

В.Д. Барзилович¹, Т.В. Починок¹, А.Д. Барзилович²
Формування харчової толерантності
до білків коров'ячого молока у дітей
з гострими алергічними реакціями

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²УК «Оберіг», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):99-103; doi 10.15574/SP.2017.81.99

Питання ранньої профілактики алергічних захворювань за рахунок раціонального вигодовування є найбільш актуальним для дітей раннього віку. Методика харчової десенсибілізації є одним з пріоритетних напрямків розвитку дитячої алергології, адже допомагає формуванню толерантності до значущих алергенів та покращує якість життя дитини. Метою роботи було формування харчової толерантності до білків коров'ячого молока у дітей, що мали в анамнезі гострі алергічні реакції на молоко.

Ключові слова: харчова алергія, білки коров'ячого молока, оральна імунотерапія.

Вступ

Останні 10–15 років підвищення алергічної захворюваності у світі набуває характеру епідемії. Поширеність алергічної патології у розвинутих країнах Західної Європи серед дітей віком до 14 років становить 10–20% [2,6,8,12] і продовжує зростати.

Перші 12 місяців життя дитини є найбільш значущими у формуванні алергічних станів, оскільки саме в цей період відбувається реалізація основних генетично детермінованих механізмів захворювання. Найважливішим з усіх екзогенних факторів, що можуть провокувати розвиток алергічної детермінанти в ранньому віці, є незбалансоване харчування, особливо за генетичної схильності. Найбільш значущими на перших роках життя є алергени білків коров'ячого молока (БКМ), курячого яйця, риби, злаків [3,4].

Загальні стратегії раціонального харчування для дітей з алергічною схильністю сформульовані Європейською асоціацією алергологів та Асоціацією дитячих гастроентерологів, а також Foods Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, та представлені двома основними напрямками: запобігання ранній зустрічі дитини з алергеном і формування харчової толерантності, або переносимості.

На жаль, досить часто дієтотерапія в пацієнтів з алергічною схильністю зводиться лише до суворого обмеження дієти матері та малюка, що забезпечує виконання першого принципу — недопущення контакту з антигеном, однак абсолютно виключає другий принцип раціонального харчування дітей з алергічною предрисповидією — розвиток толерантності, оскільки без контакту з антигенами їжі «звикання» до

них неможливе. Тобто питання ранньої профілактики алергічних захворювань за рахунок раціонального вигодовування є найбільш актуальним саме для дітей раннього віку.

Методика харчової сенсибілізації є одним з пріоритетних напрямків розвитку дитячої алергології. Під час проведення специфічної оральної індукції толерантності можливо досягти: а) повної толерантності, або толерантності до регулярного надходження алергену; б) часткової толерантності, або толерантності до зниженої кількості алергену при регулярному надходженні; в) транзиторної толерантності з тимчасовим ефектом; г) відмови від десенсибілізації у зв'язку з важкими і/або часто повторюваними алергічними реакціями [9,7,10,11].

Існує багато різних схем і протоколів оральної імунотерапії, але загалом вони схожі: низька стартова доза стандартизованого алергену (зазвичай білковий порошок, змішаний із допоміжними речовинами), поступове збільшення дозування протягом двох-чотирьох тижнів, безпечно максимальне дозування.

Нині розроблено та апробовано схеми специфічної імунотерапії при алергії на молоко, яйця, горіхи [1,5,8]. У січні 2016 року дослідники з Японії надали дані про успішно проведену десенсибілізацію до стандартизованого алергену риби [5].

