

УДК: [613.287.5:612.017.3]:616-053.2-08

**Т.Р. Уманец<sup>1</sup>, О.Г. Шадрін<sup>1</sup>, В.А. Клименко<sup>2</sup>, С.Л. Няньковський<sup>3</sup>,  
В.П. Кандиба<sup>2</sup>, О.М. Ащеулов<sup>2</sup>, О.С. Лупальцова<sup>2</sup>,  
О.С. Няньковська<sup>3</sup>, М.С. Яцула<sup>3</sup>**

## Основні положення настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока

### Частина V. Лікування алергії до коров'ячого молока

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):92-98; doi10.15574/SP.2015.72.92

У статті наведено розділи 15, 16, 17, 18 та 19 керівництва Всесвітньої організації алергологів DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), що стало прототипом для створення вітчизняних Наставов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока (АКМ). У цих розділах розглядаються основні характеристики молока від різних тварин, яке використовують для заміни коров'ячого молока (розділ 15); забезпечення харчової цінності при лікуванні АКМ (розділ 16); вибору лікувальної суміші при різних клінічних ситуаціях (розділ 17); Grade-рекомендації стосовно імунотерапії АКМ (розділ 18) та рекомендації для дослідження та впровадження DRACMA (розділ 19). Наставови 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.

#### Розділ 15. Молоко різних тварин для заміни коров'ячого молока

Молоко кози, вівці, ослиці, верблюда, кобиляче та інші замітники на основі ягнятини або курятини у випадках, де це можливо, запропоновані в якості харчових заміників у немовлят з АКМ. Молоко людини за складом відрізняється від інших видів молока, які не відповідають в повній мірі вимогам щодо необхідних поживних речовин для немовлят. Експерти DRACMA провели огляд літератури з питань толерантності до різних видів молока і перехресної алергії між протеїнами ссавців. Стосовно заміників грудного молока у дітей з АКМ окреслені наступні принципи питання:

1. Чи добре переноситься молоко різних тварин дітьми з АКМ?

2. Скільки дітей з АКМ мали реакції негайного типу на молоко інших ссавців?
  3. Скільки дітей мали реакції сповільненого типу?
  4. Наявність у дітей множинної (полівалентної) харчової алергії.
  5. Поживність і безпечність заміників грудного молока.
  6. Доступність молока інших тварин.
  7. Наскільки приємний, добрий смак замітника молока?
- Більшість із цих питань на разі не мають відповіді для окремих видів молока [1].

Відсутність необхідного складу поживних речовин у молоці ссавців обмежує їх використання у дитячому харчуванні і повинно рекомендуватися до споживання

Таблиця 15–1

**Таксономія молочних протеїнів ссавців: склад і гомологія [3]**

Характеристика	Корова	Буйвіл	Вівця	Коза	Свиня	Одногорбий верблюд	Кобила	Ослиця	Людина
Рід	<i>Bos</i>	<i>Bubalus</i>	<i>Ovis</i>	<i>Capra</i>	<i>Sus</i>	<i>Camelus</i>	<i>Equus</i>	<i>Equus</i>	<i>Homo</i>
Вид	<i>B. domesticus</i>	<i>B. bubalis</i>	<i>O. aries</i>	<i>C. aegagrus</i>	<i>S. domesticus</i>	<i>C. dromedarius</i>	<i>E.f. caballus</i>	<i>E. asinus</i>	<i>H. sapiens</i>
Білки (відсотки)	3,2	4,5	4,9	4,3	4,8	3,6	2,14	2,2	1,25
Казеїн (відсотки)	80	82	84	84	58	74	56	58	40
Сироваткові протеїни (відсотки)	20	18	16	16	42	26	44	42	60
Гомологія									
α <sub>1</sub> -казеїн	100	95,3	88,3	87,9	47,2	44,2	43,3	-	31,9
α <sub>2</sub> -казеїн	100	95,0	89,2	88,3	62,8	58,3	-	60	-
β-казеїн	100	97,8	92,0	91,1	67,0	69,2	60,5	-	56,5
κ-казеїн	100	92,6	84,9	84,9	54,3	58,4	57,4	-	53,2
α-лактоглобулін	100	99,3	97,2	95,1	74,6	69,7	72,4(A); 69,1(B/C)	71,5	73,9
β-лактоглобулін	100	96,7	93,9	94,4	63,9	відсутній	59,4 (1)	відсутній	51,6 (2)
Сироватковий альбумін	100	-	92,4	71,2	79,9	-	74,5	74,1	76,6
Середнє значення	100	96,1	91,1	87,6	64,2	60,0	62,4	62,8	58,4

Таблиця 15–2

Вміст білка в різних типах молока (г/100 мл)

Молоко	Усього	Альбумін	Казеїн
Людське	1,03	0,4	0,4
Осляче	2,0	0,7	0,6
Кобиляче	2,2	1,2	0,3
Коров'яче	3,3	2,5	0,2
Козяче	3,7	3,1	0,6
Овече	5,3	4,5	1,7

дітям після трьох років, бо саме у цьому віці діти вже «переросли» АКМ, і молоко не є необхідним продуктом для цього віку.

