

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИММУНОЛОГОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ДЕТЯМ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

**Главный внештатный
детский специалист
аллерголог-иммунолог
Минздрава России
Член-корреспондент РАН
Л.С. Намазова-Баранова**

2015 г.

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	4
КОД МКБ-10.....	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	5
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	6
ДИАГНОСТИКА.....	7
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	11
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	12
ЛЕЧЕНИЕ	12
ПРОФИЛАКТИКА.....	26
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	26
НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С АЛЛЕРГИЕЙ К БКМ	27
СОКРАЩЕНИЯ.....	27
Литература	28

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2014г., актуализированы. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН Хаитов Р.М., проф., д.м.н. Ильина Н.И., проф., д.м.н. Курбачева О.М., проф., д.м.н. Новик Г.А., проф., д.м.н. Петровский Ф.И., проф., д.м.н. Макарова С.Г., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Селимзянова Л.Р., к.м.н. Алексеева А.А.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Проведен анализ достоверности данных, сила и качество рекомендаций в соответствии с проведенной оценкой (табл. 1,2) приведены в тексте.

Таблица 1.
Уровни достоверности

Уровень	Тип данных
I	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематические обзоры РКИ
II	Два вида нерандомизированных клинических исследований (когортное, исследование случай-контроль)
III	Нерандомизированное клиническое исследование (простое наблюдательное исследование)
IV	Описательное исследование, включающее анализ результатов (описание случая и серии случаев)
V	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2.
Градация качества (силы) рекомендации

	Уровень доказательности	Основание рекомендаций
A	Высокий	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких РКИ (данные I уровня достоверности)
B	Умеренный	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных (уровень достоверности I, II).
C	Низкий	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов (уровень достоверности IV или экстраполяция данных исследований II и III уровней)
D	Очень низкий	Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме

		(доказательства V уровня достоверности, либо несогласованные или с неопределенным результатом исследования любого уровня)
--	--	---

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомились педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аллергия к белкам коровьего молока (БКМ) — это патологическая реакция, вызванная приемом продуктов, содержащих БКМ, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание - реакции смешанного типа). Термин «непереносимость коровьего молока» не отражает патогенетических механизмов аллергии на БКМ и включает в себя также непереносимость лактозы, поэтому его применение в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу нецелесообразно.

КОД МКБ-10

Аллергия к БКМ представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов и, соответственно, не является нозологическим диагнозом. Наибольшую этиологическую и клиническую значимость аллергия к БКМ имеет при аллергических реакциях и заболеваниях в раннем детском возрасте. Наличие аллергии к БКМ целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы. При наличии атопического дерматита согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выставляется основной диагноз L20.8, а далее может быть указана сенсибилизация. При аллергической крапивнице, обусловленной сенсибилизацией к БКМ, диагноз будет звучать как: «Аллергическая крапивница (L50.0), пищевая аллергия, аллергия на БКМ». В тех случаях, когда характер проявлений не соответствует типичной картине хронического воспаления, имеющегося при атопическом дерматите или типичным проявлениям крапивницы, для обозначения диагноза пищевой аллергии могут быть использованы другие коды (L27.2; L23.6), при гастроинтестинальных проявлениях - K52.2. (Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит).

L20 - Атопический дерматит;

L20.8 – Другие атопические дерматиты;

L27.2 - Дерматит, вызванный съеденной пищей;

L23.6 - Аллергический контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей;

L50.0 - Аллергическая крапивница;

K52.2 - Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит;

T78.1 – Другие проявления патологической реакции на пищу;

T78.4 – Аллергия неуточненная;

T78.8 – Другие неблагоприятные реакции, не классифицированные в других рубриках.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Белок коровьего молока - ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Согласно данным ESPGHAN, пик заболеваемости аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2-3% среди грудных детей (ESPGHAN Guidelines, 2012). У детей до года, по данным EAACI, частота аллергии на молочный белок на момент опроса (Self-reported point prevalence) составляет 4,2%, у детей 2-5 лет - 3,75%, при этом частота выявления sIgE к этому белку составляет в этих возрастных группах 1,6% и 6,8% соответственно. В дальнейшем – к 5 годам – примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1%.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Белок коровьего молока, включает себя целый спектр белков, наибольшее клиническое значение из которых как аллергены имеют: β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины.

Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур - эпитопов, способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител.

Основные аллергены молока практически не теряют свою биологическую активность после кипячения молока, пастеризации, ультравысокой температурной обработки (УНТ) или сушки.

Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсибилизации к БКМ. Однако, и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая аллергия к БКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко.

Перекрестные аллергические реакции

Аллергенными свойствами обладает молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может выступать как перекрестный аллерген, вызывая перекрестно-аллергические реакции у больных с аллергией к белкам коровьего молока, так и являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку. Установлено, что более чем у 90% детей с аллергией к БКМ развиваются **перекрестные аллергические реакции к козьему и овечьему молоку**. Известно, что *α-лактальбумин* имеет перекрестно-связывающие детерминанты с *овальбумином* куриного яйца, а *бычий сывороточный альбумин* является причиной перекрестных реакций на говядину и телятину у больных с аллергией к БКМ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ниже представлены наиболее распространенные клинические проявления аллергии к БКМ у детей, представленные в согласительном документе *World Allergy Organization* по диагностике и лечению аллергии к БКМ (таблица 3 и 4).

Таблица 3.
Состояния, связанные с IgE-опосредованными реакциями на белок коровьего молока

I. Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия) A. Реакции немедленного типа B. Отсроченные реакции
II. IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции A. Оральный аллергический синдром B. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа
III. IgE-опосредованные респираторные реакции A. Астма или ринит после употребления в пищу молока B. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути
IV. IgE-опосредованные кожные реакции A. Реакции немедленного типа 1. Острая крапивница или отек 2. Контактная крапивница B. Отсроченные реакции Атопический дерматит

Таблица 4.
Состояния, связанные с не-IgE-опосредованными и смешанными реакциями на белок коровьего молока

I. Атопический дерматит A. Реакции немедленного типа B. Отсроченные реакции

<p>II. Не IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции</p> <p>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</p> <p>Дисфагия (Крикофарингеальный спазм)</p> <p>Пилороспазм</p> <p>Аллергический эозинофильный эзофагит</p> <p>Индукцированная БКМ энтеропатия</p> <p>Запоры</p> <p>Колики</p> <p>Индукцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит</p>
<p>III. Не IgE-опосредованные респираторные реакции</p> <p>Синдром Гейнера</p>

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время единого общепризнанного диагностического теста, на основании которого может быть выставлен диагноз аллергии к БКМ, не существует. Диагноз устанавливается на основании данных анамнеза (**IV, D**), клинической картины заболевания (**IV, C**), результатов специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами (**III, C**), а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты (**V, D**). При этом решающее значение придается анамнезу и провокационным тестам. При наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, жизнеугрожающей реакции, связанных с приемом определенных продуктов, диагноз пищевой аллергии (в том числе и аллергии к БКМ) может быть выставлен до получения результатов обследования.

Общий алгоритм диагностики

1. Анамнез

Детальный анамнез – основная составляющая диагностики АБКМ. Должны быть оценены:

- Семейный анамнез
- Причинно-значимые аллергены оцениваются с учетом высокой частоты аллергии на БКМ у детей раннего возраста
- Воспроизводимость реакции;
- Наличие ко-факторов;
- Характер реакции (немедленного или замедленного типа);
- Характер клинических симптомов и их тяжесть;

2. Определение сенсibilизации (должны быть использованы только стандартизованные методы)

- Кожное тестирование и оценка уровня специфических IgE могут быть методами выбора в зависимости от наличия или отсутствия противопоказаний к скарификационным пробам.
- IgE-сенсibilизация к БКМ не всегда сопровождается клинической картиной аллергии к БКМ, соответственно, результаты обследования должны рассматриваться в контексте анамнестических данных
- В случае анамнестических данных в пользу аллергии к БКМ и отрицательных результатов кожного тестирования, а также низких уровней специфических IgE, дается заключение о не IgE-опосредованной реакции.

