



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Кафедра педіатрії післядипломної освіти

Клініка FxMed



**СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ
ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З АЛЕРГІЄЮ
ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА
З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

Ю.В.Марушко

професор

О.Д.Московенко, доцент

С.Д.Юр'єв, асистент

2019

Білки коров'ячого молока

БКМ це провідний по клінічній значущості алерген раннього дитячого віку.

За ESPGHAN (2012 року), пік захворюваності алергією до БКМ доводиться на перший рік життя, складаючи 2-3% серед немовлят.

**У дітей першого року життя частота алергії на молочний білок за даними опитування (selfreported point prevalence) становить 4,2%
У дітей 2-5 років - 3,75% (EAACI, 2014 р)**

Частота виявлення специфічних антитіл класу імуноглобуліну Е (sIgE) до цього білка складає в цих вікових групах 1,6% і 6,8%, відповідно.

Алергія до білків коров'ячого молока (АБКМ)

АБКМ - це патологічна реакція, спричинена застосуванням продуктів, що містять білки коров'ячого молока (БКМ), в основі якої лежать імунні механізми (специфічні IgE-опосередковані реакції, клітинна імунна відповідь (НЕ-IgE-опосередковані) або їх поєднання - реакції змішаного типу).

Термін «непереносимість коров'ячого молока» не відображає патогенетичних механізмів АБКМ і включає в себе також непереносимість лактози, тому його застосування в відношенні імунологічно обумовлених реакцій на продукти, що містять БКМ, недоцільно.

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.
Адаптовані для України групою експертів МОЗ України.

Настанова 00645. Алергія до коров'ячого молока

*Автор: Mikael Kuitunen. Редактори оригінального тексту: -
Дата останнього оновлення: 2017-02-15*

Близько 2–2,5% дітей віком менше 3 років мають симптоми алергії до коров'ячого молока, які зазвичай проявляються в ранньому дитячому віці після регулярного вживання сумішей і інших продуктів, які містять білки коров'ячого молока
Іноді може з'явитись у дітей, які знаходяться на виключно грудному вигодовуванні.

00645. Основні положення:

- Алергію до коров'ячого молока запідозрюють досить часто, але підтвердження алергії до коров'ячого молока відбувається значно рідше.
- Симптоми та стани, які типово зустрічаються у немовлят, такі як почервоніння шкіри, атопічний дерматит, тривалий плач, неспокій та кишкові симптоми, потрібно відрізнати від симптомів алергії до коров'ячого молока.
- **Діагноз встановлюється за допомогою елімінаційної дієти та провокаційних проб.**
- Під час елімінаційної дієти забезпечується адекватне харчування та нормальний розвиток.
- Якщо досягнута толерантність зберігається після повторної провокації, то елімінаційна дієта припиняється.