Обмеження використання оральної десенсибілізації до БКМ пов'язане з ризиками побічних реакцій. Найбільш частими побічними ефектами імунотерапії є місцеві побічні реакції — свербіж губ та/або рота. Більш важкі побічні ефекти: періоральна кропив'янка, генералізована еритема або кропив'янка, болі в животі і/або блювання, ринокон'юнктивіт, ларингоспазм, бронхоспазм, потреба в пероральних ГКС,

Таблиця 1

Рівні специфічних імуноглобулінів Е та G у дітей першого року життя з гострими проявами алергії на БКМ

Фракція молока	Пацієнт									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IgE IU/ml	40,3	27,4	45,2	22,4	25,5	40,3	29,1	43,7	120,6	34,7
Milk slgE kUA/l	17,4	10,0	31,0	15,3	22,1	13,0	7,08	18,5	43,1	4,07
α LA slgE kUA/l	1,79	1,19	11,2	3,15	17,2	6,51	2,84	15,0	24,3	0,14
β LA slgE kUA/l	2,09	0,01	0,15	0,07	0,26	1,34	16,0	0,07	27,5	6,03
Casein slgE kUA/l	15,3	8,30	18,4	8,67	3,15	17,8	0,95	1,58	11,0	0,22
Milk slgG kUA/l	0,24	0,09	0,23	0,09	0,67	0,12	0,76	0,15	0,89	0,21
α LA slgG kUA/l	0,27	0,13	0,07	0,06	0,34	0,01	1,02	0,06	0,14	0,02
β LA slgG kUA/l	0,06	0,34	0,05	0,02	0,41	0,04	0,06	0,04	0,58	0,13
Casein slgG kUA/l	0,77	0,24	0,14	0,03	0,18	0,03	0,15	0,01	0,01	0,01

потреба в інгаляційному епінефрині й у внутрішньом'язовому введенні епінефрину. Важкі реакції виникають рідко, однак у разі появи можуть становити серйозну проблему. Саме через це дослідження потрібно проводити на базі спеціалізованого відділення лікарні.

Метою роботи було формування харчової толерантності до молока у групи дітей з IgE-залежною алергією на БКМ.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 12 дітей першого року життя, що мали в анамнезі гострі алергічні прояви при контакті з БКМ. У семи дітей спостерігалася висипка та ангіоедема, у трьох – ангіоедема та блювота, у двох – блювота. У всіх дітей рівень загального IgE перевищував вікову норму та виявлялися специфічні IgE до фракцій БКМ: у шести дітей – до α -, β -лактоглобуліну та казеїну, у чотирьох дітей – до α -, β -лактоглобуліну, у однієї дитини – лише до казеїну. Також у всіх дітей спостерігалася негативні рівні специфічних IgG до фракцій коров'ячого молока (табл. 1).

Усім дітям була рекомендована дієта з повною елімінацією коров'ячого молока та, після досягнення трирічного віку, планувалося планове проведення оральної сенсibilізації до коров'ячого молока. Протягом усього дослідження діти спостерігалися в педіатра та алерголога. Після досягнення дітьми трирічного віку було заплановано проведення оральних провокаційних проб, вимірювання рівнів специфічних IgE та IgG до фракцій молока в сироватці венозної крові. При «позитивних» провокаційних пробах планувалося проведення дітям оральної десенсibilізації до БКМ.

Провокаційні тести та оральна десенсibilізація до БКМ проводилися за схемою, яка рекомендована Європейською академією алер-

гології в Food allergy and anaphylaxis guidelines 2014 (рис.).

Усі проби проводилися стандартизованим безлактозним молоком. Діти не мали протипоказань до проведення провокаційних проб. Усі дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації, інформовані згоди на проведення лікування та участь у дослідженні були підписані батьками пацієнтів.

Методика лабораторних досліджень. З метою оцінки спектра сенсibilізації до БКМ усім дітям проводилося визначення рівнів специфічних IgE фракцій молока в сироватці венозної крові: α – лактоальбуміну, β – лактоальбуміну, казеїну, сої та козячого молока. З метою контролю формування толерантності до БКМ дітям проводилося визначення специфічних IgG4 у сироватці венозної крові.

Дослідження проводилося методом твердофазного, хемолюмінісцентного імуноферментного аналізу на апараті SIEMENS IMMULITE 2000 Systems тест-система 3gAllergy™ Milk LOT F2L4220. Норма для дітей 0,35 (kUA/L).

