

# ПРОФІЛАКТИКА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ



**Професор Няньковська Олена Сергіївна**  
Львівський національний медичний університет  
Кафедра педіатрії та неонатології ФПДО

# ALLERGIES ARE INCREASING GLOBALLY

10-40% of world population is suffering from allergies<sup>1</sup>

By 2025 50% of EU will suffer from allergies<sup>2</sup>

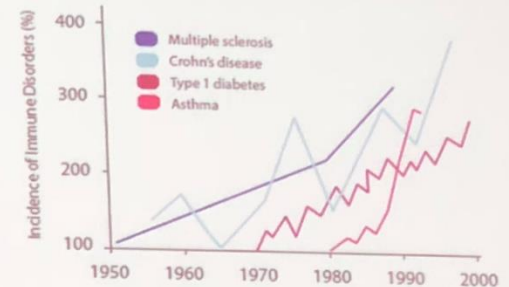
Immune diseases including allergies are in rise



150 million  
EU citizens suffer from chronic allergic disease



by 2025  
more than  
**50%**  
of all Europeans  
will suffer from  
allergy



**Food allergies affect up to 8 % of infants & young children in the western world <sup>1</sup>, with cow's milk being their leading cause. <sup>2-4</sup>**

1. EAACI. Advocacy manifesto, tackling the allergy crisis in europe-concerted policy action needed, 2015
2. Rona, R. J. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 120, 638-646,(2007).
3. Prescott, S. L. et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J 6, 21, 2013.
4. Schoemaker, A. A. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. Allergy 70, 2015.

# Харчові алергени

Діти

6-8% уражених

- ✓ Молоко
- ✓ Яєчний білок
- ✓ Пшениця
- ✓ Горіхи
- ✓ Риба
- ✓ Соя
- ✓ Арахіс

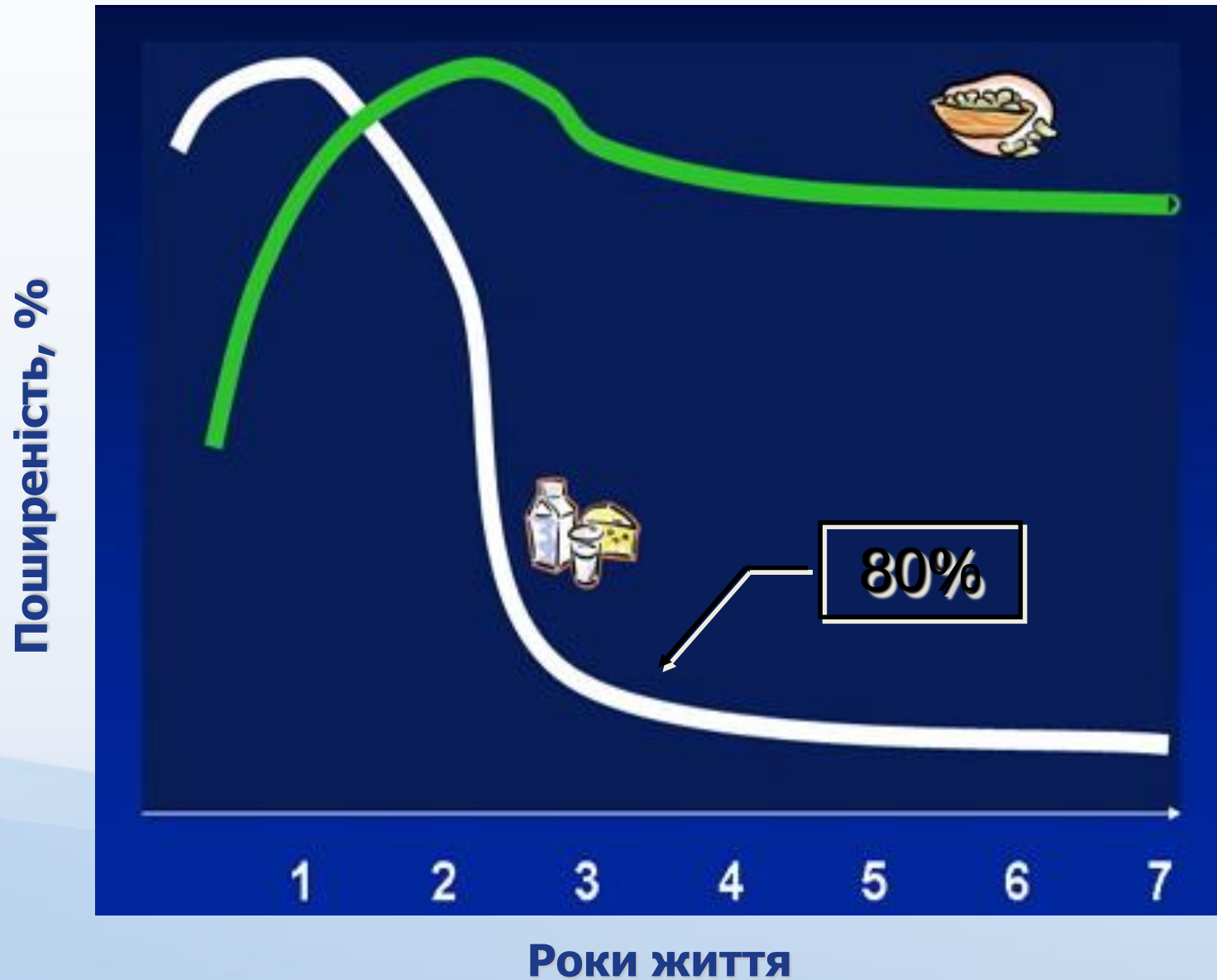
Дорослі

3-4% уражених

- ✓ Арахіс
- ✓ Горіхи
- ✓ Риба
- ✓ Фрукти й овочі у дорослих з пилковою алергією



# Природний перебіг ХА

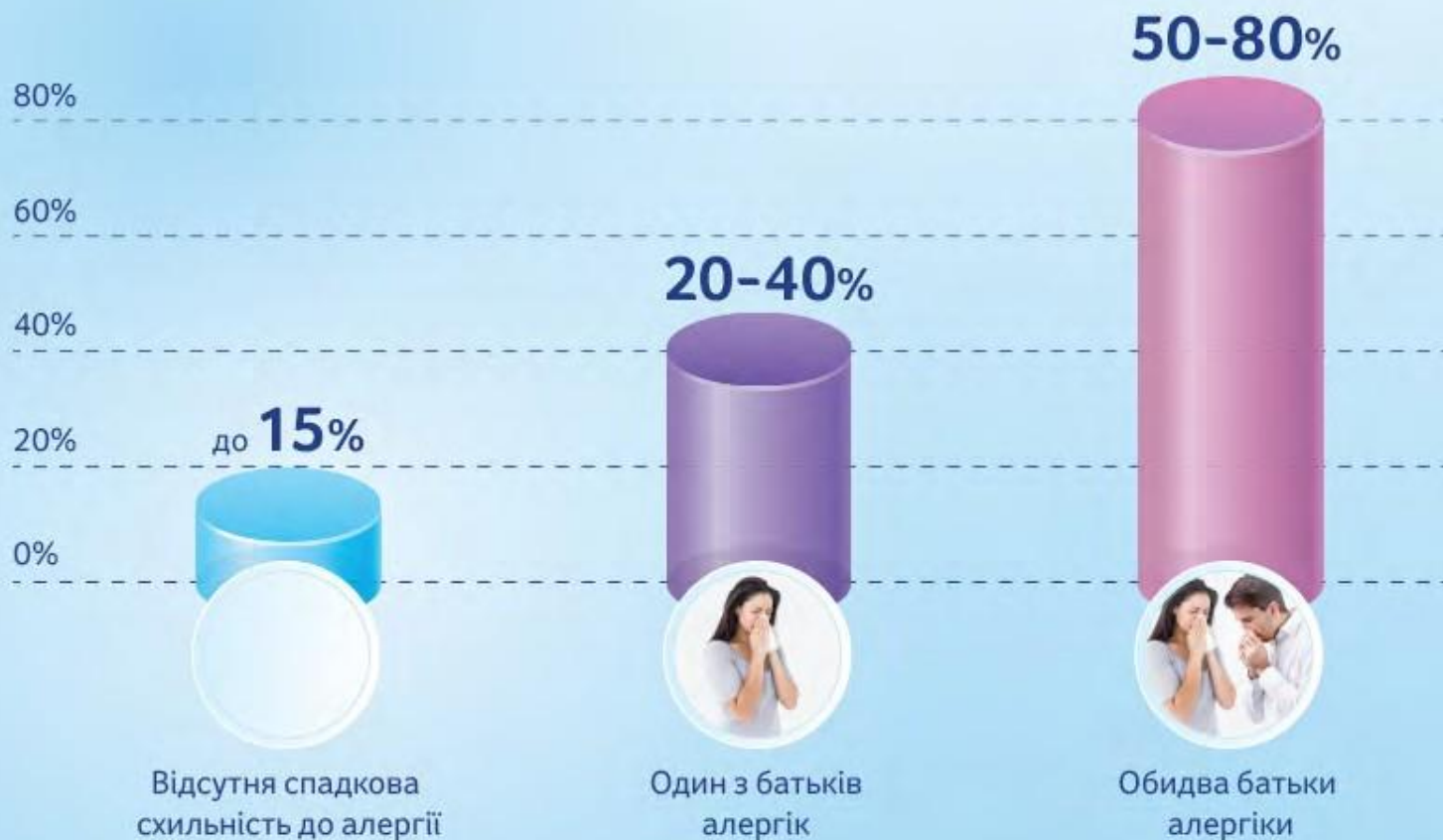


# Атопічний дерматит у дітей

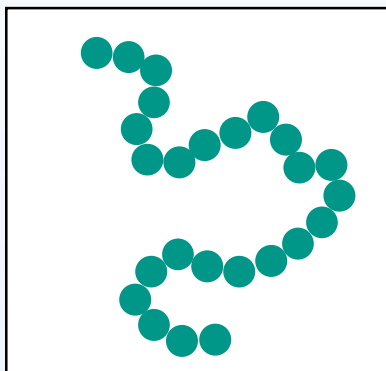


# РИЗИК РОЗВИТКУ АЛЕРГІЇ<sup>1</sup>

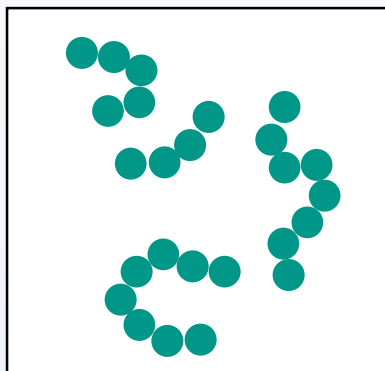
Генетична схильність – один з основних факторів,  
що підвищує ризик розвитку алергії