00645. Симптоми

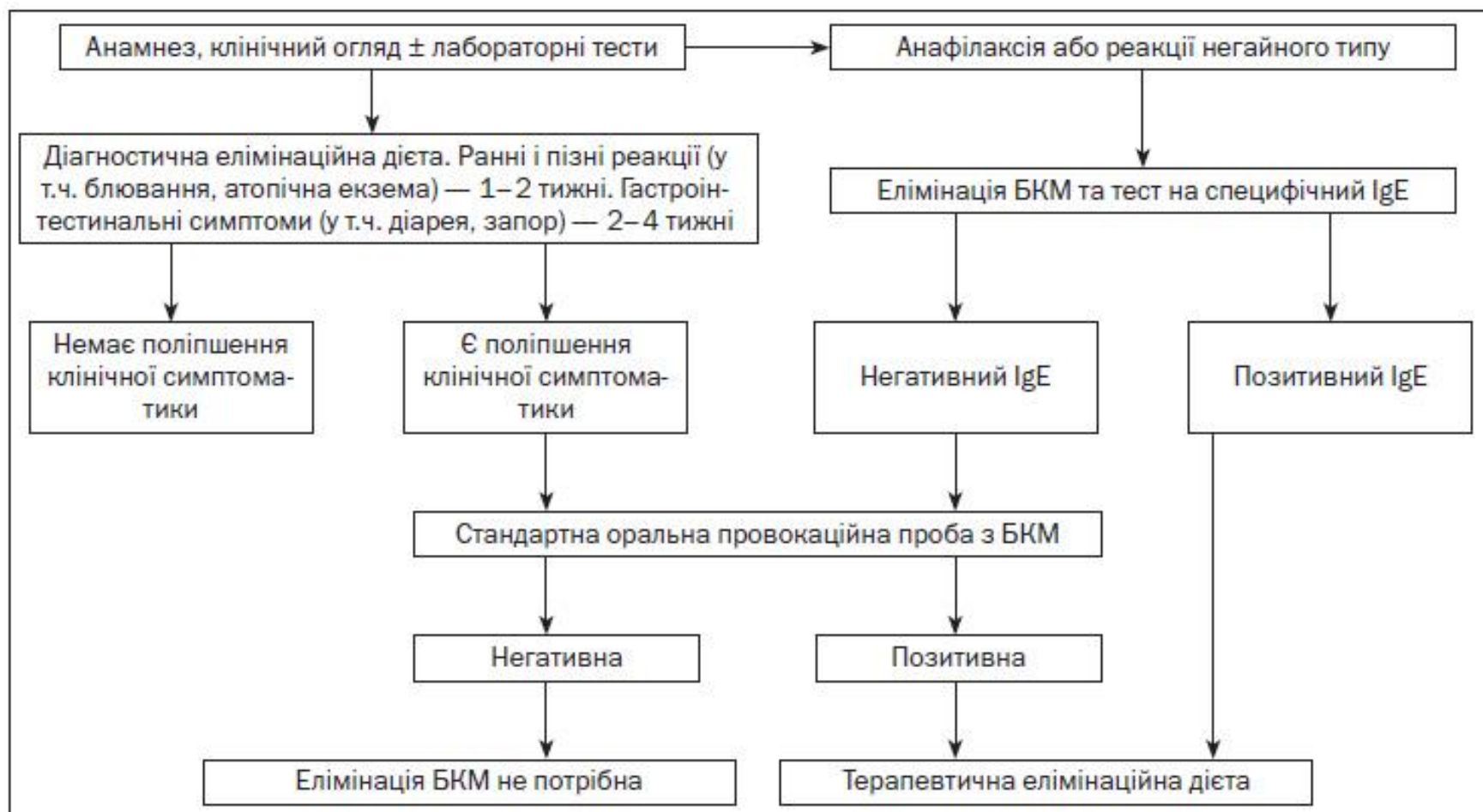
- - Прояви на шкірі (кропив'янка, екзантема), з боку ШКТ (блювота, діарея).

Симптоми зазвичай з'являються протягом декілька днів і тижнів після введення в їжу коров'ячого молока.

Симптоми;

- 1. Ранні симптоми, з'являються через хвилини, або, протягом 1–2 годин після введення коров'ячого молока (кропив'янка, еритема на шкірі, блювання, більш рідко респіраторні симптоми і анафілаксія)
- 2. Симптоми, які з'являються протягом годин і днів після впливу: погіршення атопічного дерматиту та гастроінтестинальних симптомів (блювання, діарея).
- Надмірний плач, колючки та неспокій, також можуть бути пов'язані з алергією до молока. Такі симптоми часті у новонароджених, але рідко викликаються алергією до молока; якщо ж симптоми інтенсивні, слід досліджувати роль можливої алергії.
- У разі алергії на молоко симптоми швидко знімаються під час елімінаційної дієти.
- Часто дитина має комбінацію кількох симптомів.

Алгоритм діагностики АБКМ



NB! Діагностична елімінаційна (безмолочна) дієта є універсальним методом підтвердження діагнозу IgE-опосередкованих і не-IgE-опосередкованих формах АБКМ.



- При наявності клінічно значущих симптомів і ймовірної ролі АБКМ, призначається діагностична безмолочна дієта з виключенням продуктів, що містять білки коров'ячого молока, а також молока інших ссавців і яловичину (телятину).

- При грудному вигодовуванні всі ці продукти виключаються з раціону матері.

- Тривалість - повинна бути достатньою, щоб оцінити зменшення / зникнення клінічних симптомів.

- Тривалість від 7-10 днів у дітей з реакціями негайного типу до 2-4 тижнів у дітей з відстроченими і хронічними реакціями.



