

Аллергия к белкам коровьего молока у детей грудного возраста – место антигистаминных препаратов

Т.Н. Суровенко¹, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com
 Е.Ф. Глушкова², ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2

² Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Аллергия на коровье молоко – частый диагноз у младенцев, составляет 2–3%. В большинстве случаев проявления аллергии к белкам коровьего молока носят сочетанный полиорганный характер с вовлечением двух и более систем организма ребенка, чаще наблюдаются поражения кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта. Поддержка грудного вскармливания остается первой задачей педиатра при наблюдении ребенка первого года жизни, но при необходимости назначения и выбора из множества смесей для докорма или в качестве основного питания возникает сложный вопрос выбора правильной смеси. Детям из группы риска, без клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока необходимо использовать гипоаллергенные профилактические смеси, созданные на основе частично гидролизованного белка коровьего молока. При сформировавшихся клинических проявлениях аллергии – смеси на основе высокого гидролиза белка, а при их тяжелых проявлениях – на основе аминокислот. К сожалению, у значительной части детей грудного возраста наблюдается поливалентная сенсibilизация, вследствие чего даже правильно подобранная смесь не позволяет полностью устранить все симптомы. Поэтому в дополнение к диетической коррекции часто применяются антигистаминные препараты, как системные, так и топические, а также гормональные топические средства, эмульенты и др. Патогенетическое лечение пищевой аллергии еще не разработано, и единственным решением, которое мы можем принять, помимо элиминационной диеты, это применять симптоматическую терапию. Особой проблемой в педиатрии является недостаток лекарственных средств, в том числе антигистаминных препаратов, разрешенных к применению детям в возрасте до 1 года. В данном возрасте разрешены к применению только некоторые: диметинден, цетиризин, в неотложных случаях – хлоропирамин, начиная с возраста 1 мес. Оптимальными лекарственными формами для детей грудного возраста могут быть сироп, суспензии, капли, а также топические формы – лосьон, гель, эмульсия или крем. Учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден, клинические данные об эффективности и безопасности препарата, можно говорить о его использовании в педиатрической практике. Препарат обладает хорошей антигистаминной активностью, противозудным, противоотечным и антиспастическим действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии.

Ключевые слова: белок, коровье молоко, аллергия, атопический дерматит, дети до 1 года, антигистаминные препараты I поколения

Для цитирования: Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Аллергия к белкам коровьего молока у детей грудного возраста – место антигистаминных препаратов. *Медицинский совет.* 2020;(18):122–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-122-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cow's milk protein allergy and antihistamines using in infants

Tatiana N. Surovenko¹, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com
 Evgeniya F. Glushkova², ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostryakov St., Vladivostok, 690002, Russia

² Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Allergy to cow's milk is a frequent diagnosis in infants and amounts to 2–3%. In most cases, manifestations of allergy to cow's milk proteins are combined polyorganic in nature with the involvement of two or more systems of the child's body, more frequent are lesions of the skin and gastrointestinal mucosa. Supporting breastfeeding remains the first task of a pediatrician when observing a child in the first year of life, but if there is a need to appoint and choose from a variety of formulas for supplementary feeding or as a basic diet, there is a difficult question of choosing the right one. Children at risk without clinical manifestations of allergy to cow's milk proteins should use hypoallergenic preventive formulas based on partially hydrolyzed cow's milk proteins. In formed clinical manifestations of allergy – formulas based on highly hydrolyzed protein, and in their severe manifestations – on the basis of amino acids. Unfortunately, a significant part of infants have polyvalent sensitization, so even a properly selected formula does not fully eliminate all symptoms. Therefore, in addition to diet correction, antihistamines, both systemic and topical, as well as hormonal topical remedies, emollients, etc., are often used. Pathogenetic treatment for food allergies has not yet been developed, and the only solution we can make, in addition to elimination diets, is to apply symptomatic therapy. A special problem in pediatrics is the lack of drugs, including antihistamines, allowed for use in children under the age of 1 year. At this age, allowed to use only a few: dimetindene, ceirizine, in emergency cases – chloropyramine, starting with the age of 1 month. Optimal forms of administration for infants may be syrup, suspensions, drops, as well as topical forms - lotion, gel, emulsion or cream. Taking into account many years of experience with dimethindene, clinical data on the efficacy and safety of the drug, allow its use in pediatric practice. The drug has good antihistamine activity, antipruritic, anti-edema and antispastic effect, and is able to quickly and firmly relieve symptoms of allergy.