Молоко інших тварин (кози, вівці, кобили, верблюдиці, ослиці) або інші замінники на основі ягнятини і курятини широко використовуються для заміни коров'ячого молока у дітей з АКМ. При достатньому вивченні структури, корисності, поширеності використання і вартості, не вистачає комплексних досліджень щодо використання замінників грудного молока в дітей з алергією. У табл. 15–1 наведено алергени молока згідно таксономії з подібностями (відсоток гомології) і відмінностями між білками ссавців [2].

У козячому молоці не вистачає вітамінів В12 та В9 і, такими чином, воно повинно збагачуватися цими вітамінами [16].

Дані дослідження серед дітей віком від 1–5 років з гіпотрофією на Магадаскарі зафіксували відсутність відмінностей у збільшенні ваги при годуванні дітей високоенергетичними сумішами на основі козячого і коров'ячого молока [17].

Подібні дослідження, що проводилися в Новій Зеландії, показали адекватне збільшення зросту в дітей перших місяців життя, що годувалися козячим молоком.

Відсутні дані щодо смакових якостей козячого молока, але вони кращі, ніж у гідролізатів. Враховуючи, що глобального ринку для козячого молока не існує, дані про витрати також можуть варіювати.

#### Молоко верблюдиці

У багатьох частинах світу (Північно-Східна Африка [2], Близький Схід [18], Китай [19]) верблюдяче молоко використовується в якості замінника грудного молока при годуванні немовлят. Молоко верблюдиці містить тільки 2% жиру, що складається переважно з поліненасичених жирних кислот, та багате на мікроелементи [20]. Білковий склад робить це молоко альтернативою для коров'ячого молока через низьку гомологічність протеїнів і відсутність бета-лактоглобуліну [21]. Відмічено толерантність до верблюдячого молока у обмеженої кількості дітей, що страждали на важкі алергічні реакції сповільненого типу на коров'яче молоко [22].

Відсутні дані про смакові якості верблюдячого молока. Великі географічні області світу використовують верблюдяче молоко для виробництва молочних продуктів, хлібобулочних виробів й інших продуктів.

#### Кобиляче та осляче молоко

Склад кобилячого та ослячого молока ближчий до грудного молока [23, 24].

Низький вміст білка (1,3–2,8 г/100мл) не несе ризику навантаження на нирки. Білкова фракція багата на сироваткові протеїни (35–50%). Співвідношення Са/Р становить 1,7, що є оптимальним для метаболізму та засвоєння кальцію [25].

Кобиляче молоко містить велику кількість лінолевої і ліноленової кислот. Внаслідок відмінностей між амінокислотними послідовностями білків у молоці великої рогатої худоби і кобил, відповідні епітопи (антигенні

детермінанти) для зв'язування IgE з коров'ячим молоком відрізняються або повністю відсутні, а перехресна реактивність між кобилячим та коров'ячим молоком низька. Це пояснює, чому використання кобилячого молока виявилось корисним для деяких пацієнтів. У групі з 25 дітей з тяжкою IgE-опосередкованою АКМ був тільки один випадок позитивного результату на подвійний сліпий плацебо-контрольованого тест з кобилячим молоком [26].

Таким чином, при необхідній модифікації за хімічним складом і дотриманні належного гігієнічного контролю, кобиляче молоко є можливою альтернативою у якості замінника коров'ячого молока у дітей з АКМ.

Молоко ослиць схоже на коров'яче молоко за складом і легко доступне в деяких країнах Середземномор'я [27,28]. У дослідженні G. Monti (2007) показано, що 21,2% дітей з АКМ мали алергічні реакції на молоко ослиць [29]. Таким чином, теоретичні дані про ризик потенційної перехресної реактивності між білками коров'ячого і ослячого молока не завжди збігаються з практикою. Необхідні подальші дослідження *in vitro* для розробки показань застосування молока ослиць [30].

У популяції дітей з atopічним дерматитом і неважким перебігом алергії на козяче молоко більшість з них переносить молоко ослиць — толерантність відмічалася у 88% дітей [12].

#### Молоко свиней, буйволів і оленів

Молоко цих трьох видів, ймовірно, має тільки локальне споживання, і література за темою не є медичною. Між ВLG молока корови й оленя існує лише часткова перехресна реактивність [31]. Ізраїльське дослідження показало, що у пацієнтів з АКМ спостерігаються позитивні результати шкірного прик-тесту на молоко кіз, оленів і буйволів, але тільки кожен п'ятий дає позитивний результат на молоко свиней і 25% — на молоко верблюда [32].

#### Висновки

Використання різних видів молока для лікування АКМ не гарантує повного контролю. Відсутність нутритивно сприятливих замінників для дитячого харчування у немовлят свідчить про можливість обмеженого використання альтернативних замінників молока для дітей протягом перших двох років життя.

1. Досягнуто консенсусу, що у розвинених країнах світу інші види молока слід використовувати тільки за неможливості використання сумішей з високим гідролізом білків коров'ячого молока або амінокислотних. Використання альтернативних видів молока залишається варіантом у разі релігійних чи економічних міркувань за бажанням батьків.
2. Альтернативне використання молока, а не замінників на його основі, повинно завжди бути зваженими з оцінюванням можливостей розвитку алергії, клінічних даних та стану харчування. Загальновизнано, що альтернативне молоко не є «здоровою їжею» для дитини до двох років.