Анамнез,
Клінічне
обстеження

Шкірний Прік-тест,
Prick to Prick,
Patch-test

**Діагностика
алергії**

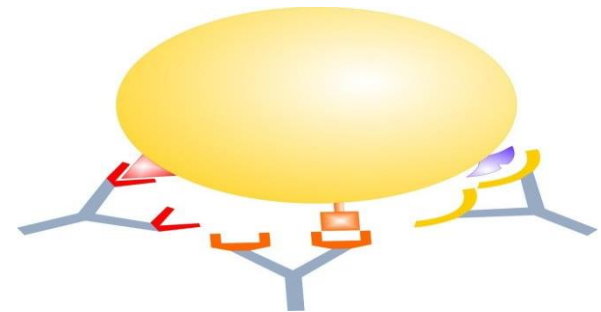
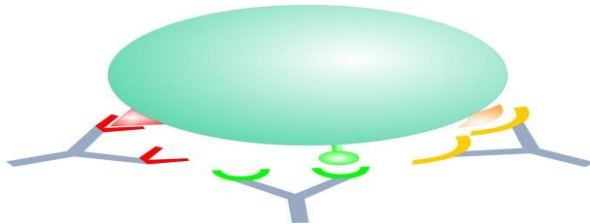
Аналіз крові
(tIgE, sIgE)

**МОЛЕКУЛЯРНА
АЛЕРГОДІАГНОСТИКА**

Провокаційний
тест

Коли доцільно використовувати молекулярну алергодіагностику

- Виявлення сенсibilізації до алергенів
- Для пацієнтів з полісенсibilізацією
- Для диференціальної діагностики істинної і перехресної сенсibilізації
- Для підбору компонентів АСІТ і прогнозу ефективності АСІТ, а також при її неефективності
- Прогнозу важких системних алергічних реакцій на харчові продукти
- Для призначення дієтичних рекомендацій та елімінаційних заходів



Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis

Buzzulini Francesca^{a,*}, Da Re Mirella^a, Scala Enrico^c, Martelli Paola^a, Conte Mariaelisabetta^a, Brusca Ignazio^b, Villalta Danilo^a

^a Allergy and Immunology Unit, Santa Maria degli Angeli Hospital, Pordenone, Italy

^b Laboratory Medicine Unity of Buccheri, la Ferla Hospital, Palermo, Italy

^c IDI-IRCCS Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Rome, Italy

Clinica Chimica Acta 493 (2019) 73–78



Table 1b

Inter-assay agreement on inhalants: molecular components.

	ICAP + AL +	ICAP + AL -	ICAP-AL +	ICAP-AL -	Pos agreem	95% CI	Neg agreem	95% CI	k
Phl p 1	26	0	1	6	0.9811	0.94–1	0.9231	0.77–1	0.9043
Phl p 5	17	0	0	16	1	1	1	1	1
Art v 1 ^a	2	0	0	31	1	1–1	1	1–1	1
Amb a 1 ^a	4	9	0	20	0.47	0.17–0.76	0.81	0.69–0.93	0.35
Bet v 1	18	0	1	14	0.97	0.92–1	0.96	0.89–1	0.93
Ole e 1 ^b	12	0	0	21	1	1	1	1	1
Cup a 1 ^c	19	1	1	12	0.95	0.882–1	0.92	0.81–1	0.87
Par j 2	3	0	0	30	1	1	1	1	1
Alt a 1	7	0	0	26	1	1	1	1	1
Der p 1	11	0	0	12	1	1	1	1	1
Der p 2	7	0	0	16	1	1	1	1	1
Der p 23	15	0	0	8	1	1	1	1	1
Overall	129	10	3	191	0.95	0.92–0.97	0.96	0.94–0.98	0.92

За показником виявлення молекулярних компонентів був встановлений прямий дуже сильний кореляційний зв'язок між діагностичною системою ALEX та ImmunoCap ISAC, $k = 0,92$

Специфічний IgE – мультиплексна концепція

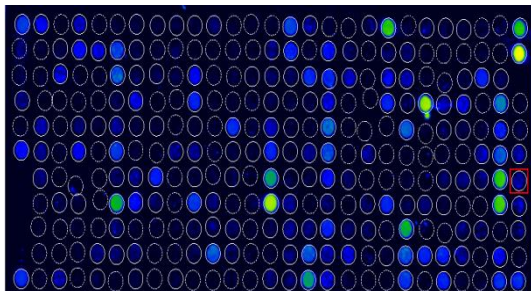
Мультиплекс = одночасне тестування максимальної кількості алергенів, кількісний результат (kU/l)

Типова робота з мультиплексною системою:

- ТІЛЬКИ ОДИН ТЕСТ!
- Повну картину профілю сенсibiliзації

ALEX (122 молекули +160 естрактів+ tIgE)

- Прийміть рішення по терапії, рекомендації по дієті та елімінаційних заходах одночасно разом з анамнезом.