Keywords: protein, cow's milk, allergies, atopic dermatitis, children under 1 year old, first generation antihistamines

For citation: Surovenko T.N., Glushkova E.F. Cow's milk protein allergy and antihistamines using in infants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(18):122–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-122-127.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА), особенно аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), часто является первым проявлением аллергии и основой для последующего развития аллергических заболеваний детей и взрослых [1].

Аллергия на коровье молоко – частый диагноз у младенцев, на этот возраст приходится пик заболеваемости, составляя 2–3% [2]. Аллергия на коровье молоко проявляется в виде множества симптомов и признаков, которые обычно развиваются у младенцев и могут регрессировать к 6 годам [3, 4]. АБКМ, так же как и ПА у детей, – не самостоятельный диагноз и может развивать клинику различных аллергических заболеваний от крапивницы и атопического дерматита до бронхиальной астмы и индуцированных пищей энтеропатий [1, 3, 4].

СИМПТОМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АБКМ

В большинстве случаев проявления АБКМ носят сочетанный полиорганный характер с вовлечением в аллергический процесс двух и более систем организма ребенка. Чаще наблюдаются поражения кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта. По данным исследования Н.Г. Приходченко с соавт. [5], изолированный кожный фенотип встречается у 33,3%, гастроинтестинальный – у 21,2%, смешанный фенотип – у 45,5% детей с клиническими проявлениями АБКМ. Однако при углубленном лабораторном обследовании вовлечение органов желудочно-кишечного тракта выявлено авторами исследования у 100% детей с АБКМ. АБКМ может быть источником стресса для ребенка и его семьи из-за безмолочной диеты [6].

ОСНОВЫ ВЫБОРА ПИТАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Всемерная поддержка грудного вскармливания остается первой задачей педиатра по ее важности при наблюдении ребенка первого года жизни. Однако, несмотря на понимание родителями и врачами значения естественного вскармливания для здоровья ребенка, раннее применение молочных смесей при вскармливании детей 1 года жизни имеет распространенный характер. Доступность множества смесей, в том числе профилактических и лечебных, ставит и педиатра, и родителей перед задачей выбора правильной смеси для докорма или в качестве основного питания.

Основа для правильного выбора смеси педиатром – Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019) [3], в которой выделена глава для описания лечебного питания при пищевой аллергии, и в частности при АБКМ. Подходы Национальной программы полностью соответствуют современным международным рекомендациям ЕААСI (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии), ESPGHAN (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии) и рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) DRACMA (Diagnosis and

Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) [1, 2, 7], и ее положения должны стать определяющими при выборе смесей как для профилактики, так и для лечения АБКМ.

У детей из группы риска, но без клинических проявлений АБКМ в качестве докорма или первой смеси необходимо использовать гипоаллергенные профилактические смеси, созданные на основе частично гидролизованного белка коровьего молока. Основным показанием для их назначения служитотягощенный семейный анамнез (аллергические заболевания у родителей, старших детей в семье и родственников ребенка) или высокий уровень общего IgE в пуповинной крови [3]. Гипоаллергенные смеси назначаются детям из группы высокого риска до развития аллергических заболеваний для предотвращения контакта с высокоаллергенными БКМ, с целью профилактики наиболее часто встречающегося вида сенсибилизации и формирования пищевой толерантности к БКМ.