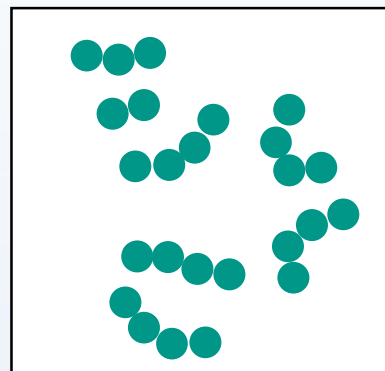
# Різні ступені гідролізу білку



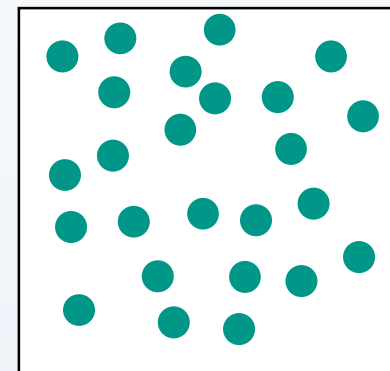
**Білок**



**Частковий  
гідролізат**



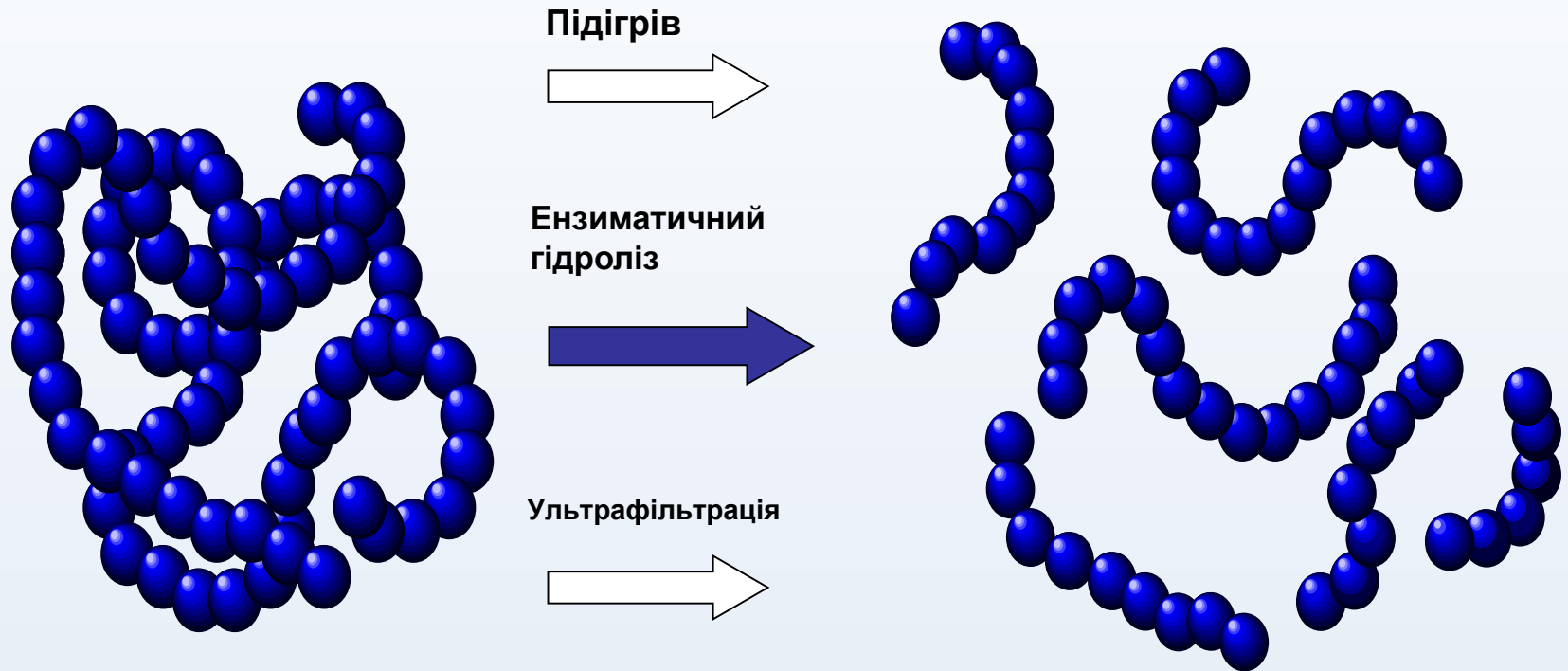
**Повний  
гідролізат**



**Амінокислоти**

**Алергенність**

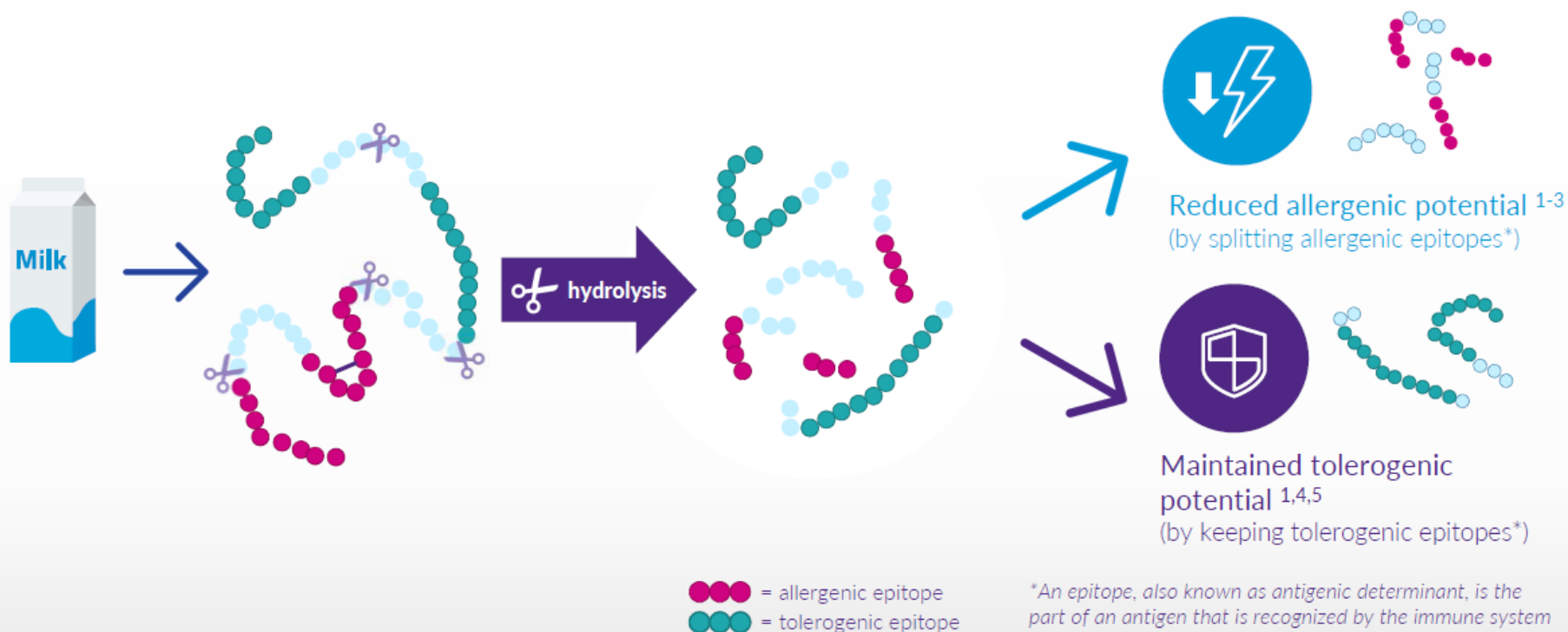
# Технології зменшення алергенності білку



Чим коротша довжина ланцюга та менша молекулярна маса, тим нижча остаточна алергенність білку / пептиду

# Якщо гідроліз білка в алергенних епітопах – знижується алергенний потенціал білка, а збільшується толерогенний

## HYDROLYSIS OF THE INTACT PROTEIN



# Вплив на формування оральної толерантності доведено для суміші з особливим частковим гідролізом білка і пребіотиками ГОС/ФОС

## ORAL TOLERANCE INDUCED BY OUR HYDROLYSATE (PHP)



Pediatric Allergy and Immunology

ORIGINAL ARTICLE

FOOD ALLERGY AND ANAPHYLAXIS

### Oral tolerance induction by partially hydrolyzed whey protein in mice is associated with enhanced numbers of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cells in the mesenteric lymph nodes

Betty C. A. M. van Esch<sup>1,2</sup>, Bastiaan Schouten<sup>1</sup>, Sander de Kivit<sup>1</sup>, Gerard A. Hofman<sup>1</sup>, Léon M. J. Knippels<sup>1,2</sup>, Linette E. M. Willemsen<sup>1</sup> & Johan Garssen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; <sup>2</sup>Immunology, Danone Research Centre for Specialised Nutrition, Wageningen, The Netherlands

**To cite this article:** van Esch BCAM, Schouten B, de Kivit S, Hofman GA, Knippels LMJ, Willemsen LEM, Garssen J. Oral tolerance induction by partially hydrolyzed whey protein in mice is associated with enhanced numbers of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cells in the mesenteric lymph nodes. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 820-826.