Візуалізація
результату
ALEX



Клінічний випадок 1

Дата рождения:	17/08/2017	Дополнительная информация:
Идентификационный номер образца :		
Штрих-код:	01ABD073	
Протестировано:	04/05/2018	
Отпечатано на:	04/05/2018	

Лабораторный отчет: краткое изложение информации о детектируемой сенсibilизации

Пыльца	Пыльца травы	0	Кросс-реагирующие аллергены	PR-10	0	
	Пыльца деревьев	0		LTPs	0	
	Пыльца сорняков	0		Запасные белки	3	
Перхоть животных	Домашние животные	0		Липокалин	0	
	Домашний скот	0		Профилин	0	
Клещ	Домашние пылевые клещи и Амбарные клещи			Парвальбумин	0	
		0		Сывороточный альбумин	0	
Овощи	Фрукты	1		Polcalcin	0	
	Овощи и грибы	1		CCD	0	
	Орехи и семена	2		Тропамиозин	0	
	Бобовые культуры	3		NPC2	0	
	Злаки	3		Общий IgE (kU/L) 1373		
	Специи	0				
Продукты животного происхождения	Молоко	4				
	Яйцо	3				
	Морепродукты	0				
	Мясо	0				
Яд насекомых	Пчелы, осы	0				
	Таракан	0				
Латекс	Латекс	0				
Микроорганизмы	Плесень и дрожжевые грибы	0				
Другой		0				

Highest measured IgE concentration per allergen group				
< 0,3 kU _A /L	0,3 - 1 kU _A /L	1 - 5 kU _A /L	5 - 15 kU _A /L	> 15 kU _A /L
0	1	2	3	4

АЛЕРГЕНИ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

- КМ має найбільш виражену алергенність серед харчових продуктів, включаючи продукти, до складу яких воно входить (наприклад, макаронні та кондитерські вироби).

Основні алергени коров'ячого молока

Алерген	Молекулярная масса, кДа (SDS-PAGE)	Характеристика
Bos d 4	14,2	Альфа-лактальбумин
Bos d 5	18,3	Бета-лактоглобулин
Bos d 6	67	Сывороточный альбумин (BSA)
Bos d 7	160	Иммуноглобулин
Bos d 8	20–30	Казеины
Bos d Lactoferrin	70–80	Лактоферрин

Bos domesticus

Сироватковий протеїн альфа-лактальбумін

Bos d 4

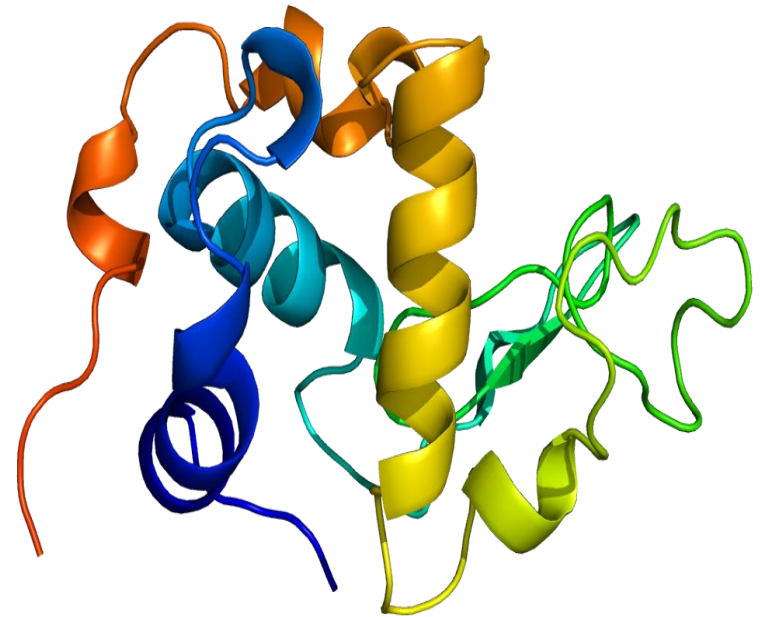
Код: f76.

Молекулярна маса: 14.2 kDa.

Є видоспецифічним білком, тому якщо алергія пояснюється підвищеною чутливістю організму саме до нього, то, швидше за все, алергії на молоко інших тварин не буде.

Однак при наявності реакції на альфа-лактальбумін дуже ймовірна також перехресна алергічна реакція на м'ясо - яловичину.