Известно, что основа лечения пищевой аллергии – исключение причинно-значимого аллергена из рациона. Если ребенок переходит на безмолочную диету, врач или диетолог может помочь спланировать сбалансированное питание [2].

Если у ребенка есть высокий риск развития аллергии на коровье молоко, таким детям рекомендовано грудное вскармливание. Известно, что дети, находящиеся на естественном вскармливании, достоверно реже страдают аллергией к БКМ, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании [8]. Однако существует вероятность, что белки коровьего молока могут попасть к ребенку с грудным молоком и вызвать аллергическую реакцию [9]. В таких случаях матери назначается элиминационная диета и проводится оценка ее эффективности. Исключаются все продукты, содержащие молоко, в том числе йогурт, сыр, сливочное масло и т.д., сроком на 2–4 нед. Если отмечено, что диета имеет лечебный эффект, то ее продлевают на срок от 6 мес. [3, 9].

Если же у ребенка на смешанном или искусственном вскармливании сформировались клинические проявления АБКМ в виде поражения кожи и/или слизистой желудочно-кишечного тракта, то основой патогенетического лечения АБКМ становятся смеси на основе высокого гидролиза белка, а при их тяжелых проявлениях – на основе аминокислот.

Другие варианты, такие как смена одной базовой смеси на другую со сменой производителя, использование гипоаллергенных смесей на основе частичного гидролиза белка, смесей на основе неизмененного белка молока от других животных, например козы, овцы, буйвола и др., применять не следует [3, 10–12].

К сожалению, у значительной части детей грудного возраста с АБКМ наблюдается поливалентная сенсибилизация, вследствие чего даже правильно подобранная смесь на основе высокого гидролиза белка не позволяет полностью устранить все симптомы поражения кожи или ЖКТ. При этом показано, что некоторые высокогидролизованные смеси для детского питания на основе молока могут содержать остатки аллергенных молекул, к примеру казеина [13].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ АБКМ

В случае нарушения элиминационной диеты и появления симптомов со стороны кожи и/или желудочно-кишечного тракта, лекарства, такие как антигистаминные препараты, могут уменьшить выраженность аллергической реакции. Поэтому в дополнение к диетической коррекции часто применяются антигистаминные препараты (АГП), как системные, так и топические, а также гормональные топические средства, эмоленды и др.

Активно проводятся исследования в отношении разработки аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) яйцом и коровьим молоком. Некоторые европейские страны формируют руководства по проведению такой терапии [14]. Однако далеко не все страны готовы использовать такую терапию, так как доказательная база эффективности данной группы препаратов еще не сформирована. На настоящий момент имеются противоречивые данные по эффективности и безопасности пероральной АСИТ. Одни публикуют исследования с высокой эффективностью АСИТ, другие, напротив, демонстрируют снижение толерантности к продукту через короткое время после завершения терапии.

Также во многих исследованиях сообщается о выраженных побочных реакциях во время проведения АСИТ при ПА. В 2018 г. опубликованы результаты исследования 23 детей с тяжелой ПА, которым проводилась АСИТ к молоку, яйцу и арахису. Средняя доза белка, которая привела к прекращению введения аллергена из-за возникших нежелательных симптомов, составила 7,5 мг при аллергии на молоко, 25 мг при аллергии на арахис и 15 мг при аллергии на яйца. Чаще всего из побочных действий отмечался местный зуд (73,9% пациентов), но четыре пациента сообщили, что использовали автоинъектор адреналина, а три пациента нуждались в неотложной помощи [15].

ДИАГНОСТИКА АБКМ

Как известно, коровье молоко содержит в себе несколько различных аллергенов. Самые клинически значимые из них – казеин, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин, сывороточный альбумин. Казеин является самым стабильным соединением. Он не поддается распаду при нагревании даже в 120 °С и ферментации в желудочно-кишечном тракте. Остальные три вышеупомянутые белка не обладают такими свойствами, что делает эти аллергены более безопасными для пациентов.