3. Козяче та овече молоко не повинне використовуватися для лікування АКМ, оскільки воно може сприяти розвитку важких алергічних реакцій у пацієнтів.
4. Верблюдаче молоко можна вважати допустимим заміником для дітей з АКМ після двох років життя.
5. Кобиляче молоко можна розглядати як дійсний заміник коров'ячого молока у дітей з відтермінованим початком алергії, але його доступність обмежена, адаптування для дитячого харчування економічно не обґрунтоване, воно рідко використовується в харчовій промисловості.

## Розділ 16. Дієта при лікуванні алергії на коров'яче молоко

### Вступ

Використання дієтотерапії для довгострокового контролю АБКМ пов'язане з дієтичними ризиками. Темпи розвитку і біохімічні показники дітей з алергічними реакціями повинні бути у стандартних вікових нормах. На жаль, небагато досліджень присвячено цим клінічним питанням.

Модифікація продуктів шляхом додавання пре-, про-, симбіотичних препаратів і поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) являє нову дослідницьку гіпотезу. На конгресі з проблем дієтотерапії дітей з АКМ було відмічено розвиток рахіту внаслідок дефіциту вітаміну D [33,34]. Відзначено слабкі темпи росту у хворих на atopічний дерматит дітей у перші роки [35] і у дітей з АКМ у 6-місячному віці [36].

Серед причин відставання темпів зросту досліджено вплив поживної структури заміників [37]. Формули, що призначені для дитячого харчування, коли грудне молоко є недоступним, повинні забезпечити середні темпи зросту при референтних значеннях амінокислотного профілю і білків крові, що подібні даним метаболізму при грудному вигодовуванні [38].

Дослідження щодо вивчення поживності та адекватності спеціальних заміників для лікування АКМ проводяться протягом тривалого часу [39]. Ранні дослідження демонструють низькі значення індексу маси тіла, більш високі рівні азоту і сечовини крові у немовлят, яким давали суміші з екстенсивним гідролізом білка. Виявлено підвищення рівня есенційних амінокислот у плазмі при вигодовуванні соєвими та екстенсивно гідролізованими сумішами порівняно з грудним вигодовуванням [40].

Клінічні випробування, що досліджували розвиток дітей з АКМ до 48-місячного віку при використанні різних заміників молока, встановили збільшення показників маси тіла та зросту відповідно до віку, показника «z-scores» у немовлят при використанні гідролізованих та соєвих сумішей. Також було відмічено більш високі темпи зросту при визначенні їх за «z-scores» у немовлят від 6 до 12 місяців при годуванні гідролізованими продуктами порівняно із соєвими сумішами [41,42].

Важливими вважаються не тільки загальна кількість, але і якість білка, як для лікування алергічних проявів, так і для збільшення темпів зросту. Таким чином, було вивчено використання гідролізатів коров'ячого молока або рису протягом перших місяців життя, коли суміш є єдиним джерелом їжі для дитини [43]. Використання їх у другому семестрі першого року життя може знизити місцеві запальні реакції, позитивно впливає на засвоєння поживних речовин з інших продуктів. При плануванні педіатром спеціальної дієти для дітей з АКМ повинні бути оцінені індивідуально наступні параметри: індикатори маркування (вік, з якого продукт може використовуватися, джерело білка та його технологічна обробка, джерела

вуглеводів і ліпідів, форма випуску); протеїни (кількість в г/л, наявність есенційних амінокислот, молекулярна маса пептидів, кількість вільних амінокислот у співвідношенні до всіх білків); вуглеводи (кількість глюкози, галактози, фруктози, сахарози, лактози, мальтози, фруктоолігосахаридів, галактоолігосахаридів, маннаноолігосахаридів, інуліну, мальтодестрину, манному, крохмалю та загальних харчових волокон); ліпіди (насичені жири, мононенасичені жири, поліненасичені жири, тригліцериди із середнім ланцюгом, загальні трансжирні кислоти, кон'югована ліолева кислота, ерукова кислота, загальні омега-3 жирні кислоти — альфа-ліноленова кислота, ейкозотрієнова, ейкозатетраєнова, ейкозапентаєнова, докозапентаєнова, докозагексаєнова кислоти; загальні омега-6 жирні кислоти — ліолева, гамма-ліноленова, арахідонова кислоти, загальні фосфоліпіди, профіль жирних кислот); вітаміни (A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D, E, H, K, холін, бетаїн та інші); мінерали (кальцій, фосфор, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, йод, селен, натрій, калій, хлор, молібден, хром, фтор та інші); нуклеотиди (цитидин 5-монофосфат, уридин 5-монофосфат, аденозин 5-монофосфат, гуанозин 5-монофосфат, інозин 5-монофосфат); інші поживні речовини (таурин, карнітин, інозітол, гістидин); функціональні поживні речовини (пробіотики, лактоферин); калорійність, осмолярність тощо. Дані про параметри поживності різних спеціальних заміників, що доступні для використання у різних країнах світу, збережені у репозитарії на сайті WAO.