3. Диагностическая безмолочная диета

Молочные продукты и другие продукты, исключаемые из рациона, выбираются на основании данных анамнеза, клинических симптомов и аллергологического обследования (уровень специфических IgE и/или результаты кожного тестирования).

Оценка эффективности диагностической элиминационной диеты проводится в течение 2-4 недель в зависимости от характера реакций (немедленного или замедленного типа) и характера течения аллергии (острый или хронический процесс).

Клинические проявления

Проявления аллергии к БКМ могут значительно отличаться у больных разного возраста. Начальные симптомы, возникающие в первые дни и недели жизни ребенка, часто недостаточно специфичны и не имеют характера определенной патологии. К ним относятся такие кожные проявления, как гиперемия кожи, упорные опрелости, мелкопапулезная сыпь.

Клиническая картина аллергии к БКМ со стороны желудочно-кишечного тракта обусловлена воспалением, нарушением моторики или сочетанием этих механизмов. Симптомы аллергии к БКМ со стороны желудочно-кишечного тракта также неспецифичны. Гастроинтестинальная симптоматика может выражаться обильными срыгиваниями и/или рвотой после приема продукта, коликами, функциональными запорами. Считается, что как минимум 10–15% случаев колик у грудных детей связаны с наличием пищевой аллергии.

Отказ от приема продукта или беспокойство после еды также могут быть свидетельством аллергической реакции. У грудных детей по данным анамнеза и объективного осмотра нельзя дифференцировать гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и аллергию к БКМ. У детей старше года аллергия к БКМ может проявляться не только симптомами ГЭРБ, но и диспепсией или болями в животе, что также сложно дифференцировать с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта или непереносимостью лактозы.

Возможны диспепсия, анорексия и отказ от еды (замедление опорожнения желудка), диарея (в сочетании с мальабсорпцией и потерей белка вследствие энтеропатии или без этих осложнений), отсутствие прибавки массы тела, боли в животе, тяжелые колики и стойкие запоры (часто с изменениями перианальной зоны). Аллергия на БКМ является одной из наиболее частых причин появления примеси крови в кале у детей раннего возраста. Хроническая железодефицитная анемия может быть единственным симптомом аллергии к БКМ у детей.

Белки коровьего молока наиболее часто являются причиной аллергического энтероколита у детей первого года жизни. Клинические признаки данного состояния даны в таблице 5.

Таблица 5.
Индукцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome – FPIES). Клиническая характеристика

Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующая диарея с присутствием крови • Рвота, метеоризм • Энтеропатия с потерей белка • Задержка прибавки массы тела
Лабораторные данные	<ul style="list-style-type: none"> • Кровь и лейкоциты в кале • Повышение α1-антитрипсина в кале • Анемия • Гипоальбуминемия • Нормальный уровень IgE • Метгемоглобинемия
Возраст	<ul style="list-style-type: none"> • От 1 дня до 1 года

Аллергены	<ul style="list-style-type: none"> • Часто – несколько аллергенов • БКМ, белок сои, овальбумин, казеин • Цыпленок, рис, рыба – у более старших детей
Патология	<ul style="list-style-type: none"> • Колит • Гиперплазия лимфоузлов • Локальное повреждение ворсинок • Эозинофильная инфильтрация Lamina propria
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> • 80% положительных результатов при применении высокогидролизированных казеиновых смесей • В 15-20% случаев требуется назначение аминокислотных смесей, особенно при задержке роста • В 2-5% случаев требуется на короткий срок парентеральное питание или стероиды • Характерна высокая частота тяжелых реакций на пищевую провокационную пробу

Опубликованы отдельные сообщения о случаях развития анафилактического шока с последующей смертью детей после употребления БКМ. Тяжелые шокоподобные реакции с метаболическим ацидозом характерны для синдрома энтероколита, вызванного пищевым белком, являющегося не IgE-опосредованной формой заболевания.

Поражение более чем двух систем органов увеличивает вероятность диагноза аллергии к БКМ. Такие проявления, как ангионевротический отек и атопический дерматит более вероятны у детей с наличием IgE-опосредованной сенсibilизации к БКМ. В то же время одни и те же симптомы могут отмечаться у пациентов как с повышенным, так и с нормальным уровнем специфических IgE к БКМ, особенно это касается желудочно-кишечных симптомов (например, при аллергическом проктите или проктоколите).

Определение уровня специфических IgE (sIgE) и кожное тестирование

Определение уровня специфических IgE является методом диагностики IgE-опосредованной аллергии на БКМ (I-III, A-C).

В клинической практике в настоящее время используются следующие тест-системы:

- колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки, (анализатор HYTEC-288);
- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердо-фазовой матрицы (анализатор – ImmunoCAP);
- хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина (анализатор Immulite);

Наиболее признанной аналитической тест-системой в области лабораторной диагностики аллергии в настоящее время является UniCAP Systems, который реализуется на базе анализаторов ImmunoCAP. Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Граница обнаружения sIgE является более низкой по сравнению с границей обнаружения молекул общего IgE (в большинстве лабораторий для sIgE: от 0,01 до 0,35 кЕ/л (для общего IgE - 2-5 кЕ/л)). Для тест-системы ImmunoCAP имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов, а также обозначена их корреляция с возрастом (известны для белков коровьего молока, куриного яйца).

Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсibilизации. Высоко позитивные результаты тестов не обязательно предполагают наличие тяжелых клинических симптомов и развитие, например, анафилактического шока. И, напротив, отсутствие специфических IgE к БКМ не исключает диагноза аллергии на БКМ.

Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных.

Кожное тестирование (кожные скарификационные пробы, прик-тесты) позволяет подтвердить наличие сенсибилизации и эффективно в диагностике IgE-опосредованной аллергии на БКМ (**IV, C**). Кожное тестирование должно выполняться квалифицированным персоналом с использованием стандартных аллергенов.

Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием β -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дерматографическая крапивница, возраст до 2 лет. Также нужно помнить, что применение некоторых лекарственных средств может привести к получению ложных результатов (антигистаминные препараты, антидепрессанты, системные и местные глюкокортикостероиды и др.).

Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с анамнезом и эффективностью безмолочной диеты.

Диагностическая элиминационная (безмолочная) диета (IV, D)

Диагностическая безмолочная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не IgE-опосредованных формах аллергии на БКМ.

При наличии клинически значимых симптомов и вероятной роли аллергии на молочные белки, назначается диагностическая безмолочная диета с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также молока других млекопитающих и говядину (телятину). При грудном вскармливании все эти продукты исключаются из рациона матери. Продолжительность диагностической диеты зависит от клинической картины и должна быть достаточной, чтобы оценить уменьшение/исчезновение клинических симптомов. Продолжительность может колебаться от 3-5 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 1-2 недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит). У пациентов с желудочно-кишечными симптомами (например, энтероколит) для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться до 4 недель.

При вероятности множественной пищевой аллергии на диагностический период назначается **диагностическая элиминационная диета**, при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты (можно порекомендовать за основу диету № 5). В периоде ремиссии продукты вводятся в рацион поочередно, в постепенно возрастающих количествах, с обязательной регистрацией всех симптомов. Целесообразно ведение пищевого дневника.

Диагностическое введение продукта

Поскольку провокационные пробы в классическом варианте в РФ не сертифицированы, введение продукта по сути становится диагностическим мероприятием. В связи с этим нами ранее предложен такой термин, как «**диагностическое введение продукта**». Количество продукта, содержащего БКМ, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов – должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные.

Провокационные пробы (IV, D)

Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе - двойная-слепая плацебо контролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики аллергии к БКМ, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. **Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы**, поэтому решающая роль в диагностике отводится методам диетодиагностики.