При обследовании детей с АБКМ установлено, что преобладает сочетанная сенсibilизация к различным фракциям БКМ, при этом самыми распространенными являются специфические IgE к казеину pBos d 8 (65,21%) и бета-лактоглобулину pBos d 5 (45,9%), 25% пациентов сенсibilизированы к pBos d 6 (бычий сывороточный альбумин,) и 26,4% – к альфа-лактальбумину Bos d 4. При этом сенсibilизация к определенным белкам коровьего молока во многом определяет клинический фенотип заболевания и диетическую коррекцию АБКМ. Так, на

формирование гастроинтестинального фенотипа наибольшее значение оказывает сенсibilизация к pBos d 4 (альфа-лактальбумину), на формирование кожных проявлений – сенсibilизация к pBos d 8 (казеину молока) и pBos d 6 (бычий сывороточный альбумин) и/или pBos d 5 (бета-лактоглобулина молока) [16].

Хотя единого общепринятого стандарта диагностики АБКМ не существует, однако совокупность данных анамнеза, клинической картины заболевания, эффективность элиминационной диеты и возобновление симптомов после введения молока, данные аллергологического исследования с аллергенами молока и маркеров воспаления слизистой желудочно-кишечного тракта позволяют установить диагноз с большой вероятностью.

В настоящее время стали доступны методы компонентной аллергодиагностики и возможность уточнить причинно-значимый аллерген молока при IgE-зависимом типе АБКМ. По результатам компонентной аллергодиагностики при выявлении сенсibilизации к казеину, пациенту назначается диета с исключением любых продуктов, содержащих молоко. При отсутствии сенсibilизации к казеину и выявлении аллерген-специфических IgE к другим белкам, назначается диета с исключением термически необработанного молока и продуктов, его содержащих. При этом топленое молоко, выпечка, каши, запеканка и другие приготовленные продукты в диету вводить разрешается. Исследования показали, что около 70% детей, имеющих аллергию к молоку или яйцу, могут переносить эти продукты в термически обработанном виде. Интересно, что иммунологические изменения, вызванные диетой, содержащей топленое молоко и яйца, аналогичны изменениям, которые наблюдались во время испытаний пероральной иммунотерапии [17]. Топленое молоко и яичная диета, по-видимому, ускоряют развитие нормальной толерантности к молоку и яйцам по сравнению со строгим избеганием.

Диагностика неIgE-зависимого типа АБКМ в настоящий момент представляет большую трудность для аллергологов и педиатров всего мира. Подходы к ней обсуждаются в последних документах ЕААСI по диагностике и ведению АБКМ у детей на грудном вскармливании [18]. При грудном вскармливании причиной неIgE-зависимого типа АБКМ чаще является бета-лактоглобулин pBos d 5 молока животных, который способен проникать в грудное молоко и стать причиной сенсibilизации. Человеческое же грудное молоко в норме не содержит бета-лактоглобулин [13]. При обследовании такого ребенка аллергообследование, даже компонентное, может дать отрицательный результат, если у ребенка нет сочетанной патологии IgE-зависимого типа, к примеру атопического дерматита или крапивницы. И диагностика такого состояния весьма затруднена, так как симптомы АБКМ со стороны желудочно-кишечного тракта – нарушение кишечного всасывания, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, колики – могут быть и при других состояниях. Поэтому важ-