### Пребіотики, пробіотики і синбіотики

Модуляція імунної системи за допомогою функціональних продуктів є перспективною гіпотезою дослідження в спробі індукувати толерантність. Загальновізнано, що лікування АКМ повинно починатися так рано, наскільки це можливо. Але декілька досліджень показали успішне лікування atopічного дерматиту у дітей старше двох років та довели можливість моделювання імунної системи за допомогою функціонального харчування й у більш пізньому віці [44,45,46]. На відміну від цих даних, кілька інших досліджень та дані деяких мета-аналізів не змогли показати позитивний ефект пробіотиків при atopічному дерматиті [47,48].

Для висновків з даного питання повинні бути проведені рандомізовані контрольні дослідження [49].

### Поліненасичені жирні кислоти

Ефективність гамма-ліноленової кислоти і n-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у пацієнтів, що страждають на atopічний дерматит, залишається не визначеною [50].

Незамінні жирні кислоти сприяють оновленню захисної плівки гідроліпідного шару шкіри. Їх метаболізм пов'язаний з патогенезом atopічного дерматиту. Знижені рівні гамма-ліноленової кислоти (18:3 n-6) і дігомо-гамма-ліноленової кислоти (20: 3 n-6) були виявлені у фосфоліпідах плазми та мембранах еритроцитів у пацієнтів з atopічним дерматитом, підтверджуючи гіпотезу про дефіцит активності дельта-6 десатурази. Прямим попередником простагландину (PGE1) є ланцюг (20: 3 n-6), що конкурує з PGE 2, а потужними медіаторами запальної реакції є похідні арахідонової кислоти. Обидва простагландини PGE1 і PGE2 можуть бути задіяні в більш складних регулюючих механізмах, опосередкованих Т-клітинами. У цьому контексті лікування з гамма-ліноленовою кислотою може бути успішним [51], але це визнається не всіма дослідниками [52]. Нещодавно знову актуальними стали питання про можливість використання цілющих властивостей ПНЖК у якості добавки при

Таблиця 17

**Вибір лікувальної суміші залежно від клінічної форми алергії**

Клінічний прояв	Перший вибір	Другий вибір	Третій вибір
Анафілактичний шок	АКС <sup>1</sup>	ЕГС <sup>4,5</sup>	СС
Гостра кропив'янка або набряк Квінке	ЕГС <sup>2,4</sup>	АКС <sup>6</sup> СС <sup>7</sup>	
Атопічний дерматит	ЕГС <sup>2,4</sup>	АКС <sup>6</sup> СС <sup>7</sup>	
Негайна кишкова алергія	ЕГС <sup>2,4</sup>	АКС <sup>6</sup> СС <sup>7</sup>	
Алергічний еозинофільний езофагіт	АКС		
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	ЕГС <sup>2</sup>	АКС	
Ентеропатія, індукована БКМ	ЕГС <sup>2,4</sup>	АКС	
Синдром харчового білок-індукованого ентероколіту	ЕГС <sup>3</sup>	АКС	
Гастроентерит та проктоколіт, індуковані БКМ	ЕГС <sup>2</sup>	АКС	
Коліки	ЕГС <sup>2</sup>	АКС	
Закрепи	ЕГС <sup>2</sup>	АКС	Молоко ослиці <sup>9</sup>
Хронічна легенева патологія, індукована БКМ (синдром Хейнера) <sup>8</sup>	АКС <sup>6</sup>	ЕГС	СС

алергічних захворюваннях [53], засновані на даних нових досліджень. Для масових рекомендацій потрібні поглиблені клінічні дослідження.

**Китайські трав'яні ліки**

Деякі дослідники отримали позитивні результати при лікуванні харчової алергії альтернативними методами [54,55]. Дослідження лікування харчової алергії традиційними китайськими травами знаходяться на доклінічній стадії [56,57,58]. Протестовано дві різні формули: FАНF-1 і FАНF-2, що містять від 9 до 11 різних трав. Традиційно ці трави використовувалися для лікування кишкових розладів, таких як діарея і блювота. Безпека цих сполук була досліджена в I фазі клінічних випробувань на людях [59]. Дослідження тривають.

**Висновки**

Дієтотерапія для довгострокового контролю над АКМ має клінічні ризики, основним з яких є рахіт. Слабкі темпи зростання, що були виявлені у дітей з АКМ, можливо, були пов'язані з властивостями заміної формули.

Використання продуктів гідролізу коров'ячого молока і, меншою мірою, соєвих замінників у першому семестрі життя для профілактики алергії характеризувалося нормальними темпами зросту.

Існує незначна кількість досліджень щодо впливу амінокислотних сумішей, і відсутня інформація щодо гідролізу рису при використанні протягом перших місяців життя, але їх використання в другому семестрі першого року життя є поживно виправданим.