Методика статистичної обробки даних. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей у порівнюваних обстежуваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Вірогідність оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу, t-критерію Фішера, Стьюдента, критерію χ^2 . Різниця показників була розрахована за оцінкою критерію χ^2 Пірсона і вважалася достовірною при значенні $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили на ПЕОМ IBM/PC за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2000 і програми IBM SPSS Statistics 21.

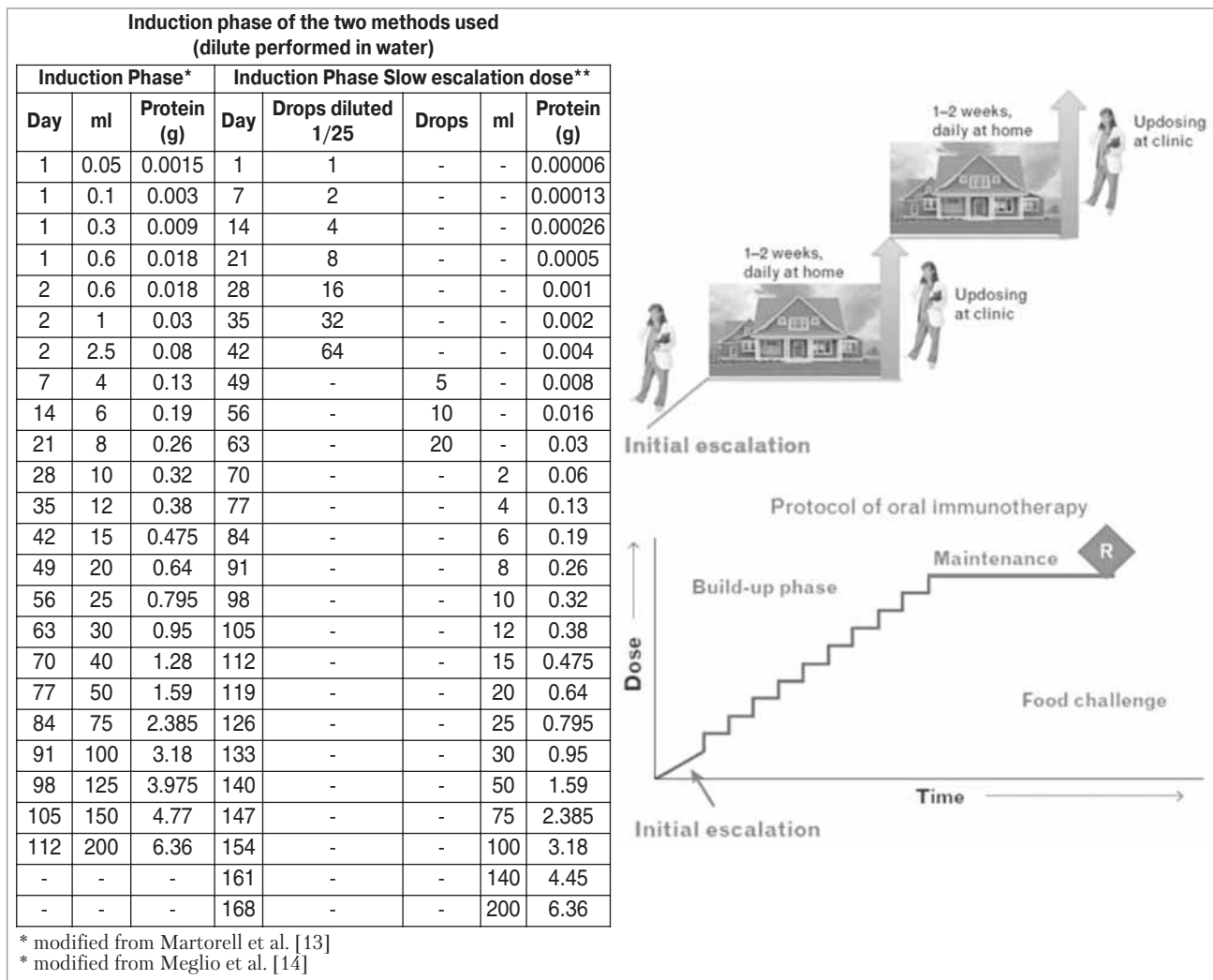


Рис. Методика проведення оральної імунотерапії до БКМ відповідно до Food allergy and anaphylaxis guidelines, 2014