ность правильно собранного аллергологического анамнеза, клинического обследования, оценки эффективности элиминационной диеты и пробного введения молока при *helGE*-зависимом типе АБКМ трудно переоценить. В трудных диагностических случаях может помочь определение маркеров повышения проницаемости кишечного барьера и развития аллергического воспаления кишечной стенки, к примеру фекального уровня кальпротектина и зонулина, которые могут быть использованы также для контроля эффективности диетотерапии [13, 19, 20]. Такие методы более удобны в педиатрии (неинвазивные), тогда как эндоскопические методы используются по строгим показаниям [13].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Патогенетическое лечение ПА еще не разработано, и единственным решением, которое мы можем принять, помимо элиминационной диеты, это применять симптоматическую терапию. Особой проблемой в педиатрии является недостаток лекарственных средств, в том числе АГП, разрешенных к применению детям в возрасте до 1 года [21, 22]. И хотя в настоящее время известно более 150 АГП, разрешенных к применению при аллергических заболеваниях у детей и взрослых, у детей до года применяются только несколько: диметинден, цетиризин, в неотложных случаях – хлоропирамин, начиная с возраста 1 мес. [23–25].

АГП – это группа препаратов, которые ослабляют эффекты гистамина за счет блокады гистаминовых рецепторов. Гистамин является обязательным участником любого аллергического воспаления и причиной многих его клинических проявлений, поэтому данная группа препаратов широко используется и востребована при лечении АЗ. Назначение АГП детям, как и других лекарственных средств, существенно отличается от терапии взрослых. Это касается не только терапевтических доз, но и способов доставки. Например, у новорожденных снижена секреция желудочного сока, активность ферментов и концентрация желчных кислот, что имеет определяющее влияние на скорость и процент всасывания лекарственных препаратов. Кроме этого, у них ослаблено связывание с белками крови, что замедляет выведение препаратов и может привести к токсическому действию [26].

Оптимальными лекарственными формами для детей грудного возраста могут быть сироп, суспензии, капли, а также топические формы – лосьон, гель, эмульсия или крем. Один из немногих препаратов, разрешенных к применению у детей с возраста 1 мес., – это АГП диметинден (Фенистил®). Фенистил относится к группе алкиламинов и обладает высокой аффинностью к H_1 -рецепторам. В дополнение к антигистаминному действию Фенистил оказывает противоотечный, антиспастический, антихолинергический, антисеротониновый, седативный и местноанестезирующий эффект. Дополнительным преимуществом фенистила является способность угнетать выработку кининов [27].

Фенистил® близок к другим АГП 1-го поколения, но при этом значительно от них отличается меньшей выраженностью мускаринового эффекта, более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия. По этим свойствам он приближается к АГП 2-го поколения [28].

Фенистил в форме капель обладает выраженным противозудным действием и умеренным седативным эффектом. Противозудное действие препарата начинается через несколько часов его использования и сохраняется на протяжении 6–10 ч [4]. Быстрое начало действия препарата обусловлено хорошим проникновением липофильной молекулы к гистаминовым рецепторам кожи, седативный эффект и устранение стимуляции сенсорных нервных окончаний позволяют быстро уменьшить изнурительный зуд кожи и слизистых, следовательно, это помогает нормализовать нарушенный сон, устранить или снизить чувствительность и раздражительность кожи [2]. Эти свойства позволяют использовать Фенистил капли не только для снятия зуда при атопии, но и при зуде неаллергического происхождения: укусах насекомых, инфекционных заболеваниях с кожными высыпаниями, сопровождающимися зудом (ветряная оспа, корь, краснуха) [29].

Капли Фенистил® не следует подвергать воздействию высокой температуры; их можно добавлять в бутылочку с теплым детским питанием непосредственно перед кормлением. Если ребенка уже кормят с ложки, капли можно давать неразведенными.

Фенистил® используется с 1 мес. до 1 года по 3–10 капель 3 раза в сутки, от 1 года до 3 лет по 10–15 капель 3 раза в сутки. Точная форма дозирования (дозатор) позволяет подбирать индивидуальные дозы препарата. За счет приятного сладковатого вкуса дети грудного и раннего возраста хорошо переносят капли Фенистил®.

Удобно, что препарат имеет также топические лекарственные формы – гель (0,1%) и эмульсию (0,1%), оказывающие при топическом применении выраженный противозудный эффект. В возрасте до 4 мес. не разрешены к применению топические глюкокортикостероиды. Фенистил эмульсия или гель позволяют купировать легкие кожные проявления АБКМ.