Дополнительные методы исследования

Анализ полиморфизмов в гене лактазы (LCT) с целью дифференциальной диагностики с первичной алактазией.

Клеточные тесты – тесты активации базофилов различных модификаций (**FLOW-CAST, EK-CAST, CAST-COMBI**), позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE. Имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости.

Эндоскопическое исследование - используется как метод дифференциальной диагностики с другими формами пищевой непереносимости и заболеваниями ЖКТ (**IV, D**).

Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ с морфологическим исследованием биоптатов. Полученные результаты должны оцениваться в контексте данных анамнеза и результатов диагностической диеты.

Определение в крови и моче медиаторов эффекторных клеток и метаболитов медиаторов – применяется преимущественно для диагностики анафилактических реакций.

Консультации специалистов (аллерголога-иммунолога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) проводятся по показаниям в целях установки диагноза, при проведении обследования и дифференциальной диагностики, для подбора терапии и коррекции рациона. Детям первого года жизни, находящимся на безмолочной диете, рекомендуется наблюдение диетолога для создания адекватного рациона и его регулярной коррекции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводится в первую очередь с другими (не иммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу:

- **Заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;**
- **Непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая:**
 - непереносимость лактозы,
 - мальабсорбция углеводов,
 - целиакия.
- **Токсические реакции на пищу:**
 - бактериальной, вирусной или иной этиологии;
 - фармакологические.
- **Реакции на пищевые добавки и контаминанты;**
- **Реакции, не всегда связанные с приемом пищи:**
 - синдром раздраженной толстой кишки;
 - воспалительные заболевания кишечника.

Реакции на пищу **не иммунного характера** могут клинически не отличаться от проявлений аллергии к БКМ и могут сочетаться у одного и того же больного с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение, но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность

сопровождает аллергию к БКМ и является проявлением аллергического поражения кишечника.

Причиной развития не иммунных реакций может быть связано с присутствием в молочных продуктах таких контаминант, как пестициды, фторсодержащие, хлорорганические соединения, сернистые соединения, антибиотики, продукты микробного метаболизма, грибки и т.д.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. *Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока) (L20.8)*

2. *Аллергическая крапивница. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока) (L50.0)*

3. *Дерматит, вызванный съеденной пищей. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока) (L27.2)*

4. *Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока) (K52.2)*

ЛЕЧЕНИЕ

Диетотерапия

Этиологическим лечением является исключение из питания всех продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также говядины (**IV, D**). В случаях легких проявлений аллергии к БКМ **безмолочная диета** может применяться в качестве монотерапии.

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка.

Диетотерапия при аллергии к БКМ у детей, находящихся на грудном вскармливании.

При аллергии к БКМ у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является *сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме*. Из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, говядина (а также телятина). Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (например, 1000 мг/сут в несколько приемов). С целью коррекции белковой части рациона и витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси на основе аминокислот.

Учитывая тот факт, что пищевая аллергия часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на первом этапе назначают *гипоаллергенную диету*. При этом степень ограничений и набор продуктов в ней индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Из питания исключаются продукты, обладающие высокой сенсibiliзирующей активностью, гистаминолибераторы, а также продукты с высоким содержанием экстрактивных веществ, биогенных аминов и пуриновых оснований, содержащих искусственные пищевые добавки и вещества, раздражающие ЖКТ (табл. 6).

Таблица 6.
Рекомендации по питанию кормящей матери при аллергии к БКМ у ребенка.

Исключаются из питания:

- все продукты, содержащие белок коровьего молока и молока других млекопитающих, говядина;
- высокоаллергенные продукты - яйца, арахис, орехи, рыба, морепродукты, соя;
- продукты, часто вызывающие как аллергические, так и не иммунные («ложноаллергические») реакции (икра, грибы, мед, шоколад, кофе, какао, цитрусовые, киви, ананасы, авокадо);
- бульоны, маринады, соленые и острые блюда, консервы, мясные и рыбные копчености, пряности;
- продукты, содержащие искусственные красители, ароматизаторы, консерванты;
- газированные напитки, квас;
- продукты, содержащие гистаминолибераторы и гистамин – квашеная капуста, редька, редис, ферментированные сыры, ветчина, сосиски, копчености, соленья, маринады;
- продукты, раздражающие ЖКТ и меняющие вкус молока – лук, чеснок, редька, редис.

Разрешаются с учетом переносимости:

- овощи и фрукты (преимущественно зеленой, белой окраски);
- супы – вегетарианские;
- мясо – нежирная свинина, филе индейки, кролика в отварном, тушеном виде, а также в виде паровых котлет;
- крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная, пшеничная, перловая и др.);
- макаронные изделия;
- хлеб – пшеничный 2 сорта, пшенично – ржаной;
- напитки - чай, компоты, морсы из неярко окрашенных фруктов

Длительность лечебной безмолочной диеты матери определяется индивидуально, она соответствует продолжительности безмолочной диеты ребенку. Однако, после купирования острых симптомов аллергии у ребенка питание матери может постепенно расширяться за счет других продуктов под контролем их переносимости.

Детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями АБКМ (например, тяжелый атопический дерматит или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста и/или гипопроотеинемией и/или выраженной анемией) с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение лечебной – аминокислотной – смеси на период от нескольких дней до 2 недель.

Тактика ведения ребенка на этапе диагностической безмолочной диеты (1 этап) и лечебной безмолочной диеты представлена на рисунке 1.