Результати дослідження та їх обговорення

Після досягнення дітьми трирічного віку у дев'яти дітей, узятих під спостереження, відбулося достовірне зниження рівнів загального IgE та специфічних IgE до фракцій коров'ячого молока. У них було визначено також достовірне підвищення рівнів специфічних IgG до фракцій коров'ячого молока, що свідчить про вироблення толерантності. Наявність толерантності до коров'ячого молока підтвердилася результатами провокаційних тестів з коров'ячим молоком у розведеннях 1:100, 1:10 та 1:1. Після детального аналізу харчового щоденника вищезазначеної групи в раціоні дітей були виявлені продукти, що містять коров'яче молоко в мікродозах або мають перехресну реактивність з молоком: яловичина, хліб, печиво, цукерки, млинці.

У трьох інших дітей була дотримана жорстка дієта, що призвело до достовірного зниження рівнів загального IgE та специфічних IgE до фракцій коров'ячого молока, проте рівні

специфічних IgG до фракцій коров'ячого молока залишились негативними (табл. 2). Під час провокаційних тестів лише в однієї дитини цієї групи була виявлена толерантність до коров'ячого молока при розведенні стандартизованого безлактозного молока 1:100, 1:10 та 1:1. У двох дітей виявився позитивний результат при розведенні 1:10 – локальна ангіоедема в обох випадках. Порушень вітальних функцій не було. Саме ці дві дитини, з огляду на підтверджену важку алергічну реакцію на молоко, в анамнезі відсутність вироблення специфічних антитіл G до БКМ і наявність специфічних антитіл E та позитивної провокаційної проби, стали групою для проведення специфічної імунотерапії до БКМ. Протипоказань для проведення оральної імунотерапії діти не мали. Усі дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації, інформовані згоди на проведення лікування та участь у дослідженні були підписані батьками пацієнтів.

Таблиця 2

Рівні специфічних імуноглобулінів Е та G у дітей з гострими проявами алергії на БКМ в анамнезі після трирічної елімінаційної дієти

Фракція молока	Пацієнт										
	1	2	5	6	7	8	9	10	11	12	
IgE IU/ml	315,3	9,70	17,2	215,7	632,1	115,6	15,8	275,1	823,5	415,6	
Milk slgE kUA/l	1,24	3,41	12,4	0,73	7,21	13,6	4,09	12,3	27,1	0,93	
α LA slgE kUA/l	0,01	0,04	1,07	0,07	3,33	7,21	0,09	7,31	14,4	0,01	
β LA slgE kUA/l	0,82	0,01	0,01	0,02	0,01	9,13	5,62	0,01	12,2	1,20	
Casein slgE kUA/l	0,02	2,10	3,12	0,34	0,16	4,53	0,01	1,07	8,3	0,01	
Провокаційна проба	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	
Milk slgG kUA/l	8,28	15,6	6,43	11,7	7,63	22,3	9,34	0,27	0,14	7,45	
α LA slgG kUA/l	3,24	9,01	5,22	7,84	3,41	6,03	2,17	0,21	0,01	5,22	
β LA slgG kUA/l	11,3	8,03	9,34	5,56	6,54	12,2	6,53	0,02	0,17	6,60	
Casein slgG kUA/l	7,39	11,6	11,4	4,32	9,15	3,47	4,43	0,13	0,07	8,11	
Дотримання дієти	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	