Модифікація дієтичних факторів за допомогою пре-, про-, симбіотичних препаратів і ПНЖК являє собою нову дослідницьку гіпотезу, що дискусійна для дієтологів, алергологів, педіатрів. Перспективною гіпотезою для дослідження є модуляція імунної відповіді за допомогою використання функціональних продуктів, що індукують імунологічну толерантність. Деякі дослідження зафіксували позитивний вплив пробіотиків на перебіг атопічного дерматиту, але це не було підтверджено метааналізом. Інша галузь, що викликає інтерес, — це застосування традиційних китайських рослинних лікарських засобів.

**Розділ 17. Вибір лікувальної суміші на підставі різних клінічних проявів**

Рекомендації DRACMA щодо найбільш відповідного вибору заміної суміші є умовними, тобто повинні бути інтерпретовані з урахуванням переваг для пацієнта, індивідуальних клінічних умов і вартості суміші. Загальні рекомендації викладено в розділі 7 — рекомендації 7.1–7.5. Вибір лікувальної суміші може бути різним для

пацієнтів з IgE-опосередкованою та не-IgE-опосередкованою АКМ або у пацієнтів з іншими клінічними проявами, такими як алергічний еозинофільний езофагіт або синдром харчового білок-індукованого ентероколіту — ці проблеми будуть вирішуватися в майбутніх оновленнях керівництва DRACMA. Таблиця 17 надає стислий довідник рекомендацій стосовно вибору лікувальної суміші.

**Примітки:**

**1. Скорочення:**

- АКС — амінокислотна суміш;
- ЕГС — суміш з екстенсивним гідролізом білка;
- СС — соєва суміш.

**2. Пояснення:**

1. Рекомендації 7.1.
2. Рекомендації 7.2.
3. Якщо амінокислотна суміш відмінена.
4. З урахуванням наявності в конкретному регіоні, суміш на основі гідролізу рису можна вважати замінником сумішей на основі екстенсивного гідролізу (7.4).
5. При негативному шкірному прік-тесті з конкретною формулою (рекомендації експертної групи).
6. Амінокислотна суміш важлива для попередження сенсibiliзації до сої, але високі витрати ресурсів.
7. Соєва суміш має відносно низьке значення на уникнення сенсibiliзації до сої, але високе значення на збереження ресурсів.
8. Це рішення має велике значення в уникненні впливу до навіть залишкових антигенів БКМ.
9. На основі серії клінічних випадків (глава 15).

**Розділ 18. GRADE рекомендації щодо імунотерапії АКМ**

У розділі розглянуто проблему оральної імунотерапії при алергії на коров'яче молоко.

Популяція: пацієнти з АКМ.

Втручання: імунотерапія (специфічна оральна індукція толерантності) та елімінаційна дієта.

Порівняння: звичайний догляд та елімінаційна дієта.

Утаблиця 18–1 окреслені окремі питання та їх важливість при вирішенні проблеми оральної імунотерапії

**Короткий виклад результатів**

Результати інформаційного пошуку стосовно проблеми використання імунотерапії у пацієнтів з АКМ наведено у табл.18–2.

Не було знайдено ніяких систематичних оглядів щодо імунотерапії при АКМ. Знайдено лише три рандомізовані дослідження [60,61,62] та три оглядові спостереження

**Важливість окремих питань для вирішення проблеми оральної імунотерапії АКМ**

Питання	Важливість
Важкі симптоми АБМ (важкий набряк гортані, важка астма, анафілаксія)	8
Алергічна реакція на БМК під час імунотерапії	7
Тривалість АКМ	7
Хронічні симптоми (екзема)	7
Якість життя пацієнта	7
Помірні симптоми АКМ (набряк гортані середньої важкості, астма середньої важкості)	6
Якість життя вихователів	6
Використання ресурсів (вартість, відвідування лікарні, наявність кваліфікованого персоналу, наявність реанімаційного обладнання)	6
Легкі симптоми АКМ (еритема, кропив'янка, набряк Квінке, свербіж, блювання, діарея, риніт, кон'юнктивіт)	4

[63,64,65], що проаналізували індукцію специфічної толерантності до БМК у дітей з АКМ.

До двох рандомізованих досліджень [66,67] були включені діти (середній вік 9 років, діапазон 5–17 років) з АКМ, що підтверджена сліпою плацебо-контрольованою харчовою пробою. Одне дослідження використовувало пероральну імунотерапію незбираним молоком протягом 12 місяців у дітей з принаймні однією важкою алергічною реакцією і рівнями IgE, специфічних до молока більше ніж 85 kUA/л (оцінені за допомогою Phadia CAP System FEIA), з рівнем толерантності не більш ніж 0,8 мл молока при провокаційному тесті [68].

У другому дослідженні використовувалася суміш зі знежиреним сухим молоком протягом шести місяців у дітей з наявністю IgE-опосередкованої АКМ (без анафілаксії в анамнезі, що вимагала госпіталізації, інкубації, або важких проявів астми), позитивного прик-тесту до екстракту молока або рівнями IgE, специфічних до молока більше ніж 0,35 kUA/л (оцінені за допомогою Phadia CAP System FEIA), з рівнем толерантності не більш ніж 75 мл молока протягом провокаційного тесту [69]. Використано інформацію з цих двох досліджень для підготовки висновків щодо використання імунотерапії у пацієнтів з АКМ.

