на коровье молоко* не может быть подтвержден (при условии соблюдения матерью этой диеты). Нельзя также исключить реакцию младенца на другие аллергены, присутствующие в материнском молоке; при подозрении аллергии на другие пищевые белки для получения практических рекомендаций в отношении исключающей диеты желательно привлечь диетолога.

Всякий раз, когда у младенца на искусственном вскармливании проявляются манифестные симптомы и признаки непереносимости, врачи стараются либо заменить детскую смесь полностью, либо назначить ее как дополнение к грудному молоку. В соответствии с рекомендациями, полностью гидролизованные смеси являются первым выбором [4, 12]. Полностью гидролизованные смеси на основе сыворотки или казеина, с подтвержденной эффективно-

**Таблица 2. Пример стандартизированного протокола для проведения открытой провокационной пробы**

- Нанести каплю смеси на губы
- При отсутствии реакции через 15 минут дать смесь перорально
- и увеличивать дозу поэтапно (0,5; 1; 3; 10; 30; 50 до 100 мл) каждые 30 минут
- Наблюдать не менее 2 часов
- Если результат отрицательный, ребенок должен выпивать каждый день не менее 200 мл детской смеси на основе коровьего молока в течение следующих 2 недель; врач должен ежедневно связываться с родителями, или при появлении симптомов родители должны обратиться к врачу, чтобы задокументировать аллергическую реакцию замедленного типа

стью более чем у 90% младенцев, являются первым выбором лечения. В полностью гидролизованных смесях большая часть азота представлена в виде свободных аминокислот и пептидов <1500 лДа [16]. Использование аминокислотных смесей ограничено самыми тяжелыми случаями или случаями, когда польза этих смесей перевешивает их стоимость. В случаях, когда полностью гидролизованных смесей нет в наличии, если младенец отказывается ее пить или она слишком дорогая, вторым выбором является рисовая гидролизованная смесь или соевая детская смесь. Частично или полностью гидролизованные рисовые смеси находятся в свободной продаже. В некоторых частях мира также есть соевый гидролизат.

В целом иные виды молока млекопитающих, такие как овечье и козье молоко, не показаны. Во-первых, многие виды этого молока не адаптированы под пищевые потребности младенцев. Однако в значительном числе стран детские смеси на основе козьего молока выведены на рынок. Но высокая частота возникновения перекрестной реактивности у пациентов с аллергией на коровье молоко не позволяет рекомендовать этим детям детские смеси на основе козьего молока [17].

Таким образом, детские смеси на козьем молоке не являются выбором в лечении аллергии на коровье молоко. У пациентов с аллергией на коровье молоко имеется значительная перекрестная сенсibilизация к белкам молока, полученного от кошерных животных, но намного меньше, чем к белкам молока от некошерных животных [18]. В качестве возможных вариантов была выполнена оценка молока верблюда, кобылы и осла [19–21]. Ослиное молоко оказалось особенно эффективным в лечении аллергии на коровье молоко [22, 23]. Тем не менее ни один из этих альтернативных вариантов лечения не отвечает пищевым требованиям детской смеси и, следовательно, не может быть рекомендован для лечения аллергии на коровье молоко по диетологическим причинам.

***Симптомы, возникающие при употреблении коровьего молока, обычно появляются в течение первого месяца с момента его введения. Аллергия на коровье молоко редко развивается у детей старше одного года. У многих симптомы появляются в двух или более системах органов***

Частично гидролизованная смесь на основе коровьего молока не пригодна для лечения. Теоретически в ходе процесса производства полностью гидролизованных смесей разрушаются аллергические эпитопы, целью разработки частично гидролизованных смесей было уменьшение количества эпитопов, возможно вызывающих сенсibilизацию, но тем не менее содержащих пептиды с иммуногенностью, достаточной для индуцирования пероральной толерантности. Употребление непереработанного коровьего молока в раннем детстве защищает от респираторных инфекций [24]. Тем не менее непереработанное коровье молоко не может быть рекомендовано младенцам по диетологическим причинам.