PharmNutrition 5 (2011) 1-7

Contents lists available at ScienceDirect

PharmaNutrition

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/phanu](http://www.elsevier.com/locate/phanu)



A dietary intervention with non-digestible oligosaccharides and partial hydrolysed whey protein prevents the onset of food allergic symptoms in mice

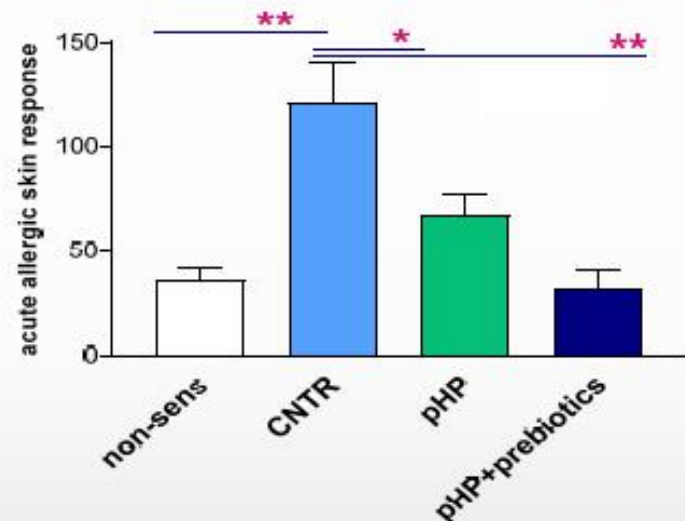


Betty C.A.M. van Esch<sup>1,2,\*</sup>, Atanaska I. Kostadinova<sup>1</sup>, Johan Garssen<sup>1,2</sup>, Linette E.M. Willemsen<sup>1</sup>, Léon M.J. Knippels<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Universiteitsweg 49, 3584 GC Utrecht, The Netherlands

<sup>2</sup>Nutrition Research, Department 22, 3720 XT Utrecht, The Netherlands

- ✓ **pHP** has capacity to support **development of oral tolerance** to whey protein which can be enhanced by prebiotics resulting in increased protection from allergic symptoms



# Унікальний склад GOS/FOS, який захищений міжнародним патентом

90%scGOS  
(галактоолігосахариди)



10% IcFOS фруктоолігосахариди  
у формі довгих ланцюгів



З натуральних джерел (лактоза та цикорій)

Схвалено Науковим комітетом  
Європейської комісії із справ харчування (SCF)



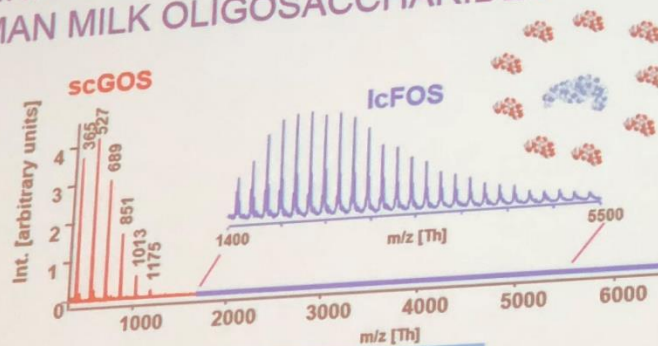
# HUMAN MILK CONTAINS MULTIPLE BIOACTIVE COMPOUNDS THAT IMPACT IMMUNE & MICROBIOTA DEVELOPMENT

| Milk Constituent                              | Bioactive Component                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cells</b>                                  | Lymphocytes, Macrophages, Granulocytes                                       |
| <b>Proteins</b>                               | Antibodies, Growth Factors, Cytokines                                        |
| <b>Bacteria</b>                               | Bifidobacterium, Lactobacilli,                                               |
| <b>Oligosaccharides</b>                       | ~1000 different                                                              |
| <b>Fatty Acids</b>                            | Saturated (45%),<br>MUFA (40%),<br><br>PUFA (15%):<br>0.35% DHA<br>0.60% ARA |
| <b>Protein, carbohydrates, macromolecules</b> | Allergens, Lactose, Nucleotides                                              |
| <b>Minerals, Vitamins</b>                     | Mg, Zn, Fe, Se, Vit A, C, E                                                  |

1000 різних  
олігосахаридів

# DANONE NUTRICIA'S UNIQUE PREBIOTIC

MIMICKING SIZE, LINKAGE, PARTLY BUILDING BLOCKS AND  
FUNCTION OF HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES



## • 90% scGOS

- Low molecular weight (short chain)
- Galacto-oligosaccharides
- (enzymatic from lactose)
- $[Gal(\beta 1-)_4 3/4/6]Gal(\beta 1-4)Glc$
- Lactose

## • 10% lcFOS

- high molecular weight (long chain)
- Fructo-oligosaccharides
- (fraction from chicory)
- $[Frc(\beta 2-)]_{n \geq 8} 1)Frc(\beta 2-1)Glc$
- Sucrose

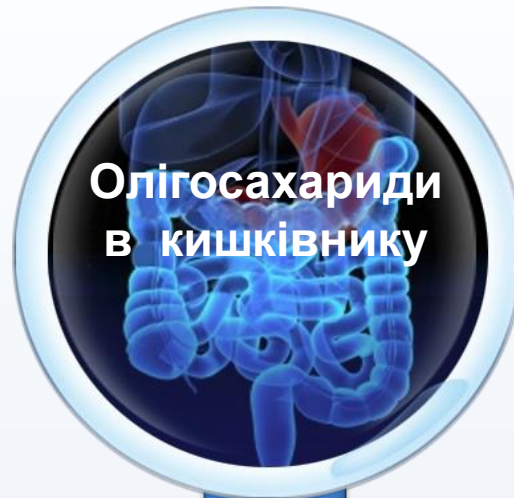
УНІКАЛЬНИЙ МІКС  
ОЛІГОСАХАРИДІВ  
НУТРИЦІЇ  
БЛИЗЬКИЙ ДО ГМ

## • scGOS/lcFOS key effects in healthy infants

- Improved stool characteristics<sup>1</sup>
- Stimulates growth of Bifidobacteria<sup>2</sup>
- Fecal microbiota similar to HM fed infants<sup>3</sup>
- Higher concentrations of fecal IgA<sup>4</sup>
- Prevention of infections<sup>5, 6</sup>

Software: Bohne A, et al. Bioinformatics. 1999 Sep;15(9):767-8.  
Boehm G, et al. Acta Paediatr Suppl. 2003 Sep;91(441):64-7

# Профілактика алергії природним шляхом



**Повноцінно сформований кишечний бар'єр**

**Попереджує всмоктування алергенів з просвіту кишківника**

**Не запускається каскад алергічних реакцій в організмі, тобто не проходить сенсibilізація**

**Попереджається надмірний синтез IgE**

**Попереджається розвиток харчової алергії та atopічного маршу (атопічний дерматит, алергічне ураження ШКТ, бронхіальна астма та ін.)**

# Не всі пребіотики забезпечують ті самі клінічні ефекти

| Результати клінічних досліджень (немовлята) | scGOS/<br>lcFOS<br>(9:1) | PDX/<br>GOS | GOS | scFOS |
|---------------------------------------------|--------------------------|-------------|-----|-------|
| ↓ Частота atopічного дерматиту              | +                        | -           | -   | -     |
| ↓ Важкість atopічного дерматиту             | -                        | -           | -   | +     |
| ↓ Інфекційна захворюваність                 | +                        | -           | -   | -     |
| Покращений імуноглобуліновий профіль плазми | +                        | -           | -   | -     |
| ↑ Вміст sIgA у випорожненнях                | +                        | -           | -   | -     |
| ↑ Кількість біфідобактерій і ↓ pH калу      | +                        | -           | -   | -     |

Основний документ для  
України ???

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАЛЬНО-  
ПРОФІЛАКТИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ  
ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З АЛЕРГІЄЮ  
ДО БІЛКА КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА**

Методичні  
рекомендації

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАЛЬНО-  
ПРОФІЛАКТИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ  
РАНЬОГО ВІКУ З АЛЕРГІЄЮ ДО БІЛКА  
КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА**

Методичні рекомендації

«УЗГОДЖЕНО»

В.о. начальника лікувально-організаційного  
Управління НАМАУ України

О.О. Петриченко

« 5 » 11 2014р.



«УЗГОДЖЕНО»

Начальник Управління  
реформ системи охорони  
здоров'я МОЗ України

К.О. Надутий

« 19 » 11 2014р.