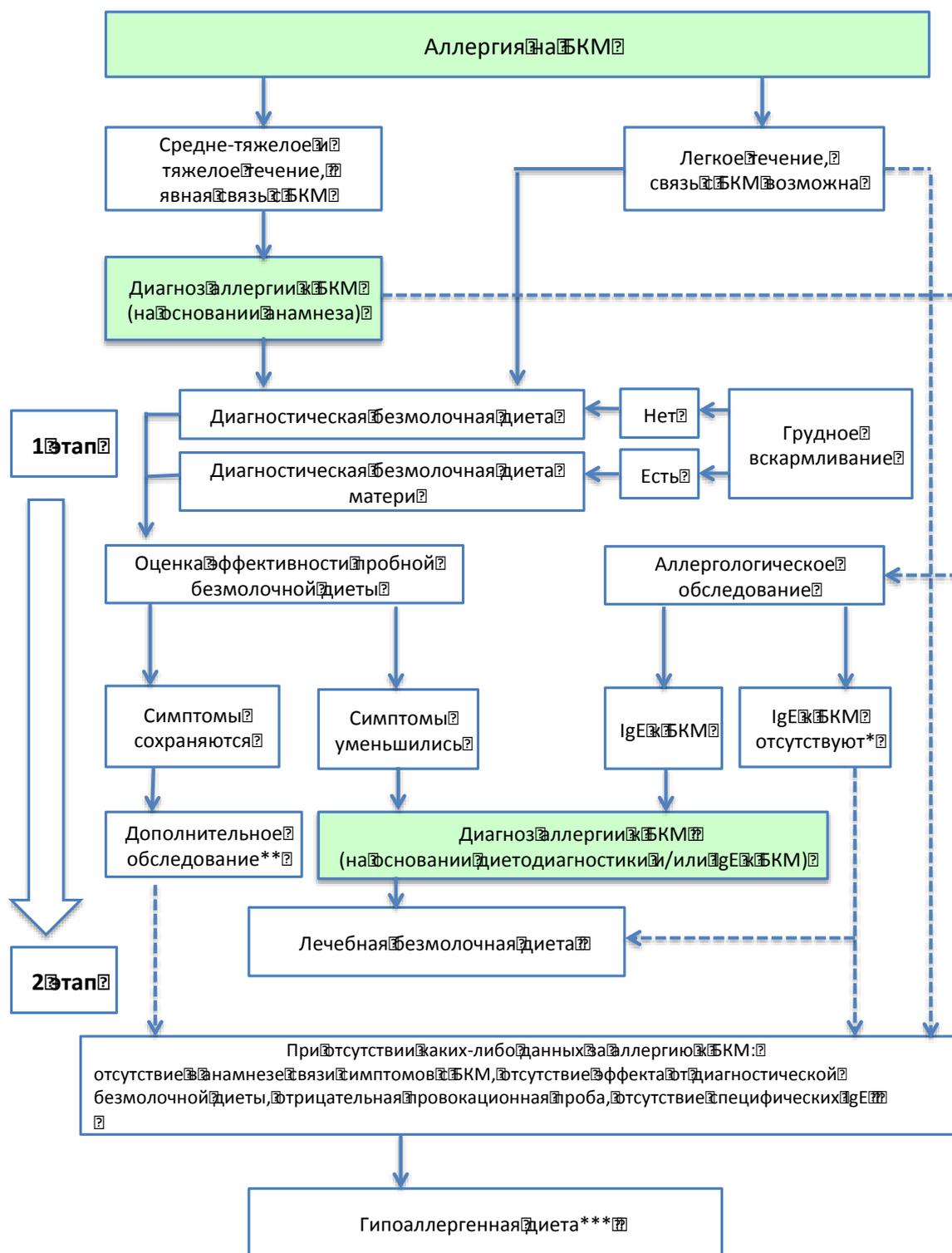


Рис. 1. Диагностика и ведение пациентов с аллергией к БКМ.

Примечания.

* — при наличии клинических реакций отсутствие специфических к БКМ IgE не исключает аллергии на БКМ, а лишь определяет сроки элиминации;

** — при наличии тяжелых реакций в анамнезе от провокационной пробы рекомендуется воздержаться;

*** — молочные продукты (как высокоаллергенные, особенно для детей первого года жизни) даются детям в ограниченном объеме даже при отсутствии аллергии к БКМ.

Диетотерапия при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании)

Необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие, не модифицированные, молочные животные белки (например, козье, овечье молоко). При необходимости докорма используется смесь на основе **высокогидролизованного белка** или смесь на основе **аминокислот (I, A)**.

Если при приеме смеси на основе **высокогидролизованного белка** состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод на питание на основе **аминокислот**.

Продолжительность лечебной безмолочной диеты. Минимальная продолжительность лечебной безмолочной диеты с использованием лечебной смеси составляет 6 мес. и/или до достижения возраста 9-12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа на БКМ, могут оставаться на безмолочной диете до 12-18 мес., затем, после повторного определения титра специфических IgE, пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока (обычно кисло-молочный - нежирный йогурт или кефир).

Специализированные смеси для детей с аллергией к БКМ

Согласно современным рекомендациям с целью создания адекватного рациона детям раннего возраста с аллергией к БКМ, при недостатке или отсутствии грудного молока должны использоваться смеси на основе аминокислот или высокогидролизованного молочного белка.

Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям ВОЗ по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни.

Аминокислотные смеси

Смеси, содержащие свободные аминокислоты как единственный источник азота, являются оптимальным выбором для детей с тяжелыми формами аллергии на БКМ, особенно сопровождающимися мальабсорбцией и задержкой физического развития (в том числе индуцированный пищевыми белками энтероколит). Для данной категории больных аминокислотные смеси являются продуктами первого выбора. Аминокислотные смеси показаны также для детей, реагирующих на смеси на основе высокогидролизованного белка. Риск подобной реакции составляет менее 10% для всех грудных детей, страдающих аллергией к БКМ, однако он может быть выше при наличии тяжелой энтеропатии, сопровождающейся гипопроотеинемией и задержкой роста. Все аминокислотные смеси (табл. 7) имеют сбалансированный жировой и углеводный составы, обогащены необходимыми для детей витаминами и микроэлементами, однако имеют определенные вкусовые характеристики, иногда затрудняющие как ввод в питание такой формулы у детей более старшего возраста, так и ее длительное применение.

Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с АБКМ.

Химический состав и энергетическая ценность лечебных смесей на основе аминокислот и на основе высокогидролизованных молочных белков**

Название	Компания – производитель, страна	на 100 мл готовой смеси			
		Пептиды (аминокислоты), г	жиры, г	углеводы, г	энергетическая ценность, ккал

Смеси на основе аминокислот					
Алфаре Аминокислоты ^{1,2}	Нестле, Швейцария	1,9	3,4	7,9	70
Неокейт LCP ^{1,2}	Нутриция Эдванс, Великобритания	1,8	3,4	7,2	67
Неокейт Эдванс ^{*1,2}	Нутриция Эдванс, Великобритания	2,5	3,5	14,6	100
Нутрилон аминокислоты ^{1,2}	Нутриция, Нидерланды	1,8	3,4	7,2	67
Высокогидролизированные смеси на основе казеина					
Фрисопеп AC ²	Фризленд Кампина, Нидерланды	1,6	3,5	7,2	66
Высокогидролизированные смеси на основе белков молочной сыворотки					
Алфаре ^{1,2,3}	Нестле, Швейцария	2,1	3,56	7,52	70
Алфаре Аллерджи ²	Нестле, Швейцария	1,65	3,43	7,33	67
Нутрилак Пептиды СЦТ ¹	Инфаприм, Россия	1,9	3,5	6,7	66
Нутрилон Пепти Аллергия ^{2,3,4}	Нутриция, Нидерланды	1,6	3,5	7,1	66
Нутрилон Пепти Гастро ^{1,2,3}	Нутриция, Нидерланды	1,8	3,5	6,8	66
Пептамен Юниор ^{*1}	Нестле, Швейцария	3,0	3,8	13,8	100
Пептикейт ^{1,2,3}	Нутриция Эдванс, Нидерланды	1,8	3,5	6,8	66
Фрисопеп ^{3,4}	Фризленд Кампина, Нидерланды	1,6	3,5	7,0	66

Примечания:
содержат: ¹ – среднецепочечные триглицериды; ² – длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; ³ – нуклеотиды. ⁴ – пребиотики
* смеси для детей старше 1 года
** представленный в таблице состав актуален на 2015 год, поскольку композиция смесей периодически меняется фирмами-производителями.

Смеси на основе высокогидролизованного молочного белка

Основой для высокогидролизированных лечебных смесей может являться как казеин, так и белки молочной сыворотки (табл. 6). Критерием эффективности лечебной смеси являются не глубина гидролиза, а результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ.

Учет особенностей состава высокогидролизированных смесей позволяет подобрать оптимальный продукт для каждого ребенка. Так, для детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии и синдромом мальабсорбции, обусловленными аллергией к БКМ, предпочтение следует отдавать специализированным смесям «Алфаре», «Нутрилак пептиды СЦТ», «Нутрилон Пепти Гастро», «Пептамен Юниор». В состав данных продуктов введены среднецепочечные триглицериды, которые легко проникают в систему воротной вены, минуя лимфатические сосуды, не требуя эмульгирования и участия панкреатической липазы. Учитывая особенности липидного состава перечисленных смесей, они назначаются и в случаях выраженного нарушения нутритивного статуса у больных с аллергией к БКМ. Указанные лечебные смеси также являются безлактозными, поэтому применяются при АБКМ в сочетании с лактазной недостаточностью.

Смесь на основе высокогидролизованного казеина «Фрисопеп AC» может быть использована у детей со средне-тяжелыми и тяжелыми проявлениям аллергии к БКМ.

При изолированных, нетяжелых кожных проявлениях атопии могут быть использованы смеси на основе **высокогидролизированных сывороточных белков**, содержащих в составе углеводного компонента пребиотики и имеющие в своем составе лактозу - «Нутрилон Пепти Аллергия», «Фрисопеп».

Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с аллергией к БКМ представлен на рисунке 2.