У третє дослідження увійшли діти із середнім віком 2,2 року (діапазон 1–6,5 року), з яких 90% мали atopічну екзему і були толерантні принаймні до 60 мл молока. Діагноз був встановлений на підставі результатів харчової провокаційної проби або наявності IgE, специфічних до молока [70]. Результати цього дослідження не об'єднувалися із результатами інших двох досліджень, тому що діагноз АКМ у включених дітей не був достовірний.

У трьох оглядових дослідженнях, повідомлених однією групою дослідників, використовували пероральну імунотерапію молоком у дітей віком від 3 до 14 років. Діагноз АКМ підтверджено сліпим плацебо-контрольованим харчовим тестом [71,72,73]. Жодне дослідження не вивчало якість життя дітей та їхніх батьків.

#### Переваги

Два рандомізовані дослідження показали, що ймовірність толерантності принаймні до 150 мл молока та щоденне вживання будь-яких молочних продуктів в 17 разів вище (95 % ДІ: 2,4–123,2) у дітей, які отримують імунотерапію, порівняно з плацебо або відсутністю імунотерапії [74,75]. Ймовірність досягнення часткової толерантності (від 5 до 150 мл молока) була також вищою у дітей з імунотерапією (відносна користь: 20,7; 95 % ДІ: 2,9–147,0). Ці ефекти були схожі у наглядних дослідженнях (відносна користь досягнення повної толерантності 8,7; 95 % ДІ: 1,9–40,6) [76,77,78]. Одне дослідження у дітей з atopічним дерматитом, які спочатку були толерантні до 60 мл молока, показало незначний ефект імунотерапії (відносна користь досягнення повної толерантності: 1,44; 95 % ДІ: 0,98–2,11) [79].

Місцеві симптоми були найбільш частими побічними ефектами імунотерапії, що виникали при введенні 16% доз (відношення шансів: 4,5; 95 % ДІ: 3,9–5,2). Свербіж губ та/або рота був у понад 800 разів частіше у дітей, які отримують імунотерапію, ніж у дітей, які її не отримували (відношення шансів: 880,1; 95 % ДІ: 54,6–14185,8). Інші побічні ефекти також були частішими у дітей, що отримували імунотерапію: періоральна кропив'янка (відношення шансів: 9,9; 95 % ДІ: 4,3–22,9), генералізована еритема або кропив'янка (відношення шансів: 16,8; 95 % ДІ: 4,5–63,4), болі в животі і/або блювання (відношення шансів: 25,8; 95% ДІ: 5,9–113,3), ринокон'юнктивіт (відношення шансів: 15,5; 95 % ДІ: 3,7–64,7), ларингоспазм (відношення шансів: 40,9; 95 % ДІ: 2,5–671,8), бронхоспазм (відношення шансів: 11,0; 95 % ДІ: 0,97–124,0), потреба в пероральних ГКС (відношення шансів: 50,9; 95 % ДІ: 7,0–368,7), потреба в інгаляційному епінефрині (відношення шансів: 62,8; 95 % ДІ: 3,8–1032,8) і у внутрішньом'язовому введенні епінефрину (відношення шансів: 6,4; 95 % ДІ: 1,2–34,1).

#### Недоліки

Тяжкі реакції виникають рідко, однак, якщо вони розвиваються, вони можуть становити серйозну проблему, оскільки можуть відбутися удома. Імунотерапія АКМ вимагає довгострокової відповідальності та значної прихильності сім'ї дитини, доступності цілодобової медичної підтримки та ресурсів для негайного лікування побічних ефектів.

#### Інші спостереження

Імунологічні механізми імунотерапії АКМ невідомі. Не було встановлено, чи є це справжній початок толерантності з тривалим ефектом на продукцію IgE або десенсибілізація з тимчасовим зниженням рівнів специфічних IgE до молока (аналогічно з толерантністю до антибіотиків або аспірину). Для з'ясування механізмів потрібні багаторічні спостереження та оцінка безпеки імунотерапії АКМ.

#### Висновки

Чиста клінічна перевага пероральної імунотерапії АБКМ є не визначеною. Потенційно велика вигода, здається, врівноважується частими і серйозними побічними реакціями. Необхідні суворо розроблені та виконані рандомізовані дослідження ефективності імунотерапії у дітей і дорослих з АКМ, які встановлять і правильно задокументують [80,81] пацієнт-орієнтовані результати і побічні ефекти. Подальші дослідження, якщо будуть проведені, матимуть важливий вплив на ці рекомендації.

#### Клінічні рекомендації

Хворим з IgE-опосередкованою АКМ не рекомендовано призначати пероральну імунотерапію, якщо це не буде зроблено в контексті формального клінічного дослідження (сильна рекомендація / дуже низька якість доказів).

### Основні цінності та переваги

Ця рекомендація має відносно високе значення для уникнення серйозних негативних наслідків пероральної імунотерапії і відносно низьке значення на підвищену вірогідність десенсибілізації до молока.