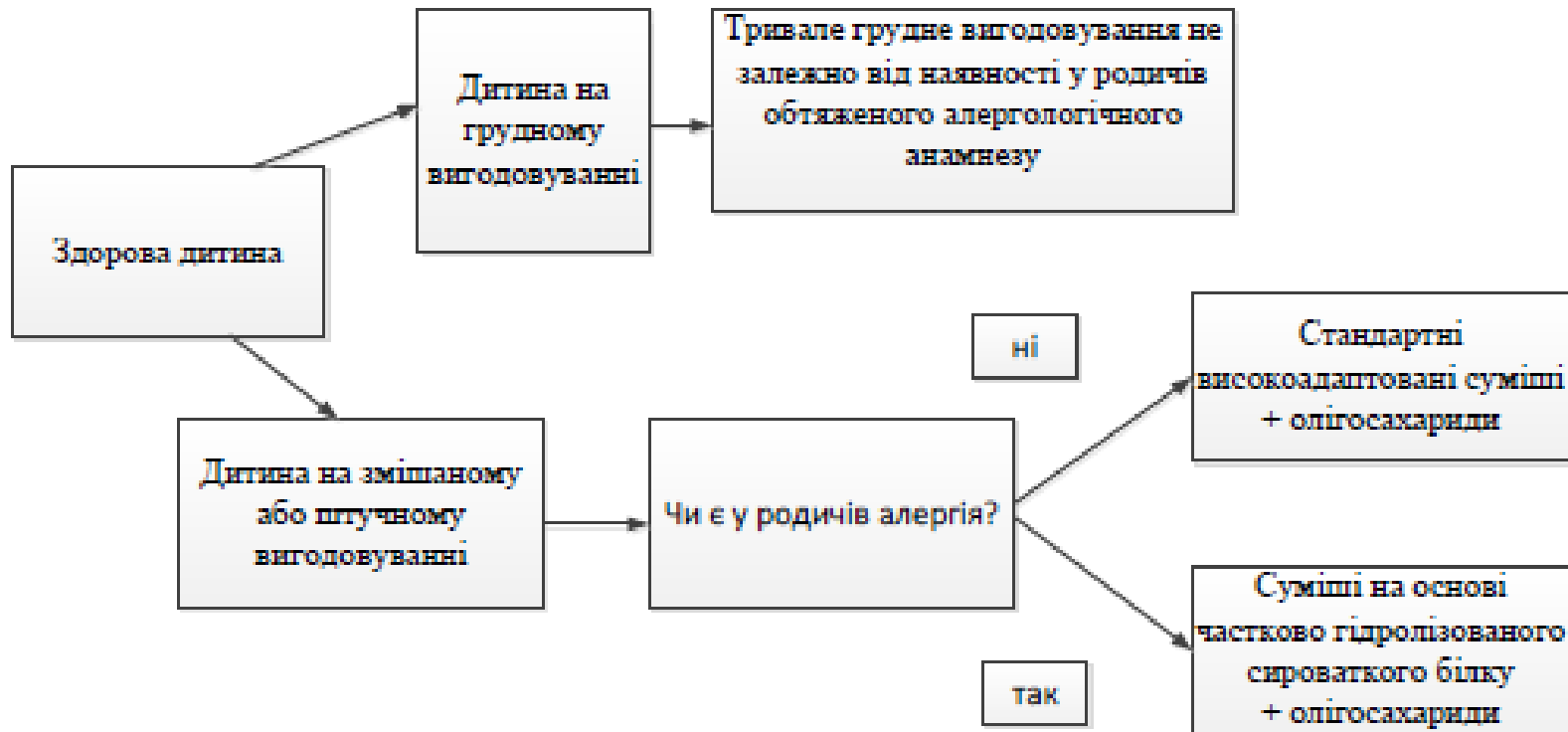


Рисунок 4. Діагностичний алгоритм підбору сумішей дітей першого року життя з ризиком розвитку харчової алергії при змішаному або штучному вигодовуванні.

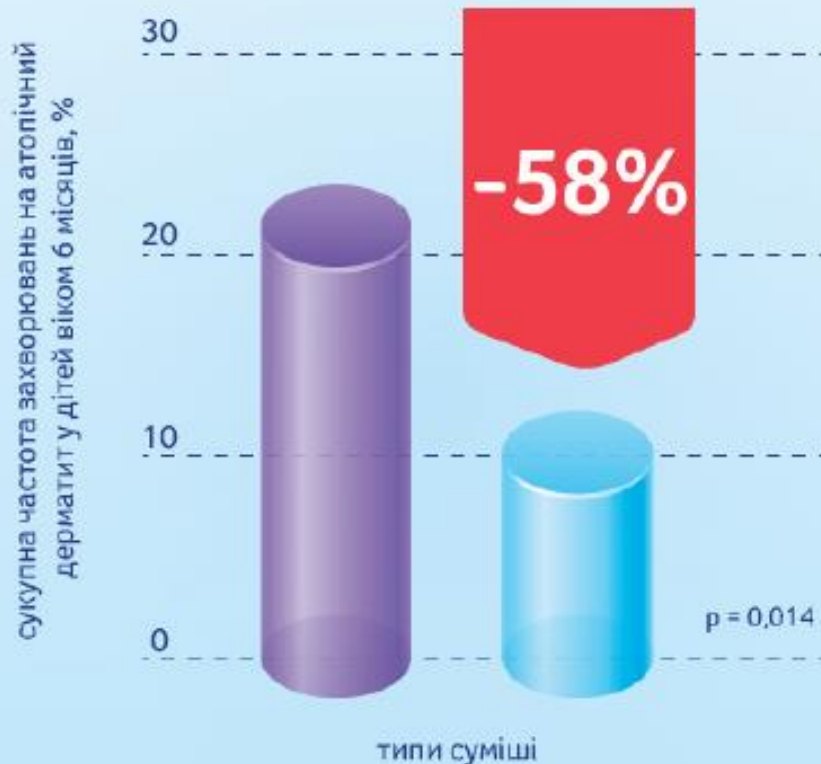
У дітей з високим ризиком виникнення алергії при неможливості використання грудного молока мають застосовуватись гіпоалергенні суміші - мають доведений позитивний ефект при застосуванні перші **4 місяці життя** (EAACI).

## ЗМЕНШЕННЯ ЧАСТОТИ ЗАХВОРЮВАНЬ НА АЛЕРГІЮ<sup>5,6</sup>



5. Moro C, Arslanoglu S, Stahl B et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006;91:814-818.  
6. Doehren G et al. Prebiotics in infants: formulas immune modulators during infancy. *Nutrifoods* 2005; 4:31-37.

## ЗМЕНШЕННЯ ЧАСТОТИ ЗАХВОРЮВАНЬ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ<sup>5,6</sup>



Частково гідролізований білок + ГОС/ФОС олігосахариди – частота захворювань на atopічний дерматит зменшується на 58%



- звичайна суміш на основі частково гідролізованого білка

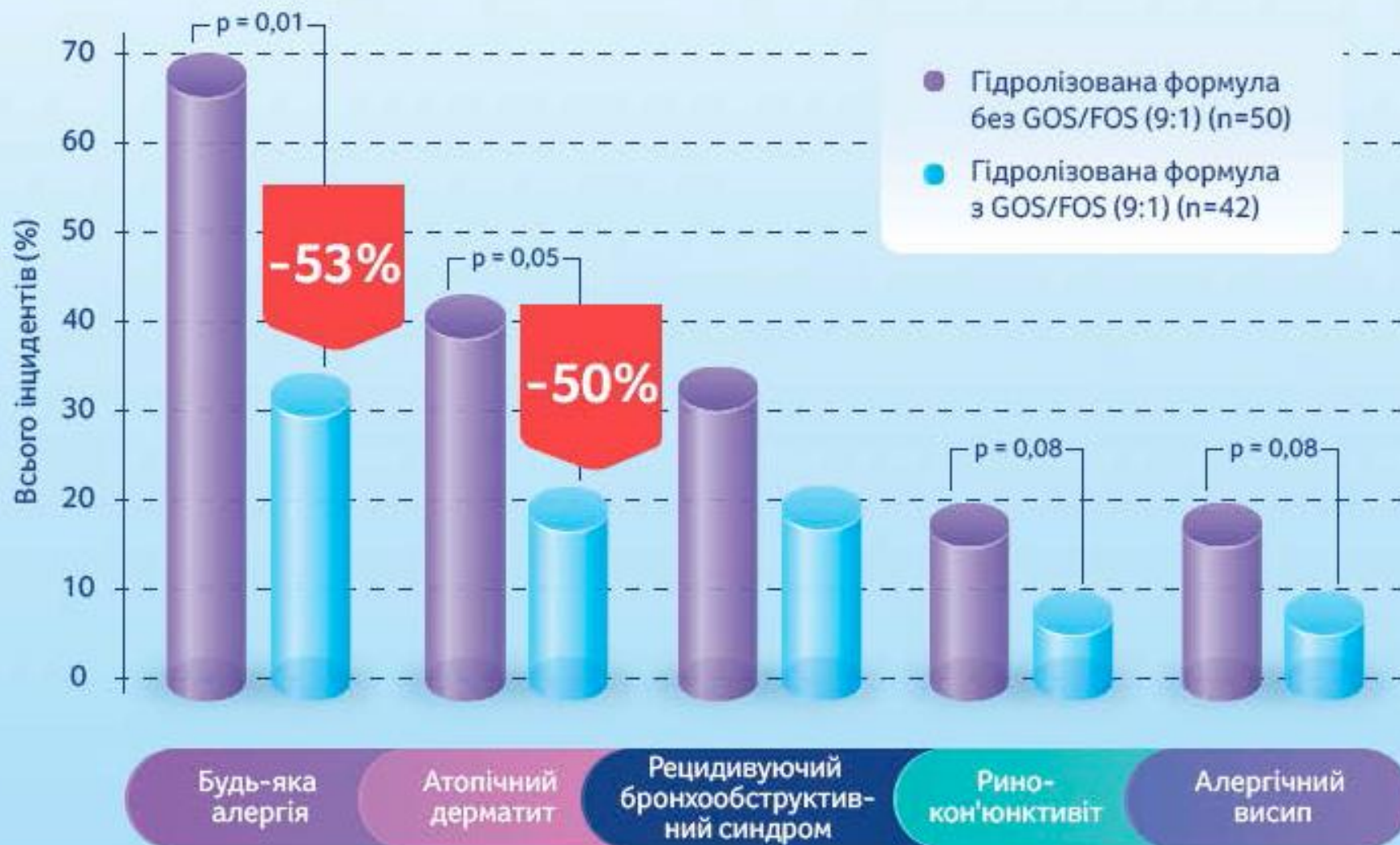


- суміш на основі частково гідролізованого білка з ГОС/ФОС

5. Moro G, Arslanoglu S, Szallasi Z et al. A mixture of probiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006;91:814-819.  
6. Bucher G et al. Probiotics in infants' formulae: immune modulators during infancy. *Nutraceuticals* 2005; 4:51-57.

# ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АЛЕРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В МАЙБУТНЬОМУ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ<sup>3</sup>

Всього випадків у 5-річному віці



# ПРОФІЛАКТИКА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ – СУМІШ З ПОДВІЙНИМ ЗАХИСТОМ



# WAO 2019

## *Prebiotics*

Research studies have shown that prebiotic supplementation of infant formula with a specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides (scGOS) and long-chain fructo-oligosaccharides (lcFOS) is a safe approach which results in a gut microbiota more similar to infants fed with human milk than babies fed with standard formula in a healthy population. The microbiota is enriched in *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*.<sup>27</sup>

Дослідження показали, що пребіотики зі специфічною сумішшю коротколанцюгових галакто-олігосахаридів (scGOS) і довголанцюгові фруктоолігосахариди (lcFOS) є безпечними, призводить **до мікробіоти** у кишківнику подібно до дітей, яких годують грудним молоком, ніж дітей, які харчуються стандартною формулою.  
У мікробіоті **збільшуються біфідобактерії і лактобактерії**

**У БЛОКУ ПРЕБІОТИКИ НЕ РОЗГЛЯДАЮТЬСЯ  
ОЛІГОСАХАРИДИ ГРУДНОГО МОЛОКА!!!**

# ДОСЛІДЖЕННЯ «PATCH» в WAO 2019

The worldwide, multicentre PATCH trial (Primary Allergy Prevention Through Cow's Milk Hydrolysates) studied 1047 infants at increased risk for allergy. Singleton infants born  $\geq 36$  weeks of gestational age and  $\geq 2500$  g were eligible for participation in the study if at least one of their parents had a documented history of allergic disease, confirmed by means of skin prick testing or a history of anaphylaxis. The study included infants with IgE and non-IgE mediated CMA. These infants were fed with cow's milk formula or a partially hydrolysed protein formula supplemented with non-digestible oligosaccharides for six months, comparing the rate of eczema with that seen in exclusively breastfed infants. Number, type and severity of adverse and serious adverse events were recorded. The study concluded that within specific categories of pregnancy, puerperium, perinatal conditions, infections and infestations the number of adverse events for the breast fed group were reduced compared to the formula fed group. For the category of surgical and medical circumstances the number of adverse events within the breast fed group were greater than the formula fed group. Active treatment was associated with increased length and head circumference at 4 and 12 weeks, but no differences in growth parameters were observed in active and control groups beyond the treatment period. Breastfed infants had increased stool frequency and increased watery stools, and were larger than formula fed infants from prior to the intervention period onwards.<sup>28</sup>

A sub-study in 138 of the infants showed that the faecal microbiota in infants receiving partially hydrolysed protein formula supplemented

with prebiotics was closer to that of breastfed infants than that of infants receiving standard cow's milk formula. The PATCH substudy did not report any adverse events.<sup>29</sup>

Мультицентрове, подвійне сліпе  
рандомізоване дослідження,

**1047 дітей!!!!**

**Годували 6 міс**

3 групи:

- ✓ Грудне
- ✓ Стандартна суміш
- ✓ Частковий гідроліз+ ГОС/ФОС  
(Australia, Singapore, England, Ireland)
- ✓ Суміш з частковим гідролізом білка  
+ ГОС/ФОС **знижувало к-ть**

**атопічного дерматиту** так само як і  
грудне вигодовування і впливало  
**на кишковий мікробіоценоз** подібно  
до грудного, на відміну від  
стандартних сумішей!!!!

## PATCH – SIGNIFICANT FINDING IN GROUP WITH STANDARD COMPLEMENTARY FEEDING PRACTICES (>18 WEEKS OF AGE)



Діти з групи частковий гідроліз білка + ГОС/ФОС достовірно менше захворіли на atopічний детматит (екзема в Британії)

*\*Data obtained from post-hoc subgroup analysis. Primary outcome was non-conclusive.*

# NUTRILON ГІПОАЛЕРГЕННИЙ – ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ ВІД РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ



## ЧАСТКОВИЙ ГІДРОЛІЗ

Зменшує частоту та важкість проявів  
алергічних реакцій



## ПРЕБІОТИКИ ОЛІГОСАХАРИДИ GOS/FOS 9:1

Зміцнення імунітету



## ВІДПОВІДАЄ УКРАЇНСЬКИМ РЕКОМЕНДАЦІЯМ



## ВІДПОВІДАЄ СВІТОВИМ РЕКОМЕНДАЦІЯМ

Всесвітня організація алергії (WAO) 2016



# Основний метод лікування ХА

Елімінаційна дієта !!!



# Як допомогти дітям, які страждають на симптоми та ознаки алергії?

Педіатрам рекомендовано застосувати елімінаційну дієту з виключенням немодифікованого білка коров'ячого молока.

**1**

**Дитина на грудному вигодовуванні – елімінаційна дієта матері**



**2**

**Дитина на штучному вигодовуванні – необхідно слідувати наступним алгоритмом**



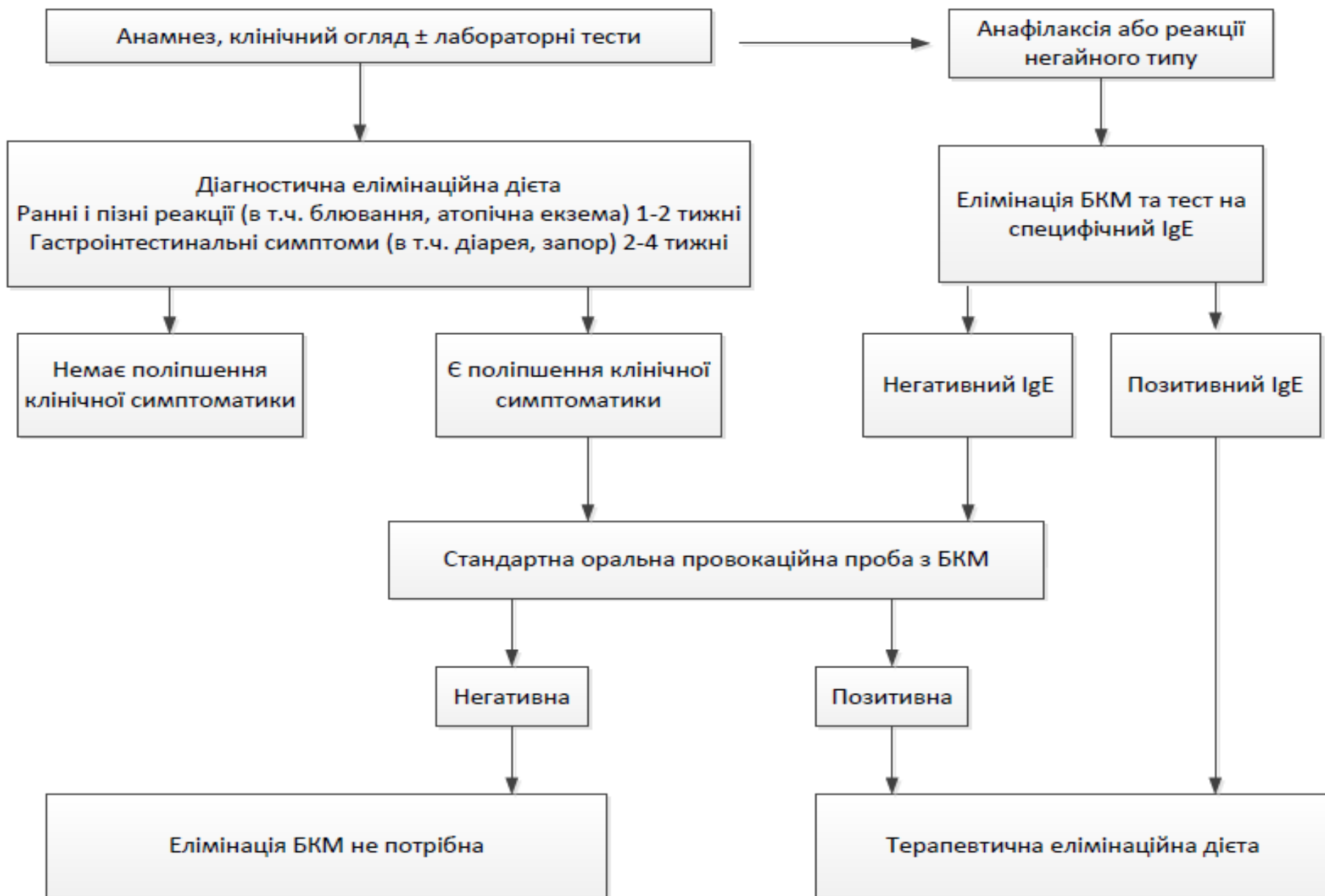


Рисунок 1. Алгоритм діагностики та харчування дітей із симптомами харчової алергії до білка коров'ячого молока (ESPGHAN 2012).