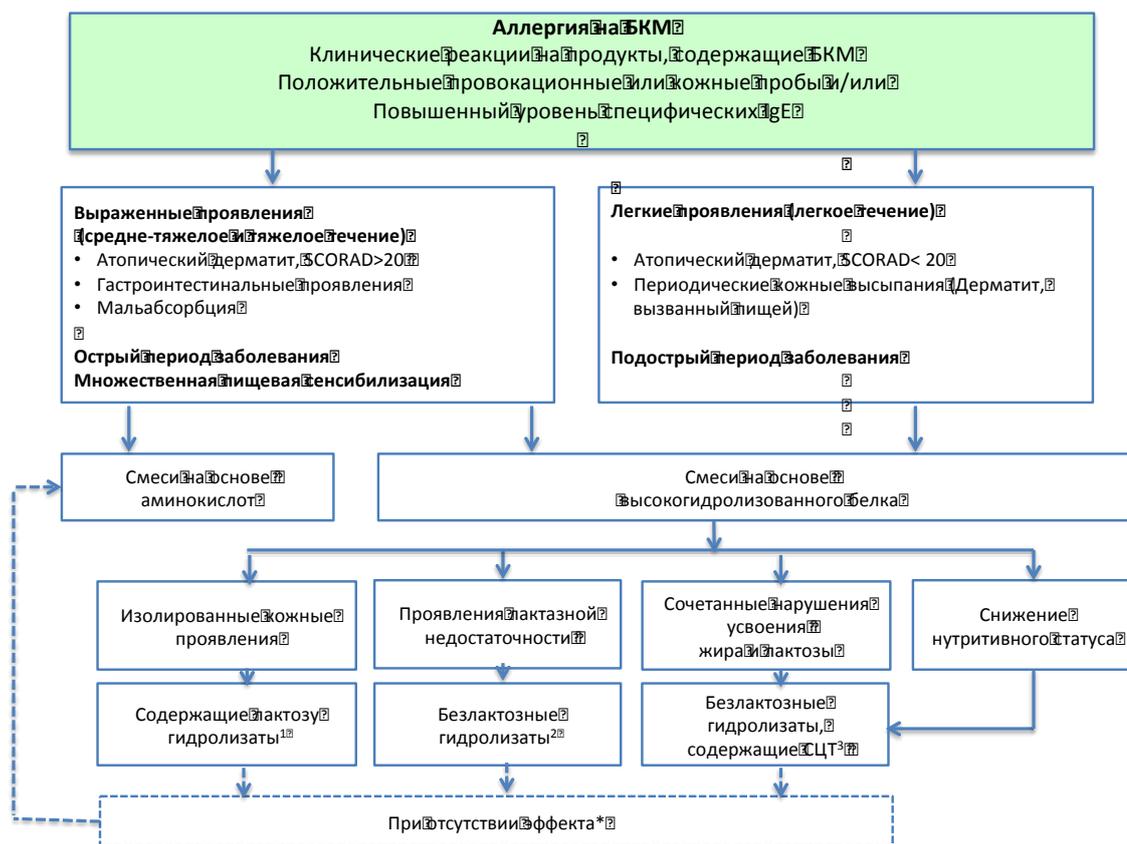


Рис. 2. Алгоритм выбора лечебной смеси при аллергии к БКМ.

Примечания и сокращения:

1 - «Нутрилон Пепти Аллергия», «Фрисопеп»

2 - «Алфаре», «Нутрилак пептиды СЦТ», «Нутрилон Пепти Гастро», «Пептамен Юниор»,

3 - «Алфаре», «Нутрилак пептиды СЦТ», «Нутрилон Пепти Гастро», «Пептамен Юниор»,

* - реакция на гидролизат или отсутствие положительной динамики на фоне приема гидролизата в течение нескольких недель,

SCORAD (см. клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом);

СЦТ — среднецепочечные триглицериды.

Смеси на основе изолята соевого белка

Смеси на основе изолята белка сои не являются продуктами первого выбора в остром периоде аллергии к БКМ. Применение их в настоящее время ограничено и допускается лишь у детей в возрасте старше 6 месяцев, при нетяжелых проявлениях аллергии к БКМ и отсутствии гастро-интестинальных нарушений и сенсibilизации к белку сои. Применение соевых смесей («Беллакт Соя», «Нутрилак соя», «Симилак-Изомил», «Фрисосой», «Хумана СЛ») возможно с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона в периоде ремиссии при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты у больных с аллергией к БКМ.

Смеси на основе гидролизованного белка риса

Смеси на основе гидролизата рисового белка на территории Российской Федерации в настоящее время не зарегистрированы.

Формула на основе частично или глубоко гидролизованного протеина риса считается безопасной и достаточно эффективной для лечения детей с аллергией к БКМ и рассматривается в качестве метода лечения у некоторых грудных детей, которые отказываются / не переносят смеси на основе глубокого гидролиза БКМ, либо

воспитываются в семьях вегетарианцев. Примером такой смеси является продукт «Пико» (Селия Лакталис, Франция).

Небезопасные/неадекватно восполняющие питание детей с аллергией к БКМ смеси

Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка предназначены для искусственного и смешанного вскармливания детей из группы риска по развитию аллергической патологии, по своему назначению являются *профилактическими и не могут применяться у детей с подтвержденной аллергией на БКМ.*

Смеси на основе козьего молока / молока других млекопитающих. Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизованных) белков молока - козьего, овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих не рекомендуются детям с аллергией к БКМ.

Напитки, приготовленные из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, неправомерно называют «молоком». Они не соответствуют потребностям грудных детей и не должны использоваться в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания (I, B).

Продолжительность безмолочной диеты и предикторы формирования толерантности к БКМ

При аллергии к БКМ вопрос о сроках соблюдения безмолочной диеты решается индивидуально. Однако **минимальные сроки исключения из питания определены международными документами - не менее 6 мес, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес (IV, D).** Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения (рис. 3).

При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой аллергии к БКМ введение продуктов, содержащих молочный белок, целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE антител в крови не ранее, чем через 6 мес. от начала безмолочной диеты.

Неоправданная по длительности элиминационная диета считается нежелательной для ребенка, поэтому **максимальная продолжительность безмолочной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 мес** даже у детей с выраженной симптоматикой аллергии и высоким уровнем IgE к БКМ (18 мес – при очень тяжелых и анафилактических реакциях). После чего должно быть проведено повторное обследование во избежание необоснованного продолжения ограничивающей диеты.

При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится диагностическое введение молочного продукта, на основании чего делается вывод о возможности введения в питание продуктов, содержащих БКМ. Детям с сохраняющейся IgE-сенсibilизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются. Однако, в дальнейшем, с учетом клинического состояния ребенка в периоде ремиссии может быть проведено диагностическое введение молочного продукта даже при сохраняющемся повышенном уровне специфических IgE к БКМ.

На этапе расширения рациона детям с аллергией к БКМ оправдан алгоритм поэтапной смены искусственной смеси. Так, если на начальном этапе диетотерапии назначается смесь на основе аминокислот, то следующим этапом может быть смесь на основе высоко гидролизованного молочного белка, а затем, после окончания элиминационного этапа диетотерапии, этап расширения рациона можно начать с введения в питание смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка. При ее переносимости в питание постепенно можно вводить молочные белки в составе кисломолочных и других продуктов.

Диагностическое введение продукта, содержащего БКМ, начинают с дозы, значительно меньшей той, которая ранее вызвала реакцию (рис. №). Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе.

При IgE-опосредованном характере аллергии с определенной долей вероятности можно прогнозировать реакцию на введение молочного белка, опираясь на уровень специфических IgE к БКМ и/или результаты прик-тестов. Предикторами положительной реакции при диагностическом введении БКМ (т.н. «провокационной пробе») являются: уровень специфических IgE к молоку выше 5 kU/l у детей до 2-х лет и 15 kU/l у детей любого возраста. Установленный прогностический порог отсутствия реакции - уровень sIgE <2.8 kU/l у детей до 1 года, <11,1 у детей до 2-х лет, <11,7 у детей до 4-х лет и <13,7 для детей до 6-ти лет. Для кожных прик-тестов предиктивными значениями оказались размеры папулы более 6 и 8 мм соответственно.