Детям на искусственном вскармливании с анафилаксией (что встречается очень редко) рекомендуется употребление аминокислотных смесей в течение 2–4 недель. Если улучшений нет, это не аллергия на коровье молоко.

***Детям на искусственном вскармливании с анафилаксией (что встречается очень редко) рекомендуется употребление аминокислотных смесей в течение 2–4 недель. Если улучшений нет, это не аллергия на коровье молоко. Если улучшение наступает, то в этой ситуации провокационная проба не рекомендуется***

Если улучшение наступает, то в этой ситуации провокационная проба не рекомендуется. Долговременный план лечения должен включать на определенном этапе (через 6–9 месяцев или когда ребенку исполнится год) провокационную пробу с полностью гидролизованными смесями перед повторным переходом на коровье молоко (все в условиях стационара) [4, 12]. Основное большинство младенцев с подозрением на аллергию на коровье молоко будут находиться на искусственном вскармливании и иметь комбинацию симптомов, указанных в шкале CoMiSS [13]. Этим младенцам рекомендуется прием полностью гидролизованных смесей – с доказанной эффективностью в течение 2–4 недель. Если симптомы не исчезают, аллергия на коровье молоко маловероятна. Тем не менее, поскольку небольшой процент младенцев с аллергией на коровье молоко по-прежнему будут реагировать на пептиды, присутствующие в полностью гидролизованных смесях, этой подгруппе следует рассмотреть назначение аминокислотных смесей. В случае исчезновения симптомов, рекомендуется выполнить провокационную пробу с коровьим молоком под медицинским наблюдением.

В соответствии с руководством «Диагностика и обоснование лечения аллергии на коровье молоко Всемирной аллергологической организации (DRACMA)», при IgE-опосредованной аллергии на коровье молоко полностью гидролизованные смеси на основе коровьего молока предпочтительнее соевой детской смеси, но требуется больше данных: «очень мало данных, подтверждающих возможное преимущество полностью гидролизованных смесей по сравнению с соевой смесью» [3]. Несмотря на использование соевой детской смеси более столетия, ее популярность варьируется в широких пределах [12]. Организация Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments обратила внимание на присутствие в смеси изофлавонов и их неизвестное влияние на здоровье детей. По данным обзора литературы Американской педиатрической академии, от 10 до 14% детей с аллергией на коровье молоко приобретут сенсibilизацию к сое с более высоким уровнем заболеваемости неIgE-опосредованной аллергией на коровье молоко, чем IgE-опосредованной [25]. В соответствии с последним метаанализом распространенность аллергии к сое в общей популяции составила 0,5%, тогда как распространение сенсibilизации после использования соевой смеси достигло 8,7% [26].

Детская смесь на основе сои отличается высоким содержанием изофлавонов, которые, по данным исследований на животных, вызывают эстрадиол-подобные эффекты [27]. Рисовые гидролизаты, запускаемые в серийное производство все в большем количестве стран, могут получить большее научное обоснование в связи с накоплением данных об эффективности и безопасности [28, 29]. Содержание мышьяка в рисовой детской смеси должно быть указано [30]. Полностью гидролизованные смеси на основе рисового белка не содержат аллергенов к белкам коровьего молока. Более того, рисовые гидролизаты продаются по более низкой цене, чем полностью гидролизованные смеси на основе коровьего молока. При наличии анафилактической реакции WAO-DRACMA рекомендует использовать аминокислотные смеси, а не полностью гидролизованные смеси [3]. В соответствии с этим же руководством при синдроме энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES), аминокислотные смеси также являются первым выбором [3].

При лечении аллергии на коровье молоко необходимо помнить, что аллергенные пептиды являются потенциально опасными. Рекомендуется использовать пептиды с пониженной аллергенностью, но способные индуцировать переносимость. Следовательно, частично гидролизованные смеси не могут использоваться для лечения, но являются действенным средством профилактики. Поскольку частично гидролизованные смеси содержат больше пептидов, чем полностью гидролизованные смеси, частично гидролизованные смеси могут вызвать активацию симптомов у сенсibilизированных младенцев [3, 4, 12].