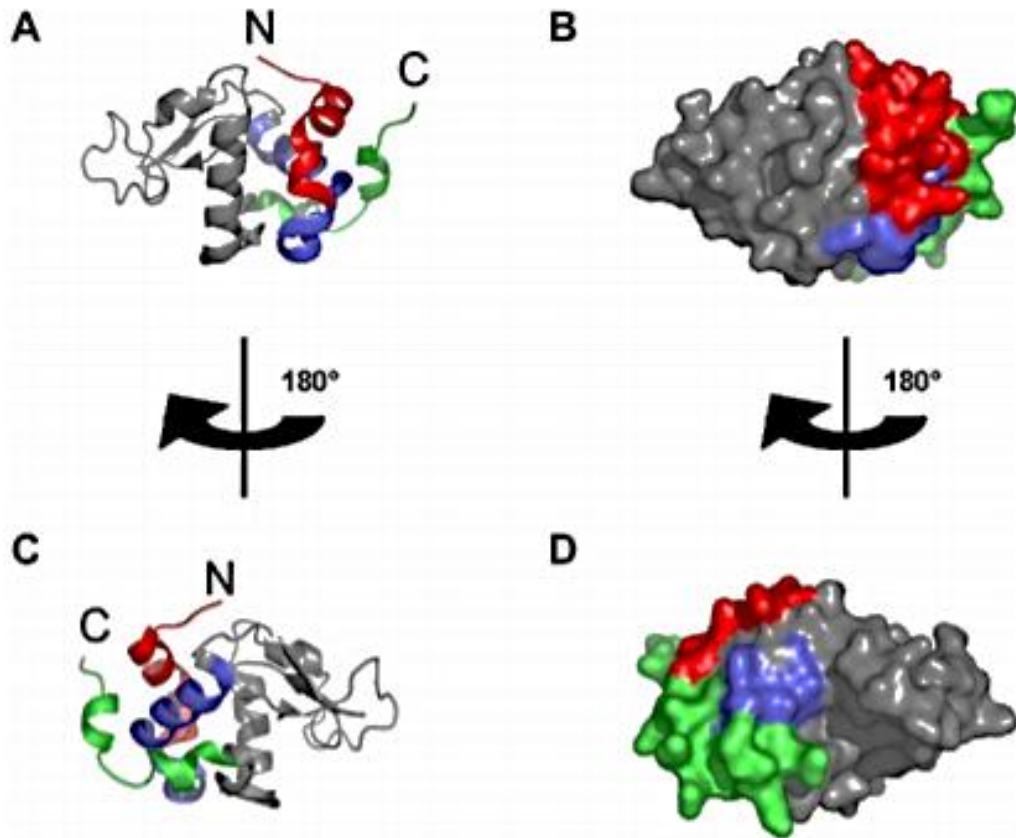
Білок термічно нестабільний.



У мономерной формі альфа-лактальбумин міцно пов'язує іони цинку і кальцію, що обумовлює бактерицидну і протипухлинну функцію даного білка.