Тактика ведения детей с аллергией к БКМ на этапе расширения рациона

При отсутствии каких-либо негативных симптомов после диагностического введения молочного белка следуют рекомендации по расширению рациона (рис. 4). Однако, показано, что даже при отсутствии реакции на однократную пробу, длительная переносимость молочных продуктов может отсутствовать, что связано, по всей видимости, с наличием реакций замедленного типа. Кроме того, у ряда пациентов формируется только частичная переносимость молочных продуктов. Так, может переноситься определенное небольшое количество молочного белка, или отмечаться переносимость только подвергшихся высокотемпературной обработке БКМ - например, сухого молока в составе выпечки.

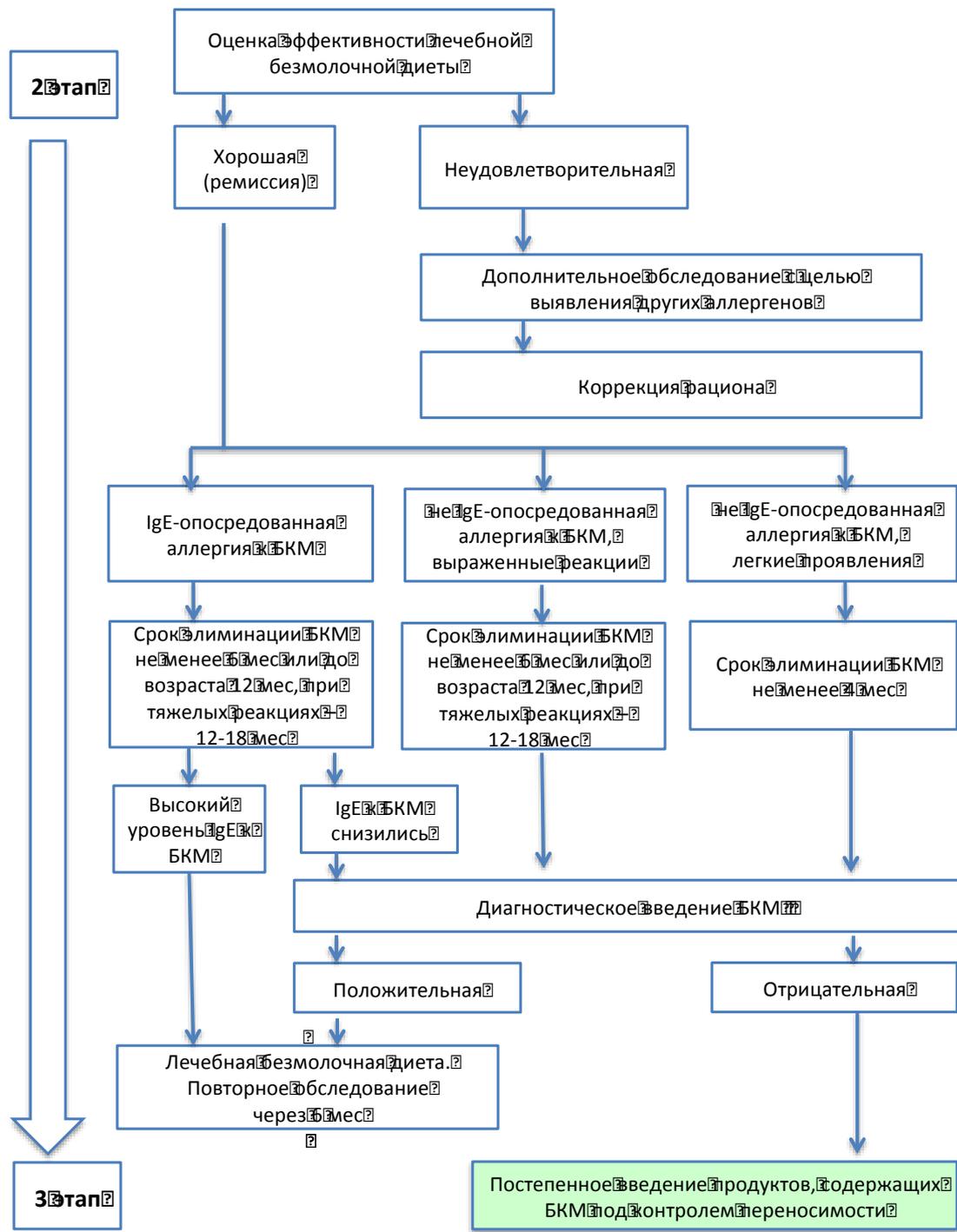


Рис. 3. Тактика ведения детей с аллергией к БКМ на 2 этапе диетотерапии.

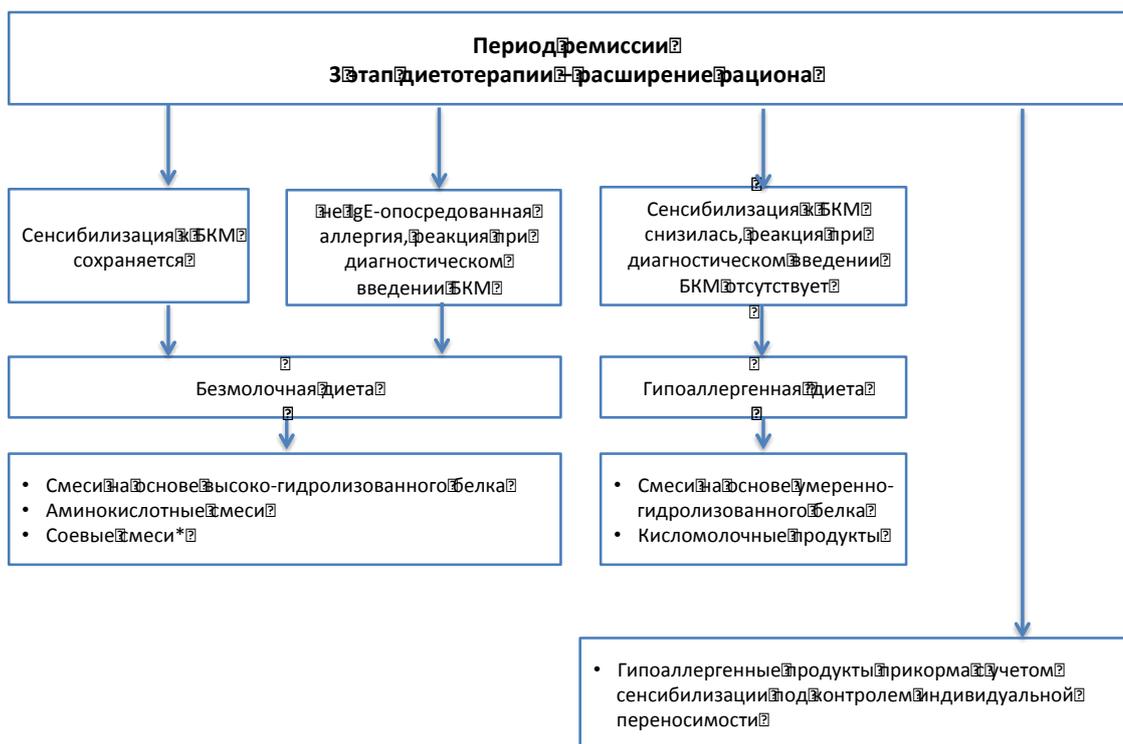


Рис. 4. Выбор продуктов для пациентов с аллергией к БКМ на этапе расширения рациона.
Примечание. * - используются у детей старше 6 мес. при отсутствии гастроинтестинальных проявлений аллергии и сенситизации к соевому белку.