### Розділ 19. Рекомендації для досліджень, впровадження DRACMA

На думку експертної групи, після створення DRACMA дослідження вступають у нову фазу. Поступово педіатри та сімейні лікарі отримують наукову дослідницьку інформацію, що є висновками десяти років досліджень АКМ. Багато ще належить зробити, і багато мультидисциплінарних підходів чекають на розвиток. Цей розділ пропонує в загальних рисах деякі питання для подальшого обговорення та важливі напрямки розвитку досліджень АКМ.

#### Епідеміологія — необхідні:

- Визначення симптоматичної, діагностованої лікарем та зазначеної пацієнтом, поширеності АКМ та її проявів по всьому світу, подібно до міжнародного дослідження астми та алергії серед дітей (ISAAC) [82].
- Додаткові дослідження зазначеної пацієнтом поширеності АКМ (важливо для харчової промисловості, третинного рівня медичної допомоги та інших зацікавлених сторін) у порівнянні з АКМ, підтвердженою провокаційною пробою (важливо для пацієнтів та лікарів).
- Дослідження поширеності АКМ, що підтверджена провокаційною пробою, в Південній Європі, США, на Близькому Сході, в Азії, Африці, Австралії для з'ясування географічних тенденцій АБКМ.
- Когортні дослідження пацієнтів, що народжені та мешкають за межами Європи.
- Дослідження поширення не-IgE-опосередкованої АКМ на основі загальних провокаційних процедур.
- Повторні дослідження із залученням різних за народженням когорт, що спрямовані на встановлення тенденцій поширеності АКМ з часом.
- Дослідження поширеності АКМ у зрілому віці.

**Генетика** — проблемні питання, що потребують вивчення:

- Кластеризація родини на харчові та респіраторні алергени передбачає генетичну основу для хвороби.
- Специфічні генетичні дослідження АКМ залишаються значною мірою *terra incognita*.
- Генотипи захворювання досі не відомі.
- Поширеність генетичної схильності та її розподіл серед різних шарів населення залишаються не уточненими.
- Навіть клінічна значущість сімейної історії ще не вивчена.
- Встановлення генетичної основи мінливості індивідуальних відповідей на коров'яче молоко було б важливим проривом.

**Алергени** — потребують уточнення:

- Діагностичне і прогностичне значення чутливості до кожного конкретного алергену коров'ячого молока (до основних: Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Bos d 7).
  - Сенсибілізаційні групи у порівнянні з окремими епітопами та їх діагностичні та прогностичні значення.
  - Молекулярні дослідження перехресної реактивності.
- Механізми розвитку АКМ** — актуальні питання:
- Розробка моделей АКМ на тваринах.

- Базова імунологія вродженої та адаптивної імунної відповіді на алергени БКМ.
- Уся група CD4+, CD25+ Т-регуляторних клітин повинна бути досліджена в контексті АКМ.
- Можливість використання для імунотерапії CD4+, CD25+, Foxp3+ Т-регуляторних клітин повинна бути досліджена.
- Вивчення ролі впливу алергенів коров'ячого молока у розвитку алергії.
- Вивчення впливу алергенів коров'ячого молока на розвиток толерантності.

Для уточнення **клінічних проявів**:

- Ідентифікація профілів пацієнтів (фенотипів хвороби).
- АКМ у зрілому віці.
- Дослідження якості життя дітей з АКМ.
- Супутні захворювання АКМ та споріднені захворювання.
- Роль/вплив/взаємодія споріднених станів, таких як коліки, шлунково-стравохідна рефлюксна хвороба, закрепи тощо.
- Роль/вплив/взаємодія інших запальних захворювань, таких як запальні захворювання кишечника.

Удосконалення **діагностики**:

- Точність патч-тесту в діагностиці atopії та не-IgE-опосередкованої АКМ.
- Протеоміка (компонент-розрішувача діагностика і мікрочіпові технології) та їх роль в АКМ.
- Діагностичні маркери для не-IgE-опосередкованої АКМ.
- Порівняльні дослідження між різними видами провокаційних проб.
- Економічна оцінка значущості позитивного або негативного провокаційного тесту.
- Дослідження ризиків провокаційних проб, проведених не в умовах стаціонару.
- Дослідження на виявлення порогової величини алергенів коров'ячого молока.

**Прогноз:**

- Передбачувана оцінка толерантності до коров'ячого молока за допомогою періодичних пероральних провокаційних проб.
- Прогноз не-IgE-опосередкованої АКМ.
- Прогноз різних фенотипів АКМ, включаючи фактори ризику, на більш тривалій термін захворювання

Дослідження ефективності **сумішей**:

- Дослідження сумішей екстенсивного гідролізу в порівнянні із соєвими сумішами або сумішами з гідролізатів рису.
- Порівняльні дослідження соєвих сумішей і сумішей з гідролізатів рису.
- Дослідження амінокислотних сумішей.
- Дослідження сумішей екстенсивного гідролізу.
- Порівняльні дослідження амінокислотних сумішей із соєвими сумішами або сумішами з гідролізатів рису.
- Дослідження сумішей із гідролізатів рису при не-IgE-опосередкованій АКМ.
- Оцінка розвитку і нутритивних показників у дітей віком до 6 місяців, які вигодовувалися сумішами на основі рослинних продуктів.
- Порівняльні дослідження прийнятності та смакових якостей різних сумішей.
- Дослідження молока інших тварин.
- Детальний протеомний аналіз: розгляд гіпоалергенності.
- Вплив режиму харчування на АКМ.