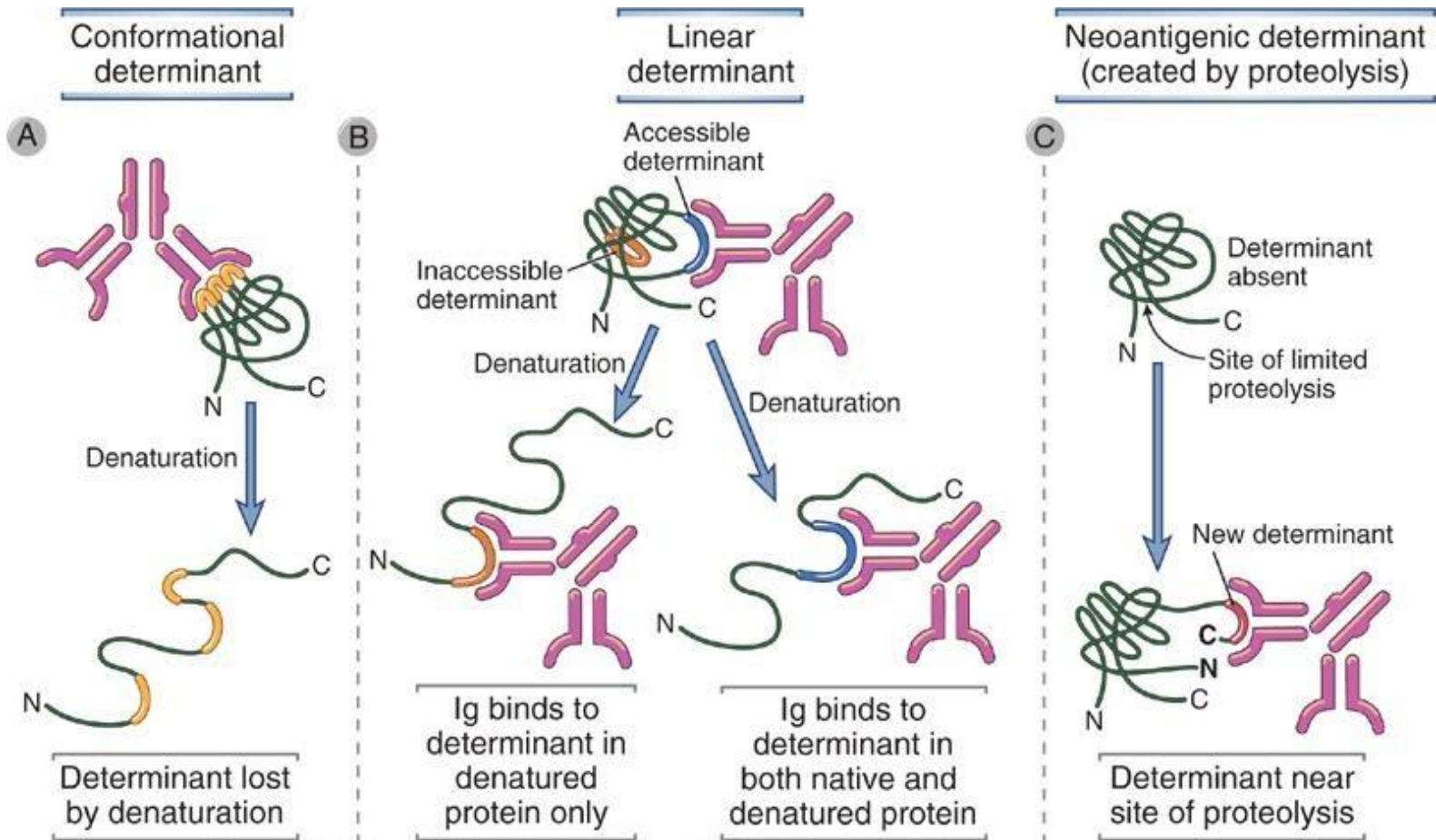
Молекулярна модель білка Bos d 4.

Основні IgE-реактивні епітопи – пептиди Lac1, Lac2, і Lac8 – пофарбовані червоним, синім і зеленим кольором відповідно.



Всі 3 пептиди знаходяться у безпосередній близькості один до одного і до поверхні молекули альфалактальбуміну, а отже визначають положення IgE-реактивного епітопа даного білка

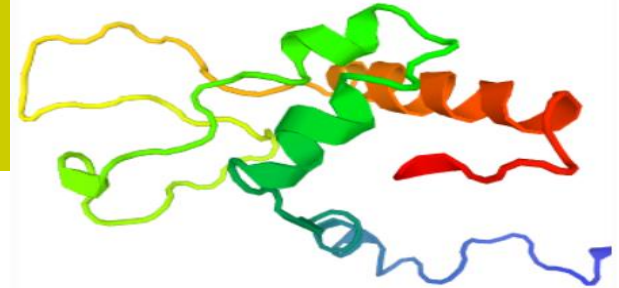
Конформаційна структура епітопа



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Казеїн Bos d 8



Код: f78.

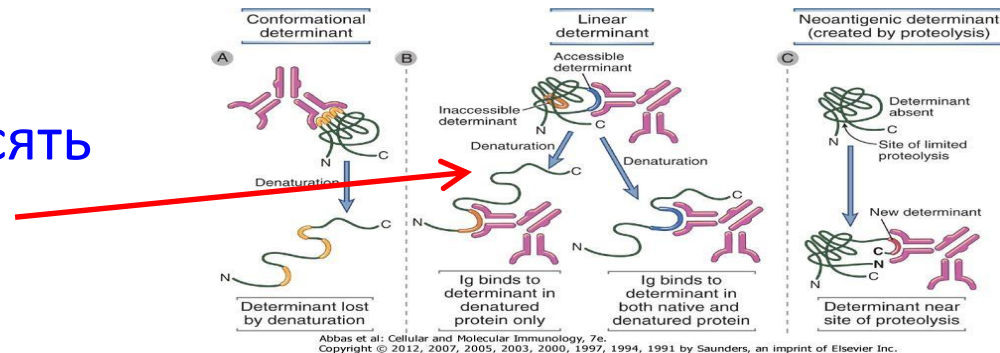
Молекулярна маса: 20-30 kDa.