Важно также правильное уход за кожей ребенка и использование эмоленгов. Другие топические средства необходимо наносить на увлажненную кожу после впитывания эмоленгов.

Гель обладает противозудным, противоотечным и местноанестезирующим действием, оказывает приятный охлаждающий эффект, а благодаря свойствам основы начинает действовать практически сразу после нанесения, сохраняя эффект в течение длительного времени, не оставляя пятен на одежде. Установлено, что выраженное противозудное действие препарата Фенистил гель (0,1%) начиналось через 30 мин после начала лечения и продолжалось в течение 7–8 ч [3].

Эмульсия (0,1%) также оказывает противозудный и противоотечный эффекты, а роликовый аппликатор обе-

спечивает ее строгое дозирование, что в значительной степени повышает экономичность лечения.

Опыт по применению как пероральных, так и топических форм препарата диметиндена (Фенистил®) для лечения различных клинических вариантов АБКМ достаточно большой. Одно из значимых исследований проведено Т.Г. Маланичевой, Н.В. Зиатдиновой и С.Н. Денисовой, применявшими АГП, в том числе диметинден (Фенистил®), для лечения проявлений гастроинтестинального синдрома, ассоциированного с АБКМ. Авторы показали хорошую эффективность Фенистила в лечении всех клинических проявлений аллергии к БКМ (аллергического эзофагита, аллергического гастрита, кишечной колики, аллергической энтеропатии, аллергического колита, хейлита, глоссита, рецидивирующего афтозного стоматита) на фоне диетотерапии с элиминацией причинно-значимых аллергенов [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что, учитывая многолетний опыт применения препарата диметинден (Фенистил®), клинические данные об эффективности и безопасности препарата, использование диметиндена в педиатрической практике не утратило своей актуальности. Препарат обладает выраженной антигистаминной активностью, противоэдематозным и противоотечным действием, способен быстро и стойко снимать симптомы аллергии.

Наличие жидкой формы препарата, его хорошие органолептические свойства обеспечивают возможность широкого применения и гибкого дозирования для детей с возраста 1 мес.



Поступила / Received 05.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2020