**При наличии анафилактической реакции WAO-DRACMA рекомендует использовать аминокислотные смеси, а не полностью гидролизованные смеси. В соответствии с этим же руководством при синдроме энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES), аминокислотные смеси также являются первым выбором**

Несмотря на то что переносимость полностью гидролизованных смесей у пациентов с аллергией на коровье молоко составляет >90%, а аминокислотных смесей >95%, переносимость частично гидролизованных смесей у младенцев с аллергией на коровье молоко менее 50% [4].

В попытке стандартизировать диагностику и лечение аллергии на коровье молоко многие научные общества разработали рекомендации. Из-за отсутствия специфических симптомов аллергия на коровье молоко характеризуется как избыточной, так и недостаточной диагностикой. Доступность и стоимость смеси также влияют на решения о ведении пациентов, принимаемые врачами.

## КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Дополнение детской смеси, такой как полностью гидролизованные смеси, пребиотиками или пробиотика-

ми (*L. rhamnosus GG*, *Bifidobacteria breve*) также является дополнительным преимуществом [31]. Состав кишечной микробиоты у младенцев с аллергией на коровье молоко и без нее отличается как по составу, так и по количеству [32]. Следовательно, прием пробиотиков, полезных бактерий может способствовать восстановлению здорового равновесия кишечной микробиоты и повысить эффективность исключающей диеты. Известно, что пробиотики оказывают перекрестное воздействие на кишечные иммунные клетки.

**Диагностика аллергии на коровье молоко все еще затруднена. Наиболее рекомендуемым и предпочтительным выбором лечения по-прежнему является полностью гидролизованная смесь, тогда как в самых тяжелых случаях используют аминокислотные смеси**

Основную антигенную нагрузку кишечника составляют пищевые антигены и кишечная микробиота. Пероральная переносимость является результатом постоянного отсутствия реакции на пищевые антигены. Кишечная микробиота играет существенную роль в корректировке иммунного ответа [33].

В просвете кишечника пробиотические бактерии выполняют различные механизмы действия: гидролизуют пептиды, являющиеся потенциально антигенными, снижают проницаемость кишечника и, как следствие, уменьшают проникновение антигенов из просвета кишечника в системный кровоток, стимулируют местное производство IgA, регулируют местные воспалительные реакции и стимулируют дифференциацию и рост слизистой ЖКТ [32]. Прием *Lactobacillus rhamnosus* LGG детьми (возраст <2 лет), страдающими от экземы, с пищевой аллергией, подтвержденной провокационной пробой, вызвал значительное снижение показателя экземы [34]. Смесь, обогащенная LGG, также снижает желудочно-кишечные симптомы у детей с экземой [35]. У последних провокационная проба с коровьим молоком в сравнении с плацебо привела к повышению уровня IgA в кале и снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа [36]. По данным исследования, LGG существенно повышает В-клетки памяти наряду со стимуляцией секреции интерферона-γ у младенцев с аллергией на коровье молоко и IgE-ассоциированным дерматитом в отличие от здоровых [37]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что младенцы с предрасположенностью к атопии могут иметь аномальную структуру кишечной микробиоты, что объясняет благоприятное действие пробиотиков только у этой группы [38]. Добавление LGG в полностью гидролизованные смеси на основе казеина существенно снизило активность воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника по сравнению с тем же гидролизатом без пробиотиков у младенцев с колитом [39]. В группе, получающей пробиотики, через 1 месяц их приема уровень кальпротектина и число детей с сохраняющейся скрытой кровью в стуле значительно снизилось [39]. Основной целью лечения аллергии на коровье молоко, конечно же, является исчезновение симптомов. Тем не

менее второй целью почти такой же степени важности является приобретение пероральной переносимости.

Поскольку обогащение полностью гидролизованных смесей *L casei* CRL431 и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 не привело к повышению переносимости, возможно, что этот эффект является штаммоспецифическим [40].