Таблиця 3

Динаміка специфічних антитіл під час проведення сенсibilізації до БКМ

Фракція молока	Пацієнт №1				Пацієнт №2			
	Старт терапії	Через 3 міс.	Через 6 міс.	Через 9 міс.	Старт терапії	Через 3 міс.	Через 6 міс.	Через 9 міс.
IgE IU/ml	275,1	274,3	265,3	255,6	823,5	800,2	812,4	756,1
Milk slgE kUA/l	12,34	11,4	6,78	2,05	27,1	24,1	16,4	6,72
α LA slgE kUA/l	7,31	5,12	4,13	1,62	14,4	12,3	6,53	2,14
β LA slgE kUA/l	0,01	0,01	0,01	0,01	12,2	10,6	4,52	1,98
Casein slgE kUA/l	1,07	0,98	0,21	0,06	8,34	6,78	4,32	0,73
Milk slgG kUA/l	0,27	3,14	11,5	19,4	0,14	2,15	10,3	22,5
α LA slgG kUA/l	0,21	2,15	6,78	10,7	0,01	3,15	6,83	9,45
β LA slgG kUA/l	0,02	3,16	9,27	14,9	0,17	1,94	8,29	14,5
Casein slgG kUA/l	0,13	5,16	12,8	18,4	0,07	3,25	7,82	18,8

Оральна імунотерапія проводилась в умовах спеціалізованого відділення поліпрофільної лікарні. Під час кожного кроку – підвищення дози був присутній лікар – дитячий анестезіолог. Курс починався через 14 днів після провокаційної проби. Нарощування дози відбувалося за схемою повільної індукції – один раз на сім днів відповідно до протоколу. Оскільки мінімальна провокаційно значуща доза склала розведення 1:10 в обох дітей, стартова доза відповідала розведенню стандартизованого безлактозного продукту 1:100 (крок назад), що відповідало 0,25 мл та мг протеїну.

У разі відсутності негативної реакції продукт вводився щодня, у домашніх умовах – в ініціальній дозі. Підвищення дози вдвічі відбувалося в умовах спеціалізованого відділення поліпрофільної клініки щотижня, в один і той самий час, через 2–3 години після прийому їжі, раз на сім днів. У разі негативної реакції на підвищення протягом тижня повертались на попередню дозу, зі спробою підвищення її через тиждень.

Раз на три місяці здійснювали контроль специфічних імуноглобулінів G та E до БКМ.

За результатами спостереження протягом 9 місяців в обох дітей було досягнуто толерантність до 100 мл стандартизованого безлактозного молока.

У однієї дитини під час проведення терапії двічі виникали реакції, що потребували повернення до попередньої дози, – висипка на обличчі, свербіж губ. У другій жодних побічних реакцій не було.

Динаміка специфічних антитіл підтвердила формування толерантності до БКМ (табл. 3).

Висновки

1. Суворе виключення коров'ячого молока із дієти достовірно знижує ризики розвитку синдрому оральної алергії у дітей з алергією на білки коров'ячого молока протягом дотримання дієти та достовірно підвищує його у разі випадкового потрапляння до їжі чи після припинення елімінації. Під час включення в дієту продуктів, що містять алерген у мікродозах, можлива сенсibilізація з розвитком харчової толерантності.

2. Провокаційні проби з молоком є єдиним стандартизованим методом для під-

твердження алергії на БКМ, однак через ризики ускладнень під час проведення терапії вони мають проводитись у дітей з високими ризиками анафілаксії лише в спеціалізованих установах, під контролем відділення інтенсивної терапії.