Складається з 4 різних фракцій (α -s1-, α -s2-, β - і κ -казеїн), які характеризуються незначною гомологією, але часто дають загальну сенсibilізацію.

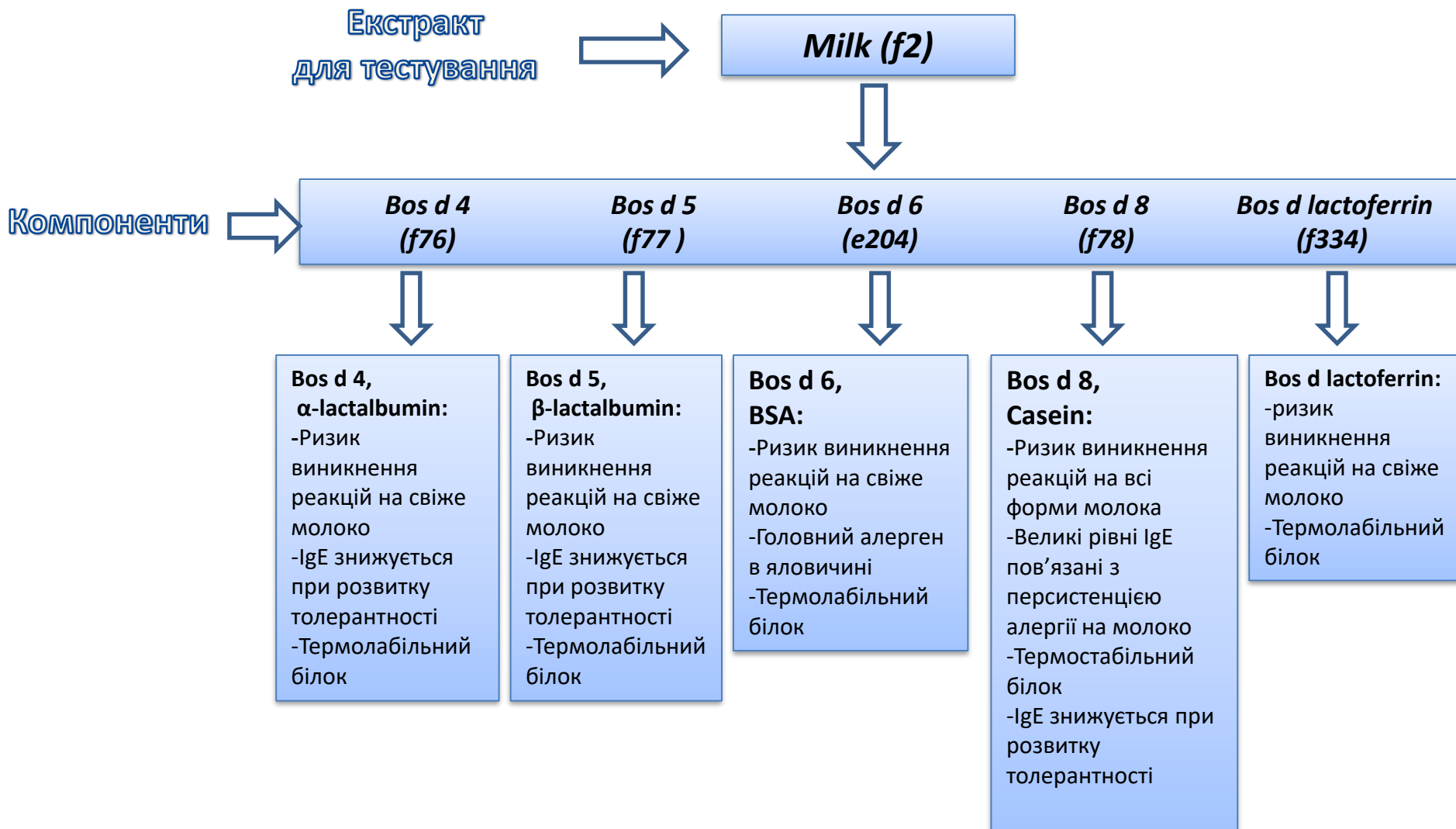
Пацієнти майже завжди сенсibilізовані до α -казеїнів (100%) та κ -казеїнів (91,7%).