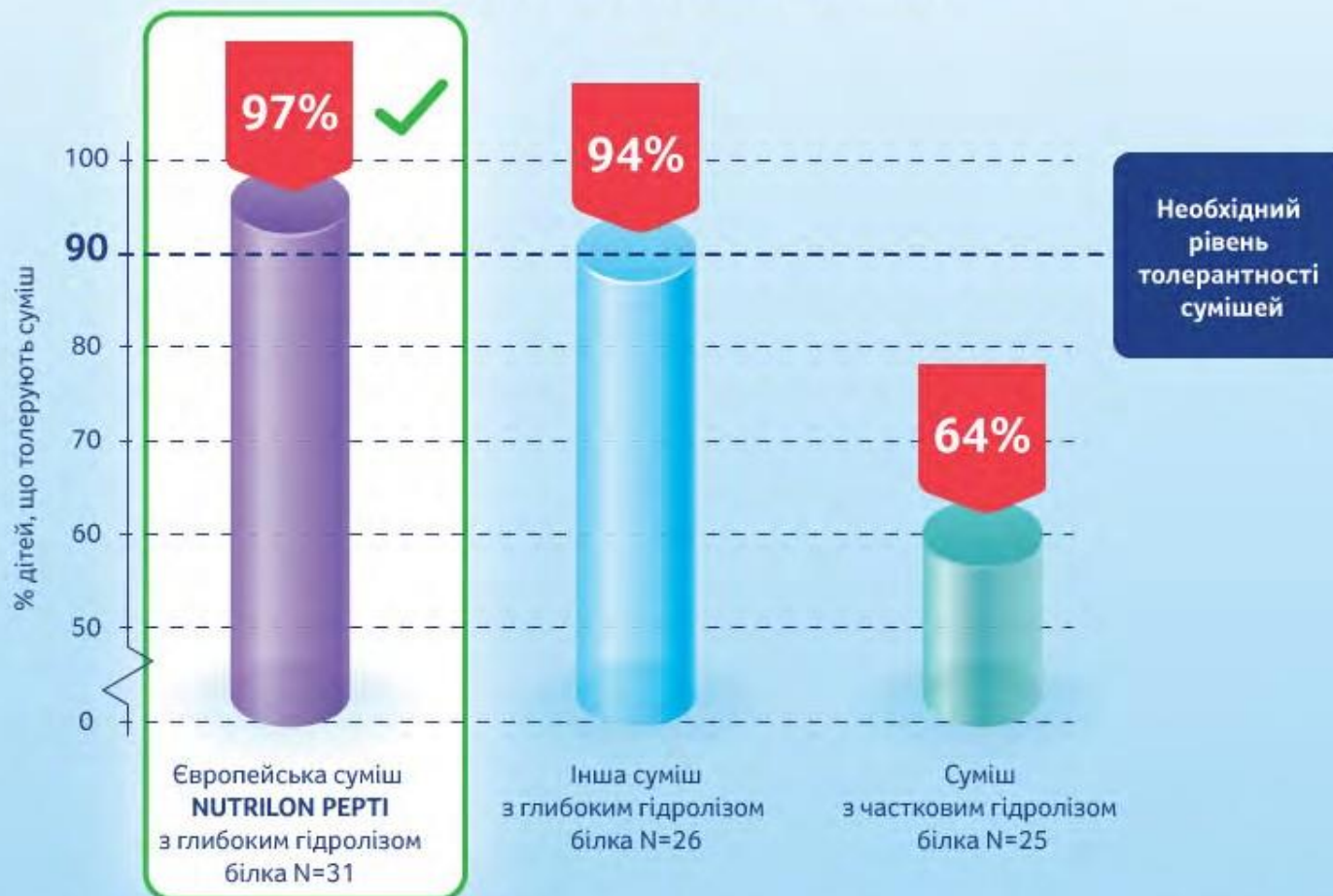
## Tolerance of Danone Nutricia Allergy Care in children with cow's milk protein allergy

The aim of a study by Giampietro and colleagues 22 was to investigate the tolerance of Danone Nutricia Allergy Care in children with CMPA, according to the guidelines of the American Academy of Pediatrics. Accepting that none of the hydrolysate-based products is completely safe, the AAP recommends that these formulas should be tested in a double-blind placebo-controlled setting and tolerated by at least 90% of children with proven CMPA. In principle, this recommendation is also endorsed by the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition and the European Society of Paediatric Allergy and Clinical Immunology.

**Гідролізат рахується  
ефективним у дітей з харчовою  
алергією, якщо він толерується  
мінімум 90% дітей з харчовою  
алергією на білок коровячого  
молока**

# СУМІШІ З ГЛИБОКИМ ГІДРОЛІЗОМ БІЛКА – ЕФЕКТИВНИЙ ВИБІР ПРОТИ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ

ПЕРЕНОСИМІСТЬ СУМІШЕЙ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ГІДРОЛІЗА БІЛКА У ДІТЕЙ  
З АЛЕРГІЄЮ НА БІЛОК КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА<sup>1</sup>



Гідролізат рахується ефективним у дітей з харчовою алергією, якщо він толерується мінімум 90% дітей з харчовою алергією на білок коров'ячого молока

22. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:83-6

# Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines

*\*S. Koletzko, †B. Niggemann, ‡A. Arato, §J.A. Dias, ||R. Heuschkel, ¶S. Husby, #M.L. Mearin, \*\*A. Papadopoulou, ††F.M. Ruemmele, ‡‡A. Staiano, §§M.G. Schäppi, and ||||Y. Vandenplas*

*JPGN • Volume 55, Number 2, August 2012*

*ESPGHAN Guideline: Diagnosis and Management of CMPA*

In non-breast-fed infants, cow's-milk-based formula and supplementary foods containing CMP or other unmodified animal milk proteins (eg, goat's milk, sheep's milk) should be strictly avoided (48,49). If the first feeds with cow's-milk-based formula in a breast-fed infant cause symptoms, the infant should return to exclusive breast-feeding without any elimination in the maternal diet. An elimination diet in formula-fed infants usually starts with an extensively hydrolyzed infant formula (eHF) with proven efficacy in infants with CMPA (9,48). In infants with extremely severe or life-threatening symptoms, an AAF may be considered as the first choice. Soy protein-based formula may be an option



- *Козяче та овече та ін молоко має бути суворо виключено*
- *Починати лікування потрібно з сумішей з високим гідролізом білка*



CMP unless the child has multiple allergies. Goat's- and sheep's-milk protein should be strictly avoided because of the high cross-reactivity with CMP (49). Counseling by a dietician experienced in pediatric



- *При важкій харчовій алергії призначають суміші на основі вільних амінокислот*
- *Різниці між сироватковим та казеїновим гідролізатом в рекомендаціях немає!!!*

The majority of infants and children with CMPA tolerate an extensively hydrolyzed formula with whey or casein as a nitrogen source. Although the American Academy of Pediatrics (AAP)

If the diagnosis of CMPA is confirmed, then the infant should be maintained on an elimination diet using a therapeutic formula for at least 6 months or until 9 to 12 months of age. Infants/children with severe immediate IgE-mediated reactions may remain on the elimination diet for 12 or even 18 months before they are rechallenged after repeated testing for specific IgE. The factors

- *Якщо діагностована алергія до БКМ – елімінаційна дієта призначається мінімум на 6 місяців чи до 9-12 міс життя*
- *Якщо в дитини важка IgE залежна харчова алергія то дієта призначається до 12 чи навіть 18 місяців життя!!!*



НЕ РЕКОМЕНДОВАНО  
ПРИ ЛІКУВАННІ  
ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ\*



Козяче молоко

ДУЖЕ ВЕЛИКИЙ РИЗИК  
виникнення алергічних  
реакцій (90%)\*



НЕ РЕКОМЕНДОВАНО  
ПРИ ЛІКУВАННІ  
ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ\*



Соєві суміші

Не підходять для дітей  
до 6 міс\*\*

# NUTRILON - КОМПЛЕКСНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ ЗАХИСТУ ВІД АЛЕРГІЇ

РИЗИК РОЗВИТКУ АЛЕРГІЇ

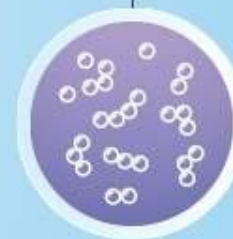


Частковий гідролізат  
для малюків з **ризиком**  
розвитку алергії

ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ



Повний гідролізат  
для малюків  
з харчовою алергією



Повний гідролізат для  
малюків з харчовою алергією  
з гастроінтестинальними  
симптомами



**Nutrilon**  
Гіпоалергенний



**Nutrilon**  
Пенті



**Nutrilon**  
Мальабсорбція

# Гайдлайн NASPGHAN та ESPGHAN 2018 року по гастроезофагеальному рефлюксі в клінічній практиці педіатра

## Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

<sup>\*a</sup>Rachel Rosen, <sup>†a</sup>Yvan Vandenplas, <sup>‡</sup>Maartje Singendonk, <sup>§</sup>Michael Cabana, <sup>||</sup>Carlo DiLorenzo, <sup>¶</sup>Frederic Gottrand, <sup>¶</sup>Sandeep Gupta, <sup>\*\*</sup>Miranda Langendam, <sup>††</sup>Annamaria Staiano, <sup>††</sup>Nikhil Thapar, <sup>§§</sup>Neelesh Tipnis, and <sup>‡</sup>Merit Tabbers

### ABSTRACT

This document serves as an update of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) 2009 clinical guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD) in infants and children and is intended to be applied in daily practice and as a basis for clinical trials. Eight clinical questions addressing diagnostic, therapeutic and prognostic topics were formulated. A systematic literature search was performed from October 1, 2008 (if the question was addressed by 2009 guidelines) or from inception to June 1, 2015 using Embase, MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials. The approach of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) was applied to define and prioritize outcomes. For therapeutic questions, the quality of evidence was also assessed using GRADE. Grading the quality of evidence for other questions was performed according to the Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy (QUADAS) and Quality in Prognostic Studies (QUIPS) tools. During a 3-day consensus meeting, all recommendations were discussed and finalized. In cases where no randomized controlled trials (RCT; therapeutic questions) or diagnostic accuracy studies were available to support the recommendations, expert opinion was used. The group members voted on each recommendation, using the nominal voting technique. With this approach, recommendations regarding evaluation and management of infants and children with GERD to standardize and improve quality of care were formulated. Additionally, 2 algorithms were developed, 1 for infants <12 months of age and the other for older infants and children.