Принята в печать / Accepted 01.10.2020

Список литературы

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindsev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
- Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. 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(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- Баранов А.А., Тутьельня В.А., Чумакова О.В., Фисенко А.П., Никитюк Д.Б., Намазова-Баранова Л.С. и др. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2019. 206 с. Режим доступа: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmivaniya-detey-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования пищевой инtolерантности у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(9):149–153. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22664579>.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A.N., Zernova E.S., Katenkova E.U., Grigoryan L.A. Phenotypes And Endotypes Of Cow Milk Allergy In Children. *RJPBCS*. 2019;10(6):177–180. doi: 10.33887/rjpbcs/2019.10.6.21.
- Edwards C.W., Younus M.A. *Cow Milk Allergy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542243>.
- Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J., Restani P., Beyer K., Troncone R. et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
- Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5S):1–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7704117>.
- Kansu A., Yüce A., Dalğıç Ş., Şekerel B.E., Çullu-Çokuğraş F., Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Türk J Pediatr*. 2016;58(1):1–11. Available at: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1549.pdf.
- Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Рославцева Е.А. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;(4-1):138–144. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opravdano-li-primenenie-koziego-moloka-u-detey-s-pischevoy-allergiei-k-belkam-korovego-moloka>.
- Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016;(16):141–147. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147.
- Филатова Т.А., Таран Н.Н., Лаврова Т.Е. Пищевая аллергия у детей раннего возраста: частая проблема, частые ошибки. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(3):75–80. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21916477>.
- Kilshaw P.J., Heppell L.M.J., Ford J.E. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties. *Arch Dis Child*. 1982;57:842–847. Available at: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/57/11/842.full.pdf>.
- Martorell A., Alonso E., Echeverria L., Escudero C., Garcia-Rodriguez R., Blasco C. et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications, contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001.
- Mäntylä J., Thomander T., Hakulinen A., Kukkonen K., Palosuo K., Voutilainen H. et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(2):307–311. doi: 10.1002/iid3.218.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T., Zernova E. Sensitization to cow milk components in children with different phenotypes and endotypes of food allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(S106):872–873. doi: 10.1111/all.13962.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283555bc3.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283555bc3.
- Prikhodchenko N., Shumatova T., Nee A., Katenkova E., Zernova E., Grigoryan L. Noninvasive Marker Of The Intestinal Epithelial Barrier State In Infants With Food Protein-Induced. *RJPBCS*. 2018;9(5):625–628. Available at: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(5\)%5B80%5D.pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(5)%5B80%5D.pdf).
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Ни А., Шишацкая С.Н. Способ дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы IgE-независимой пищевой аллергии у детей. Патент RU 2 657 759 С1. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2657759C1_20180615.
- Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. *Вопросы и ответы*. М.; 2017. 184 с. Режим доступа: https://www.olfa.ua/admin/files/products/gistafen/luss_antigistaminny_Luss-ilovepdf-compressed.pdf.
- Емельянов А.В. Клиническое применение H₁-антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*. 2016;(4):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
- Ревакина В.А., Разина Л.А., Чебуркин А.А. Применение антигистаминных средств в педиатрической практике. *Эффективная фармакология*. 2014;(5):50–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21361782>.
- Агафонов А.С., Ревакина В.А., Филатова Т.А. Фенистил. Возможности применения у детей. *Практика педиатра*. 2008;(5):2–4. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8378>.
- Зурёк Е., Катона М. Применение диметиндена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2011;(4):86–87. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435178>.
- Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта. *Фарматека*. 2011;(11):46–50. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8730>.
- Феденко Е.С., Елисютин О.Г., Ильина Н.И. Эффективность и безопасность диметиндена малеата в клинической практике. *Российский аллергологический журнал*. 2013;10(6):64–68. doi: 10.36691/RJA646.
- Добмейер Т. Актуальность и опыт более чем 40-летнего применения диметиндена малеата. *Врач*. 2012;(4):51–54. Режим доступа: <http://phar-maco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf>.
- Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Кожные проявления инсектной аллергии. Принципы медикаментозной терапии и профилактики. *Российский аллергологический журнал*. 2014;(3):37–45. Режим доступа: <https://rusall-journal.ru/sc/pdf/3-2014.pdf>.
- Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Денисова С.Н. Гастроинтестинальная аллергия у детей. *Лечащий врач*. 2014;(8). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/08/15436030>.