Введение продуктов прикорма детям с аллергией к БКМ

В настоящее время, в связи с наличием широкого ассортимента лечебных смесей, рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим аллергией к БКМ, практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Современные представления об оптимальном формировании пищевой толерантности требуют введения продуктов прикорма в возрасте не ранее 4 и не позже 6 месяцев. Однако в каждом конкретном случае вопрос о времени введения прикорма решается индивидуально (рис. 5).



Рис. 5. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с аллергией к БКМ.

В зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула первым прикормом является овощное пюре или безмолочная каша. Чаще первым прикормом является монокомпонентное пюре из овощей светлой окраски: кабачков, патиссонов, цветной, белокочанной, брюссельской капусты, брокколи, светлоокрашенной тыквы.

При дефиците массы тела первым прикормом может быть безмолочная безглютеновая каша (гречневая, кукурузная, рисовая), затем вводятся овощи.

С целью коррекции белковой части рациона в питание ребенка вводят мясное пюре. Рекомендуется использовать специализированные детские мясные консервы или пюре домашнего приготовления из конины, мяса кролика, индейки, свинины.

Первым фруктовым прикормом является пюре из яблок или груш светлой окраски. Введение фруктовых соков откладывается, особенно у детей с гастроинтестинальными симптомами.

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка постепенно, на адаптацию к нему дается 1-2 недели, другие новые продукты в этот период в питание не вводятся. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт впервые включается в рацион ребенка в количестве не более 5 мл (г), предпочтительно в утренние кормления, чтобы иметь возможность в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т.п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта ежедневно увеличивается на 10 – 30 г до достижения возрастного объема блюда в течение 5 - 7 дней.

Формирование рациона у детей с аллергией к БКМ старше года

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше одного года в качестве основы используют неспецифическую гипоаллергенную диету (на основе стола №5), что учитывает высокую частоту коморбидной патологии органов пищеварения у детей с аллергией. Из рациона исключаются продукты, обладающие повышенной сенсибилизирующей активностью, содержащие искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), блюда со свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ. Данная диета также предусматривает щадящую кулинарную обработку, при этом блюда готовятся на пару, отвариваются, запекаются.

Содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность гипоаллергенной диеты должны соответствовать физиологическим потребностям ребенка.

Исключаются:

- бульоны, острые, соленые, жареные блюда, копчености, пряности, колбасные изделия (вареная и копченая колбасы, сосиски, сардельки, ветчина), печень, рыба, икра, морепродукты, яйца, острые и плавленые сыры, майонез, кетчуп, горчица, хрен, тугоплавкие жиры и маргарин;
- редька, редис, щавель, шпинат, томаты, болгарский перец, квашеная капуста, соленые и маринованные огурцы, а также - дыня, арбуз, грибы, орехи, фрукты и ягоды красной и оранжевой окраски (цитрусовые, земляника, клубника, малина, абрикосы, персики, гранаты, виноград, облепиха, киви, ананас);
- газированные фруктовые напитки, квас, кофе, какао, кисели, мед, шоколад, карамель, мороженое, зефир, пастила, торты, кексы, свежая выпечка, жевательная резинка.

При множественной пищевой аллергии из питания **исключаются** также все продукты, содержащие БКМ. Срок элиминации определяется *индивидуально* на основании результатов обследования и наблюдения (рис. 4,5).

При достижении ремиссии рацион должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов и блюд (кроме продуктов, обладающих повышенной сенсibilизирующей активностью, содержащих искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), неспецифических раздражителей ЖКТ).

Следует отметить, что вышеперечисленные продукты, часто вызывающие как истинные аллергические реакции, так и реакции не иммунного характера, могут являться триггерами аллергических реакций, поэтому употребление их может ограничиваться в течение продолжительного времени, при этом длительность и строгость элиминации всегда определяется индивидуально.

Дети в возрасте старше одного года с множественной сенсibilизацией могут нуждаться в длительном исключении широкого спектра продуктов из питания, что может приводить к развитию *дефицита* различных пищевых веществ (см. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией).

Белковая часть рациона формируется в основном за счет мясных продуктов. В сложных случаях для коррекции рациона могут быть использованы специализированные продукты для детей старше года – *смеси на основе гидролизата молочного белка* или *аминокислотные смеси*, которые также позволяют частично компенсировать микронутриентный состав рациона (однако, данный подход реализовать у старших детей затруднительно вследствие вкусовых особенностей перечисленных смесей).

Наиболее сложной стороной адаптации рациона является коррекция его микронутриентного состава: содержания витаминов, минеральных веществ, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.

При длительном соблюдении безмолочной диеты ребенку должны дополнительно назначаться препараты кальция (кальция лактоглицерат, глицерофосфат или др. в виде монопрепаратов либо в комбинации с витамином D₃; код АТХ А12АХ, код АТХ А12АА08.). В тех случаях, когда из питания исключена рыба, у детей старше года для обеспечения потребности в ПНЖК класса ω-3 используются нутрицевтики или лекарственные препараты морского или растительного происхождения (под контролем переносимости). Жировые нутрицевтики могут назначаться в подострый период заболевания, а также в период ремиссии в возрастных дозировках (0,8-1,6 г/сутки) курсами 30-40 дней.

В периоде ремиссии по показаниям проводят витаминотерапию с использованием современных поливитаминных комплексов или единичных витаминных препаратов.

Тактика ведения ребенка в тех случаях, когда ввести молочные продукты в рацион не удается

В тех случаях, когда отмечаются реакции на диагностическое введение даже минимального количества молочного белка и расширить рацион за счет молочных продуктов не удается, пациент должен продолжать получать лечебную смесь (на основе высоко гидролизованного молочного белка или аминокислот), на фоне чего постепенно расширяется набор продуктов прикорма. Лечебные смеси адаптированы по нутриентному составу к потребностям детей раннего возраста, поэтому при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты ребенок может получать лечебную (на основе высоко гидролизованного молочного белка или аминокислот) смесь так долго, как это необходимо. У детей старше 6 месяцев в периоде ремиссии симптомов аллергии гидролизат под контролем переносимости может быть заменен на соевую смесь, что облегчает финансовое бремя, которое ложится на семью с необходимостью покупки лечебных продуктов.

Напитки на основе сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, часто именуемые как «молоко», продаваемые в основном в магазинах органических продуктов, не восполняют потребность детей раннего возраста и не могут служить заменой адаптированной смеси. Однако их можно рекомендовать детям более старшего возраста, если у них сохраняется аллергия на продукты, содержащие молочный белок. Такие напитки и в старшем возрасте также не восполняют потребности во многих нутриентах, однако могут помочь организовать ребенку завтрак или полдник и их можно использовать как дополнительное питание, но только при условии, что ребенок получает достаточное количество кальция и имеет полностью сбалансированный рацион.

Фармакотерапия

В случаях среднетяжелых и тяжелых реакций на БКМ, а также при хроническом течении аллергического процесса требуется комплексная фармакотерапия в соответствии с нозологической формой и особенностями клинических проявлений.

Тяжелые, а также жизнеугрожающие проявления аллергии к БКМ (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов) купируются введением **эпинефрина**, код АТХ С01СА24 (бригадой скорой медицинской помощи, за рубежом – в условиях наличия зарегистрированного к применению у детей индивидуального автоинжектора *адреналина*, возможно введение препарата самостоятельно / родственником) (**IV, D**). После инъекции эпинефрина пациент должен быть осмотрен специалистом скорой помощи и по показаниям находиться под наблюдением как минимум несколько часов (**IV, D**).

Пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой должны быть проинформированы о возможном риске развития респираторных проявлений после приема причинно-значимого аллергена и необходимости обязательного использования ингаляционных коротко действующих β₂-агонистов (**сальбутамол** – код АТХ R03AC02) для купирования развившейся бронхиальной обструкции.

Наружная терапия проводится дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. Целью наружной терапии является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей (*см. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом*).

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты I-го поколения (хлоропирамин - код АТХ R06AC03, мебгидролин - код АТХ R06AX, клемастин - код АТХ R06AA04) применять для лечения ПА не следует из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов. Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память, у старших детей снижают способность к обучению.