3. Метод оральної імунотерапії до молока є ефективним, однак через ризики ускладнень під час проведення терапії має проводитись лише в дітей з високими ризиками анафілаксії, лише в спеціалізованих установах, під контролем відділення інтенсивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казначеева Л. Ф. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии у детей [Текст] / Л. Ф. Казначеева // Практическая медицина. — 2010. — № 45. — С. 88—92.
2. Охотникова Е. Н. Гастроинтестинальна харчова алергія у дітей [Текст] / Е. Н. Охотникова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2013. — № 2. — С. 5—13.
3. Пищевая аллергия у детей [Текст] / ред. И. И. Балаболкин. — М., 2006. — 53 с.
4. Шабунша, Е. И. Алгоритмы дифференциальной диагностики целиакии, хронического энтерита гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей [Текст] / Е. И. Шабунша, Л. Н. Варначева, О. А. Глушкова, С. В. Горник. — Нижний Новгород, 2007. — 15 с.
5. Branum A. M. Food allergy among children in the United States / A.M. Branum, S.L. Lukacs // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P. 1549—1555.
6. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants / De Greef E., Hauser B., Devreker T., Veereman-Wauters G., Vandenplas Y. // World J. Pediatr. — 2012. — Vol. 8(1). — P. 19—24. Epub 2012 Jan 27.
7. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants / Vandenplas Y., Brueton M., Dupont C., Hill D., Isolauri E., Koletzko S., Oranje A.P., Staiano A. // Arch. Dis. Child. — 2007. — Vol. 92. — P. 902—908.
8. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel / Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W. et al. // J Allergy Clin Immunol. — 2010. — Vol. 126. — P. S1—S58.
9. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion / Kemp A.S., Hill D.J., Allen K.J., Anderson K., Davidson G.P., Day A.S., Heine R.G., Peake J.E., Prescott S.L., Shugg A.W., Sinn J. // MJA. — 2008. — Vol. 188. — P. 109—112.
10. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. / Allen K.J., Davidson G.P., Day A.S., Hill D.J., Kemp A.S., Peake J.E., Prescott S.L., Shugg A., Sinn J.K., Heine R.G. // J. Paediatr. Child. Health. — 2009. — Vol. 45. — P. 481—486.
11. The Food Allergy & Education [Electronic resource]. — Available at: <http://www.foodallergy.org/>
12. World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K., Bozzola M., Bradsher J., Compalati E., Ebisawa M., Guzman M.A., Li H., Heine R.G., Keith P., Lack G., Landi M., Martelli A., Rance F., Sampson H., Stein A., Terracciano L., Vieths S. // Pediatr. Allergy. Immunol. — 2010. — Vol. 21, Suppl. 21. — P. 1—125.

Формирование пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей, имевших в анамнезе острые аллергические реакции на молоко *В.Д. Барзилович¹, Т.В. Починок¹, А.Д. Барзилович²*

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
²УК «Обериг», Киев, Украина

Вопросы ранней профилактики аллергических заболеваний за счет рационального вскармливания являются наиболее актуальным для детей раннего возраста. Методика пищевой десенсибилизации является одним из приоритетных направлений развития детской аллергологии, так как она способствует формированию толерантности к значимым аллергенам и улучшает качество жизни ребенка. Целью работы было формирование пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей, имевших в анамнезе острые аллергические реакции на молоко.

Ключевые слова: пищевая аллергия, белки коровьего молока, оральная иммунотерапия.

Food tolerance aormation to cow's milk proteins in children with acute manifestations of food allergy to cow's milk proteins *V.D. Barzylovych¹, T.V. Pochinok¹, A.D. Barzylovych²*

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²«Oberig» clinic, Kyiv, Ukraine

Early prevention of allergic diseases by rational feeding is important for 1-st years old children. Methods of food desensitization is one of the main priorities of Pediatric Allergy, because tolerance helps children to tolerate allergens and improves quality of their life. The aim of our work was to food tolerance formation to cow's milk proteins in children with a history of severe allergic reaction to milk.

Key words: food allergy, cow's milk proteins, oral immunotherapy.

Сведения об авторах:

Барзилович Владислава Дмитриевна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: ул. М. Коцюбинского, 8-а, ДКЛ №1.
Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н, проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: ул. М. Коцюбинского, 8-а, ДКЛ №1.
Барзилович Анастасия Дмитриевна — зав. педиатрической службы УК «Обериг». Адрес: г. Киев, ул. Зоологическая, 3в.

Статья поступила в редакцию 07.02.2017 г.