References

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindsvlev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
- Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. 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(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- Baranov A.A., Tutel'yan V.A., Chumakova O.V., Fisenko A.P., Nikityuk D.B., Namazova-Baranova L.S. et al. *Optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation*. Moscow, 2019. 206 p. (In Russ.) Available at: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmilvaniya-detej-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Prikhodchenko N.G. Gastroenterology in 2010 clinical and pathogenetic mechanisms of formation of food intolerance in children. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia gastroenterologija = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2011;9(9):149–153. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22664579>.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A.N., Zernova E.S., Katenkova E.U., Grigoryan L.A. Phenotypes And Endotypes Of Cow Milk Allergy In Children. *RJPBCS*. 2019;10(6):177–180. doi: 10.33887/rjpbcs/2019.10.6.21.
- Edwards C.W., Younus M.A. *Cow Milk Allergy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542243>.
- Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J., Restani P., Beyer K., Troncione R. et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
- Hast A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5S):1–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7704117>.
- Kansu A., Yüce A., Dalgiç B., Şekerel B.E., Çullu-Çokuğraş F., Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Türk J Pediatr*. 2016;58(1):1–11. Available at: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1549.pdf.
- Pampura A.N., Borovik T.E., Zakharova I.N., Makarova S.G., Roslavtseva E.A. Is the use of goat's milk justified in infants with cow's milk protein allergy? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;4(1):138–144. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opravdano-li-primenenie-koziego-moloka-u-detej-s-pischevoy-allergiej-k-belkam-koroviego-moloka>.
- Sidorovich O.I., Luss L.V. Food allergy: principles of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;16(1):141–147. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147.
- Filatova T.A., Taran N.N., Lavrova T.E. Food allergy in infants: common problem, common mistakes. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2014;12(3):75–80. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21916477>.
- Kilshaw P.J., Heppell L.M.J., Ford J.E. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties. *Arch Dis Child*. 1982;57:842–847. Available at: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/57/11/842.full.pdf>.
- Martorell A., Alonso E., Echeverria L., Escudero C., Garcia-Rodriguez R., Blasco C. et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications, contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madri)*. 2017;45(4):393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001.
- Mäntylä J., Thomander T., Hakulinen A., Kukkonen K., Palosuo K., Voutilainen H. et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(2):307–311. doi: 10.1002/iid3.218.
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T., Zernova E. Sensitization to cow milk components in children with different phenotypes and endotypes of food allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(S106):872–873. doi: 10.1111/all.13962.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535bc5.
- Huang F., Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283–292. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535bc5.
- Prikhodchenko N., Shumatova T., Nee A., Katenkova E., Zernova E., Grigoryan L. Noninvasive Marker Of The Intestinal Epithelial Barrier State In Infants With Food Protein-Induced. *RJPBCS*. 2018;9(5):625–628. Available at: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9\(5\)/%5B80%5D.pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(5)/%5B80%5D.pdf).
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Zernova T.S., Ni A., Shishatskaya S.N. *Method of differential diagnostics of gastrointestinal form of ige-independent food allergy in children*. Patent RU 2 657 759 C1. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2657759C1_20180615.
- Luss L.V., Il'ina N.I. *Antihistamines in general clinical practice. Questions and Answers*. Moscow; 2017. 184 p. (In Russ.) Available at: https://www.olfa.ua/admin/files/products/gistafen/luss_antigistaminy_Luss-ilovepdf-compressed.pdf.
- Emelyanov A.V. Clinical use of H₁-antihistamines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4(4):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-74-81.
- Revyakina V.A., Razina L.A., Cheburkin A.A. Use of antihistamines in pediatric practice. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;5(5):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21361782>.
- Agafonov A.S., Revyakina V.A., Filatova T.A. Fenistil. Possibilities of use in children. *Praktika pediatria = Pediatric Practice*. 2008;5(5):2–4. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8378>.
- Terek E., Katona M. Application of dimetindene maleate for various itching skin diseases in childhood. *Lechashchiy vrach*. 2011;4(4):86–87. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435178>.
- Tataurshchikova N.S. Modern aspects of the use of antihistamines in the practice of a therapist. *Farmateka*. 2011;11(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8730>.
- Fedenko E.S., Elisyutina O.G., Ilina N.I. Efficacy and safety of dimethindene maleate in clinical practice. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013;10(6):64–68. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA646.
- Dobmeyer T. Urgency and more than 40 years of experience in using dimethindene maleate. *Vrach = Physician*. 2012;4(4):51–54. (In Russ.) Available at: <http://pharmaco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf>.
- Fedoskova T.G., Luss L.V. Cutaneous manifestations of insect allergy. Principles of treatment and prevention. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2014;3(3):37–45. (In Russ.) Available at: <https://rusalljournal.ru/sc/pdf/3-2014.pdf>.
- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Denisova S.N. Gastro-intestinal allergy in children. *Lechashchiy vrach*. 2014;8(8). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/08/15436030>.

Информация об авторах:

Суровенко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Глушкова Евгения Федоровна, врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: glushkovaef@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana N. Surovenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Glushkova, allergist/immunologist of the Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution State Scientific Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: glushkovaef@gmail.com