При сравнении полностью гидролизованной смеси с LGG или без них двойная слепая плацебо-контролируемая пищевая провокационная проба (DBPCFC) в исследовании по сравнению полностью гидролизованных смесей с LGG и без них (не менее  $1.4 \times 10^7$  КОЕ/100 мл) показала отрицательный результат у 15/28 (53,6 %) младенцев, получающих полностью гидролизованные смеси без LGG, и у 22/27 (81,5%,  $p = 0,027$ ) младенцев, получающих полностью гидролизованные смеси с LGG. Эти данные могут

внести изменения в подход к лечению младенцев с аллергией на коровье молоко путем ускорения приобретения ими пищевой переносимости [41].

## Вывод

Диагностика аллергии на коровье молоко все еще затруднена. Наиболее рекомендуемым и предпочтительным выбором лечения по-прежнему является полностью гидролизованная смесь, тогда как в самых тяжелых случаях используют аминокислотные смеси. Рисовые гидролизаты и соевые детские смеси считаются средствами второго выбора. Манипуляция кишечной микробиотой может усилить формирование пищевой переносимости.



## ЛИТЕРАТУРА

- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J All Clin Immunol*, 2011, 127: 594-602.
- Sackesen C. Epidemiology of cow's milk allergy: has it changed? *Clin Transl Allergy*, 2011, 1(Suppl 1): S50.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*, 2010, 3: 157-61.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55: 221-9.
- Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(6 Suppl 1): 33-7.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*, 1990, 45: 587-96.
- Gordon BR. The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44: 765-77.
- Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, et al. When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr*, 2014, 103: 689-95.
- Fuertes E, Standl M, von Berg A, et al. Parental allergic disease before and after child birth poses similar risk for childhood allergies. *Allergy*, 2015 (in press).
- Papadopoulou A, Tsoukala D, Tsoumakas K. Rhinitis and asthma in children: comorbidity or united airway disease? *Curr Pediatr Rev*, 2014, 10: 275-81.
- Scadding GK, Brock C, Chouiali F et al. Laryngeal inflammation in the sudden infant death syndrome. *Curr Pediatr Rev*, 2014, 10: 309-13.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*, 2015, 104: 449-57.
- Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*, 2015, 104: 334-9.
- Vandenplas Y, Althera Study group, Steenhout P, et al. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Medicine*, 2014. doi 10.1177/221050312114523423.
- Coscia A, Orrù S, Di Nicola P et al. Cow's milk proteins in human milk. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3 Suppl): 39-42.
- Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ et al. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9: 31-41.
- Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy*, 2006, 61: 1358-65.
- Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, et al. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a «kosher» epitope? *Isr Med Assoc J*, 2008, 10: 85-8.
- Ehlayel MS, Hazeima KA, Al-Mesaifri F et al. Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc*, 2011, 32: 255-8.
- Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105: 1031-4.
- Vincenzetti S, Foghini L, Pucciarelli S et al. Hypoallergenic properties of donkey's milk: a preliminary study. *Veterinaria Italiana*, 2014, 50: 99-107.
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Use of ass's milk in multiple food allergy. *J Pediatr Gastr Nutr*, 1992, 14: 177-81.
- Monti G, Bertino E, Muratore MC et al. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18: 258-64.
- Loss G, Depner M, Ulfman LH, et al; PASTURE study group. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *Allergy Clin Immunol*, 2015, 135: 56-62.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*, 2000, 106: 346-9.
- Katz Y, Gutierrez-Castrellon P, González MG, et al. A comprehensive review of sensitization and allergy to soy-based products. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, 46: 272-81.
- www.afssa.fr; Mars 2005.
- Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, et al. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*, 2014, 173: 1209-16.
- Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; et al. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. *Arch Dis Child*, 2014, 99: 933-6.
- Hojsak I, Braegger C, Bronsky J et al. Arsenic in rice: a cause for concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60: 142-5.
- Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y et al. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr*, 2013, 102: 990-8.
- Canani RB, Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*, 2013, 5: 651-62.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 331-41.
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99: 179-85.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30: 1604-10.
- Isolauri E. Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. *Nutr Today Suppl*, 1996, 31: 285-315.
- Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ et al. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2010, 41: 370-7.
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN- $\gamma$  production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 131-6.
- Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr*, 2010, 156: 397-401.
- Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE et al. Cow's milk allergy modified by elimination and lactobacilli study group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 1448-54.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G et al. Effect of extensively hydrolyzed casein formula supplemented with Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 580-2.