**Key Words:** endoscopy, fundoplication, gastroesophageal reflux disease, impedance, proton pump inhibitor

*JPGN* 2018;66: 516–554

### INTRODUCTION

In 2009, the joint committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) published a medical position paper on gastroesophageal reflux (GER) and GER disease (GERD) in infants and children (search until 2008), using the 2001 NASPGHAN guidelines as an outline (1). Recommendations were based on an integration of comprehensive and systematic review of the medical literature combined with expert opinion.

Since 2009, additional publications on the existing benefits and harms of interventions in the outcomes considered important and resources available for health care justify the development of new a guideline (2). This current guideline aimed to identify studies that address the diagnostic and therapeutic approach to infants and children with GERD, where GERD is defined as bothersome symptoms related to GER. This definition is not based on the amount of measured reflux or on symptoms not clearly attributable to reflux, and therefore the literature review and discussion is focused on studies fulfilling this definition. The aim of these guidelines is to offer guidance to both pediatric gastroenterologists and primary care physicians with and without easy access to pediatric gastroenterologists. Referral to a pediatric gastroenterologist for the diagnosis and management of complicated pediatric clinical situations is ideal; however, in situations where a pediatric subspecialist is not easily available, this guideline considers potential alternative options. The present document provides recommendations for the diagnosis and management of GER and GERD in infants and children. The intent is to serve as a general guideline and

Received February 17, 2017; accepted December 8, 2017.

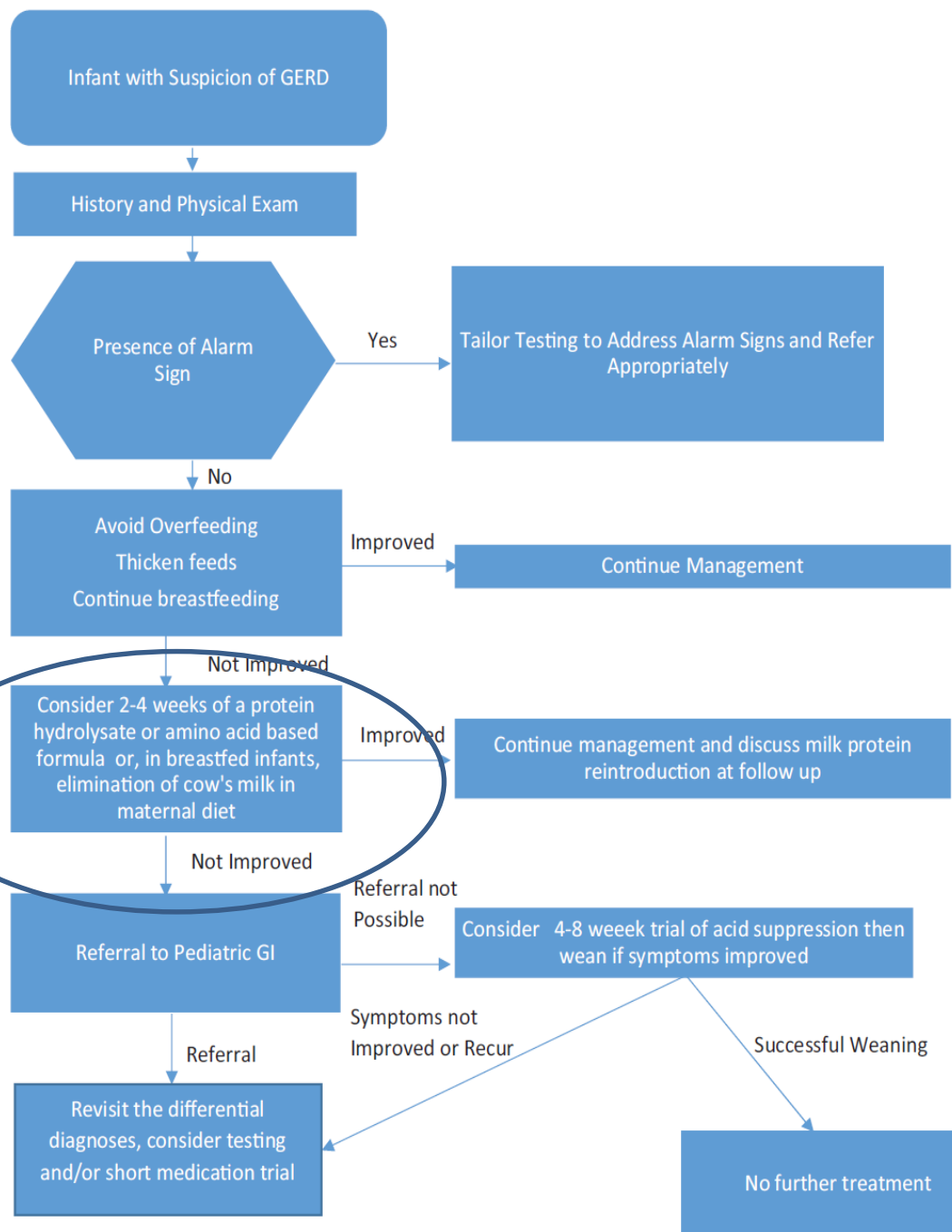
From the <sup>\*</sup>Center for Motility and Functional Gastrointestinal Disorders, Division of Gastroenterology, Children's Hospital Boston, Boston, MA, the <sup>†</sup>KiZ Health Castle, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, the <sup>‡</sup>Emma Children's Hospital/AMC, Amsterdam, The Netherlands, the <sup>§</sup>Division of General Pediatrics, University of California, San Francisco, CA, the <sup>||</sup>Division of Pediatric Gastroenterology, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, OH, the <sup>¶</sup>CHU Lille, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Lille, France, the <sup>\*\*</sup>Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Illinois, Peoria, IL, the <sup>††</sup>Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center/University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, the <sup>‡</sup>Department of Translational Medical Science,

Section of Pediatrics, University of Naples "Federico II," Naples, Italy, the <sup>§§</sup>Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, and the <sup>||</sup>Department of Pediatrics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS.

<sup>\*</sup>Drs Rosen and Vandenplas share joint first co-authorship.

Address correspondence and reprint requests to Merit Tabbers, MD, PhD, Emma Children's Hospital/Academic Medical Centre, H7-250, PO Box 22700, 1100 DD Amsterdam, The Netherlands (e-mail: m.m.tabbers@amc.nl). Rachel Rosen, MD, Children's Hospital Boston, Boston, United States (e-mail: rachel.rosen@childrens.harvard.edu).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site ([www.jpgn.org](http://www.jpgn.org)).



Management of the symptomatic infant

- I. Оцінка **червоних флажків** (симптомів небезпеки)
- II. Не перегодеувати, додати **суміш з загущувачем**, продовжити грудне вигодовування
- III. **2-4 тижні елімінаційної дієти:**
  - A. штучне вигодовування – екстенсивний/глибокий гідроліз білка чи аміно кислотні суміші;
  - Б.грудне – елімінація БКМ з дієти мами;
- IV. Консультація гастроентеролога (призначення на 4-8 тижнів препаратів пригнічуючих кислотність)
- V. Диференційний діагноз

# Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance:

understanding the underlying mechanisms and presentations

2016  
рік

**Joanne Walsh**, MSc, MBChB, GP, Castle Partnership, Norwich. **Rosan Meyer**, PhD Paediatric, Dietician, Imperial College, London. **Neil Shah**, MD, MRCP, Consultant Paediatric Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, University College London, London.

**James Quekett**, FRCP, DRCOG, Director for Primary Care Doctors.net.uk, Abingdon. **Adam T Fox**, Consultant Paediatric Allergist, MA (Hons), MD, MSc, DCH, FRCPCH, FHEA, Dip. Allergy, MRC & Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, King's College London, London. Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London.

#### Address for correspondence

Joanne Walsh, Castle Partnership, 101–103 Magdalen Street, Norwich, Norfolk NR3 1LN, UK.

E-mail: joanne.walsh@nhs.net

Submitted: 21 March 2016. Editor's response: 6 April 2016. final acceptance: 28 April 2016.