Применение антигистаминных препаратов II поколения при ПА возможно для купирования нежизнеугрожающих проявлений (**III, C**). Длительный прием препаратов данной группы в профилактических целях не рекомендуется (**IV, D**).

- **Дезлоратадин** (код АТХ: R06AX27) применяют у детей с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.
- **Диметинден** детям старше 12 лет суточная доза 3–6 мг (60–120 капель), разделенных на 3 приема, т.е. по 20–40 капель 3 раза в день. Для детей в возрасте от 1 мес до 12 лет дозы приведены в таблице. Кратность применения — 3 раза в день.

Таблица 8.
Возрастные дозировки Диметиндена.

Возраст	Разовая доза, капли	Суточная доза, капли
1 мес — 1 год	3–10	9–30
1–3 года	10–15	30–45
3–12 лет	15–20	45–60

20 капель = 1 мл = 1 мг.

- **Левосетиризин** (код АТХ: R06AE09) детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель.
- **Лоратадин** (код АТХ: R06AX13) применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.
- **Рупатадина фумарат** (код АТХ: R06AX28) применяют у детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут.
- **Фексофенадин** (код АТХ: R06AX26) применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки.
- **Цетиризин** (код АТХ: R06AE07) детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.

У некоторых детей системные антигистаминные препараты второго поколения также могут оказывать легкий седативный эффект.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Не рекомендуются к использованию для профилактического лечения проявлений пищевой аллергии (**III, C**).

Специфическая иммунотерапия

В рутинной практике не используется в связи с высоким риском анафилаксии (**III, C**).

Обучение больного и/или родителей

Обучение родителей, членов семьи и пациентов – важнейшая составляющая комплексной терапии аллергии к БКМ. Семья и пациент должны знать основные симптомы, характер возможных реакций и все возможные (известные для данного пациента) факторы, провоцирующие обострение (**IV, D**). Необходимо информировать семью и ребенка о целесообразности строгого исключения из питания всех продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также молока других животных, как основы эффективного лечения и профилактики обострений (**IV, D**). Следует обучить родителей и пациента, особенно при

анафилаксии в анамнезе, ведению пищевого дневника; приучить внимательно изучать состав продукта. Необходимо информировать родителей о возможности перекрестных аллергических реакций молоко других животных, на говядину и телятину, а также некоторые препараты – такие как ферменты (препараты панкреатина), пробиотики.

При наличии тяжелых реакций на минимальные количества БКМ важным является знание о наличии так называемых «скрытых аллергенов». При необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты родителям следует контролировать адекватность рациона, поэтому обучение принципам его формирования – неотъемлемая часть достижения контроля над аллергией (IV, D).

При кофакторном сочетании анафилаксии к БКМ на фоне физической нагрузки и приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ингибиторов протонной помпы, рекомендуется тщательно избегать как причинно-значимого аллергена, так и провоцирующих факторов (IV, D).

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика аллергии к БКМ - профилактика раннего дебюта атопии.

Диетопрофилактика должна проводиться у детей из группы высокого риска, т.е. имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4-6 мес. Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют: рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В периоде кормления грудью матерям из «группы риска» целесообразно сформировать полноценный разнообразный рацион с ограниченным использованием в питании наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ.

У детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование частично- или высокогидролизированных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием в возрасте до 6 мес.; в более позднем возрасте их эффективность не доказана. Детям с высоким риском развития атопических заболеваний, лишенным материнского молока, рекомендуется применение смесей с *доказано* сниженными аллергенными свойствами. В РФ для профилактики пищевой аллергии (в том числе аллергии к БКМ) используются смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка, в названии их используется слово «гипоаллергенная» или аббревиатура «ГА» (например, «Беллакт ГА», «НАН ГА», «Нутрилак ГА», «Нутрилон Гипоаллергенный», «Селиа ГА», «Фрисолак ГА», «ХиПП ГА», «Хумана ГА»).

Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» - в возрасте 4-6 мес. способствует снижению риска развития атопии в последующие годы. Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в неделю). Сроки введения прикорма соответствуют рекомендованным для здоровых детей.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы аллергии к БКМ, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии.

Частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни при не IgE – опосредованной форме аллергии к БКМ может достигать 100% к 5 годам, тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже: и составляет по разным данным 41% к 2 годам, 19-57% к 4 годам, 74% к 5 годам и у 85% - к 8-9 годам, 64% к 12-летнему и 79% – к 16-летнему возрасту.

Более склонны к персистированию:

- IgE-опосредованные формы аллергии к БКМ;
- заболевания с более поздним началом симптомов, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии,
- при наличии множественных реакций на пищу и других аллергических заболеваний;
- кожные проявления аллергии к БКМ по сравнению с гастроинтестинальными, тяжелое течение атопического дерматита;
- аллергия к БКМ у детей со значительно отягощенным семейным анамнезом по атопическим болезням.

Предикторами толерантности могут служить результаты провокационных тестов и кожных проб. Показано, что реакция на минимальные количества молока (10 мл и менее) при диагностическом введении и также большой размер папулы при прик-тесте являются предикторами персистирования аллергии к БКМ.

При своевременной адекватной диетотерапии прогноз преимущественно благоприятный.

НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С АЛЛЕРГИЕЙ К БКМ

Тактика динамического наблюдения определяется нозологической формой и тяжестью течения заболевания.

Диагностическая программа с комплексом терапии и подбором индивидуальной элиминационной диеты в стационаре / дневном стационаре может составлять в среднем около 14 дней.

Больные с легкими проявлениями аллергии к БКМ могут наблюдаться амбулаторно, консультации специалистов (в зависимости от характера проявления и по показаниям – аллерголога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) рекомендуются с частотой 1 раз в 2-6 месяцев.

При тяжелых и среднетяжелых реакциях ребенок может нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3-12 мес., в зависимости от характера патологических проявлений).

СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
БКМ	Белок коровьего молока
ИФА	Иммунно-ферментный анализ
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
Bet v 1	Группа аллергенов пыльцы березы
Da	Дальтон – единица измерения массы пептидов или белков
ESPGHAN	Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
IgE	Иммуноглобулин класса E
PR - белки	Группа экстраклеточных защитных белков растений (pathogenesis-related proteins)
Th2	T-хелперные лимфоциты 2 типа
FLOW-CAST	Проточно-цитометрический аллерген-стимулирующий тест, метод проточной цитометрии с двойной меткой
EK-CAST	Клеточный тест высвобождения сульфолейкотриенов после воздействия аллергена на клетку
CAST-COMBI	Комбинированный аллерген-стимулирующий тест

Литература

1. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. М, Педиатр, 2014г, 48с.
2. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
3. Организация лечебного питания детей в стационарах (пособие для врачей) / Под ред. А.А.Баранова, К.С.Ладодо.- М.: «Эвита-проф» – 2001.– 239с.
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнева Е.А., Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология. 2015, т 12, №3. С. 345-353.
5. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. Педиатрическая фармакология, 2015, т12, №1, с 67-74
6. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е издание. Под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. / Москва, МИА, 2015 г., 718с.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В., Скворцова В.А., Турти Т.В., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Рославцева Е.А., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.Л., Сновская М.А. Под редакцией: Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. Пищевая аллергия. М.: ПедиатрЪ, 2013. Сер. Болезни детского возраста от А до Я.
8. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014, 278p.
9. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology*. 2011; 22 (1): 156–160.
10. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. World Allergy Organization. 2010.
11. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;
12. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;V 126, N 6.
13. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulos N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI-clements von pirquet foundation. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013. T. 24. № 2. С. 195-209
14. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76–86
15. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Бушуева Т.В., Сергеева С.Н.. Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжелых форм непереносимости белков коровьего молока у детей/ Педиатрическая фармакология 2012.-том 9.-№1. с 45-48.