- Епідеміологічні та клінічні дослідження різних дієт на відповідність вимогам.

**Толерантність:**

- Стратегії на розвиток толерантності у дітей з АКМ.
- Визначення фенотипів АКМ з високою ймовірністю на відповідь до АСІТ.
- Використання пробіотиків у лікуванні АКМ.
- Імунотерапія (терапія анти-IgE-антитілами).

**Рекомендації щодо здійснення керівних принципів DRACMA: періодичне оновлення DRACMA**

Особлива увага повинна бути приділена подоланню перепон на шляху до реалізації принципів DRACMA в

країнах, що розвиваються, де ресурси обмежені. Напрямок впровадження DRACMA:

1. Публікація керівництва DRACMA: WAO журнал, квітень 2010 р.
2. Конференція у Мілані: JACI 2010 р.
3. Освітні модулі GLORIA.
4. Залучення всевітніх товариств алергологів.
5. Залучення всевітніх сестринських товариств.
6. DRACMA симпозиуми під час алергічних на нутриціологічних конференцій.
7. Залучення організацій пацієнтів з АКМ.
8. Створення міжнародного бюро з розповсюдження та оновлення DRACMA.

Список літератури знаходиться у редакції.

**Основные положения руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Часть V. Лечение аллергии на коровье молоко**

*Т.Р. Уманец<sup>1</sup>, О.Г. Шадрин<sup>1</sup>, В.А. Клименко<sup>2</sup>, С.Л. Няньковский<sup>3</sup>, В.П. Кандыба<sup>2</sup>, А.М. Ащеулов<sup>2</sup>, О.С. Лупальцова<sup>2</sup>, О.С. Няньковская<sup>3</sup>, М.С. Яцула<sup>3</sup>,*

<sup>1</sup> ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», Киев, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

<sup>3</sup> Львовский национальный медицинский университет, Львов, Украина

В статье представлены разделы 15, 16, 17, 18 и 19 руководства Всемирной организации алергологов DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), ставшего прототипом для создания отечественного Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. В этих разделах рассматриваются основные характеристики молока разных животных, которое используют для замены коровьего молока (глава 15); обеспечение пищевой ценности при лечении АКМ (глава 16); выбор лечебной смеси в различных клинических ситуациях (глава 17); Grade-рекомендации касательно иммунотерапии АКМ (глава 18) и рекомендации для исследований и внедрений DRACMA (глава 19). Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе Ассоциации алергологов, Ассоциации детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Ассоциации иммунологов, алергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МЗ Украины.

**Ключевые слова:** аллергия, коровье молоко, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):92-98; doi10.15574/SP.2015.72.92

**The main provisions of the guideline for the management of patients with the cow's milk allergy. Part V. Treatment of cow's milk allergy**

*T.R. Umanets<sup>1</sup>, O.G. Shadrin<sup>1</sup>, V.A. Klymenko<sup>2</sup>, S.L. Nyankovsky<sup>3</sup>, V.P. Kandyba<sup>2</sup>, O.M. Ashcheulov<sup>2</sup>, O.S. Lupaltsova<sup>2</sup>, O.S. Nyankovska<sup>3</sup>, M.S. Yatsula<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup> Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article presents the sections 15, 16, 17, 18, 19 of the World Allergy Organization guidelines DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), which was the prototype for the creation of national guidelines for the management of patients with the cow milk allergy. These sections cover the issues concerning the main characteristics of the milk of different animals, which is used to replace cow's milk (section 15); ensuring nutritional value in the treatment of CMA (section 16); the choice of treatment formula in different clinical situations (section 17); GRADE-recommendations for CMA immunotherapy (section 18) and guidelines for research and implementation of DRACMA (section 19). Guidelines developed by the panel on the initiative of Ukrainian Allergy Organization, Ukrainian Organization of children gastroenterologists and nutritionists, Ukrainian Organization of immunologists, allergists and immunorehabilitologists and supported by the Ministry of Health of Ukraine.

**Key words:** allergy, cow's milk, proteins, treatment.

**Сведения об авторах:**

**Уманец Татьяна Рудольфовна** — д.мед.н., вед. н. сотр. научной группы проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «ИПАГ НАМН України», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская алергология».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Шадрин Олег Геннадиевич** — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН України», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гастроэнтерология». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

**Клименко Виктория Анатольевна** — д.мед.н., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

**Няньковский Сергей Леонидович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 291-78-51.

**Кандыба В.П.** — Харьковский национальный медицинский университет. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

**Ащеулов Александр Михайлович** — к.м.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

**Лупальцова О.С.** — Харьковский национальный медицинский университет. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

**Няньковская Елена Сергеевна** — д.мед.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 294-16-24.

**Яцула М.С.** — каф. педиатрии и неонатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 294-16-24.

Статья поступила в редакцию 10.07.2015 г.