©British Journal of General Practice 2016

This is the full-length article (published online 29 Jul 2016) of an abridged version published in print. Cite this article as: *Br J Gen Pract* 2016; DOI: 10.3399/bjgp16X686521

#### INTRODUCTION

Children with food allergy and, in particular, infants with suspected adverse reactions to cow's milk, commonly present to primary care. It is thought that 6–8% of children aged <3 years have a food allergy<sup>1</sup> and up to 4.9% have a cow's milk allergy.<sup>2</sup>

Inconsistencies in the management of a allergy prompted the commissioning of projects such as the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guideline on the diagnosis and assessment of food allergy in the community<sup>1</sup> and in 2014 the NICE Clinical Knowledge Summary looking specifically at the management of milk allergy.<sup>3</sup>

It has been shown that GPs' knowledge of these guidelines is poor. Inconsistencies remain in the management of milk allergy, with a particularly lengthy time period and multiple consultations before diagnosis.<sup>4</sup>

There is anecdotal evidence of confusion between lactose intolerance and milk allergy among both patients and physicians, which could result in unnecessary dietary restriction or avoidable reactions. Terminology such as suspected 'milk allergy', 'milk intolerance', and also 'lactose intolerance' are often used without a clear sense of the different meanings, understanding of the different mechanisms that underlie them, or the dietary implications of the diagnosis. The management of these conditions is distinctly different, and inappropriate recognition or management may have significant implications for the patient. In the last 15 years, there have been many discussions on the nomenclature of reactions to foods, including milk. The currently accepted nomenclature is determined by the mechanism likely to be producing the symptoms, with cow's milk allergy being immune mediated and lactose intolerance not immune mediated.<sup>1,2</sup>

#### MECHANISM AND SYMPTOMS

##### Lactose intolerance

Lactose intolerance results from a reduced

capacity to digest lactose, a sugar. It causes symptoms only in the bowel, for example, abdominal pain, bloating, flatus, and diarrhoea. Importantly, it is not a cause of rectal bleeding.<sup>5</sup> Congenital lactose intolerance is very rare and presents only in isolated populations, for example, some Finns and Russians.<sup>6</sup> Primary lactose intolerance develops when levels of the enzyme lactase naturally reduce, which usually occurs after 3 years of age in some populations (for example, Africans and Asians). Secondary lactose intolerance presents as a result of mucosal damage, usually following severe gastroenteritis but also when the epithelium is damaged such as in coeliac disease and cow's milk allergy. It is usually reversible once the epithelial lining has repaired. Except after a gastrointestinal infection, infants with gastrointestinal symptoms on exposure to cow's milk are more likely to have cow's milk allergy than lactose intolerance.<sup>7</sup>

##### Cow's milk allergy

Milk allergy can be either immunoglobulin E (IgE) or non-IgE mediated. IgE-mediated reactions typically occur immediately after ingestion whereas non-IgE mediated are delayed and take up to 48 hours to develop, but still involve the immune system. It is the symptoms of non-IgE mediated disease, which are commonly wrongly labelled as symptoms of intolerance, using either the terms 'lactose intolerance' or 'milk intolerance'. See Box 1 for symptoms of food allergy.

#### MANAGEMENT

##### Lactose intolerance

Children with suspected lactose intolerance do not usually require any testing and should improve within 48 hours on a low lactose diet. [It is the sugar, lactose, which needs to be reduced in the diet.] In secondary lactose intolerance, for example after severe gastroenteritis, lactose can usually be tolerated again by 6 weeks. The World

Як диференціювати  
алергію до БКМ (IgE  
залежну чи незалежну)  
від лактазної  
недостатності?

Рекомендації 2016

**Симптоми:** алергія – гастроінтестинальні, шкірні чи респіраторні  
ЛН – **!!!тільки кишкові** – біль, взуття, діарея

**Box 2. Comparison of non-IgE mediated cow's milk allergy and lactose intolerance**

|                                     | Non-IgE-mediated milk allergy                                                                                                                                                        | Lactose intolerance                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Symptoms                            | Gastrointestinal, skin, or respiratory                                                                                                                                               | Bowel only, for example, pain, flatulence, diarrhoea                                                                                                                                      |
| Mechanism                           | Immune reaction to milk protein                                                                                                                                                      | Non-immune. Reduced ability to digest lactose                                                                                                                                             |
| Tests                               | Exclusion diet (NO MILK PROTEIN) (symptom improvement) and then reintroduction (symptom recurrence). May take 4–6 weeks for symptoms to improve                                      | Exclusion diet (LOW LACTOSE) (symptom improvement) and then reintroduction (symptom recurrence). Usually improve within 48 hours of exclusion                                             |
| Dietary advice (including formulas) | A diet free from cow's milk protein. Exclude all cow's milk and products. Consider tolerance acquisition and introduction of, for example, extensively baked products after 6 months | Low lactose diet — exclude cow's milk and foods containing cow's milk, although some with low lactose may be tolerated by some individuals<br><br>If secondary, should resolve by 6 weeks |

**Діагностичний тест:**  
**алергія –**  
елімінаційна дієта  
**БКМ ефект через 4-6**  
**тижнів;**  
**ЛН – елімінаційна**  
дієта зниження  
лактози – **ефект на**  
**протязі 48 годин**

**Дієта: алергія – виключення БКМ мін на 6 міс**

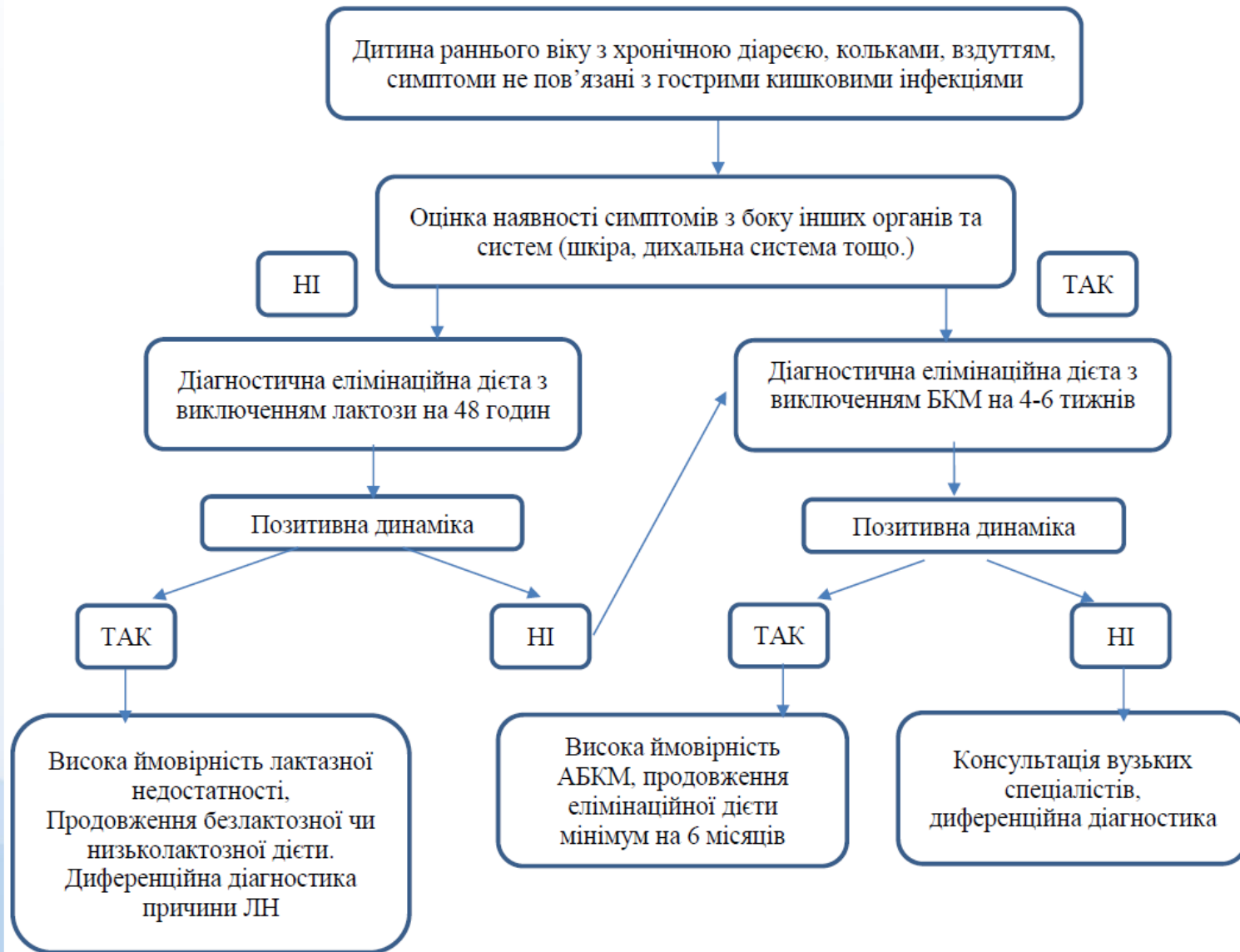
- ✓ **ЛН первинна** – безлактозна, рідко низьколактозна,
- ✓ **ЛН вторинна** (якщо була гостра кишкова інфекція важка 2 тижні) – **дієта біля 6 тижнів** низьколактозна/безлактозна (за цей час фермент лактаза у ворсинках відновиться)

**УДК: 616-056.25:616.34-008.831-008.6]053.2-07-085.874**

**Харчова алергія до білка коров'ячого молока чи непереносимість лактози? Принципи диференційної діагностики та дієтотерапії.**

Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Троцький Г.М., Камуть Н.В.

**Алгоритм диференційної діагностики дитини з харчовою алергією на білок  
коров'ячого молока та лактазною недостатністю**



# ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