Є основним молочним білком, входить до складу молока всіх ссавців, а отже при алергії на нього перехресна алергічна реакція може розвиватись на молоко всіх інших видів.

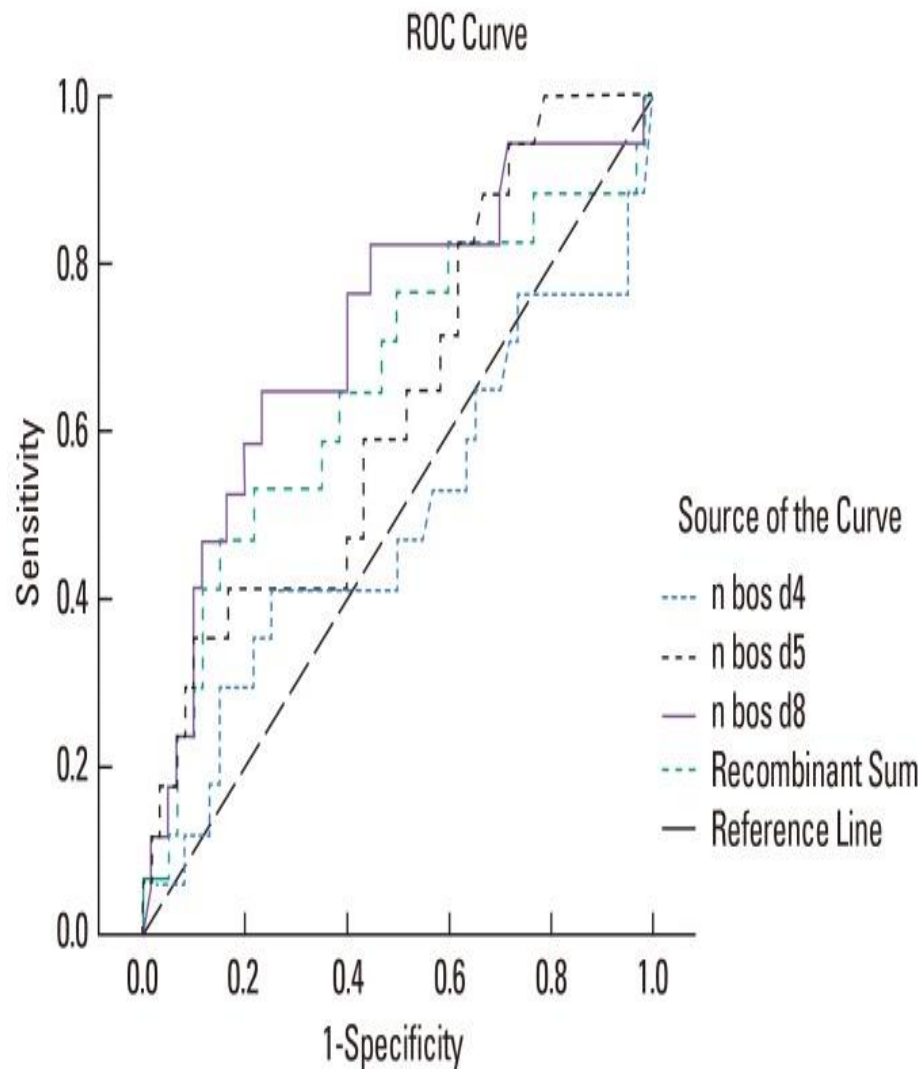
Білки є високостійкими до нагрівання. Основні епітопи носять лінійний і неконформаційний характер



Рекомендований профіль тестування:



ROC-крива для рекомбінантних алергенів (nBos d 4, nBos d 5, nBos d 8) та їх суми.



ROC аналіз

-алерген nBos d 8 був кращим, ніж інші рекомбінанти у його здатності диференціювати дітей, які страждають на анафілаксію від коров'ячого молока.

- nBos d 8 мав чутливість 65% та специфічність 77%.

Висока позитивна прогностичну цінність казеїну при виявленні дітей з ризиком розвитку анафілаксії.

slgE до Bos d 8 є маркером на визначення можливих реакцій на
молоко:

Milk positive + Bos d 8 negative

Milk positive + Bos d 8 positive

Низький ризик реакції

Високий ризик реакції



slgE до Bos d 8 є маркером персистенції алергії на молоко:

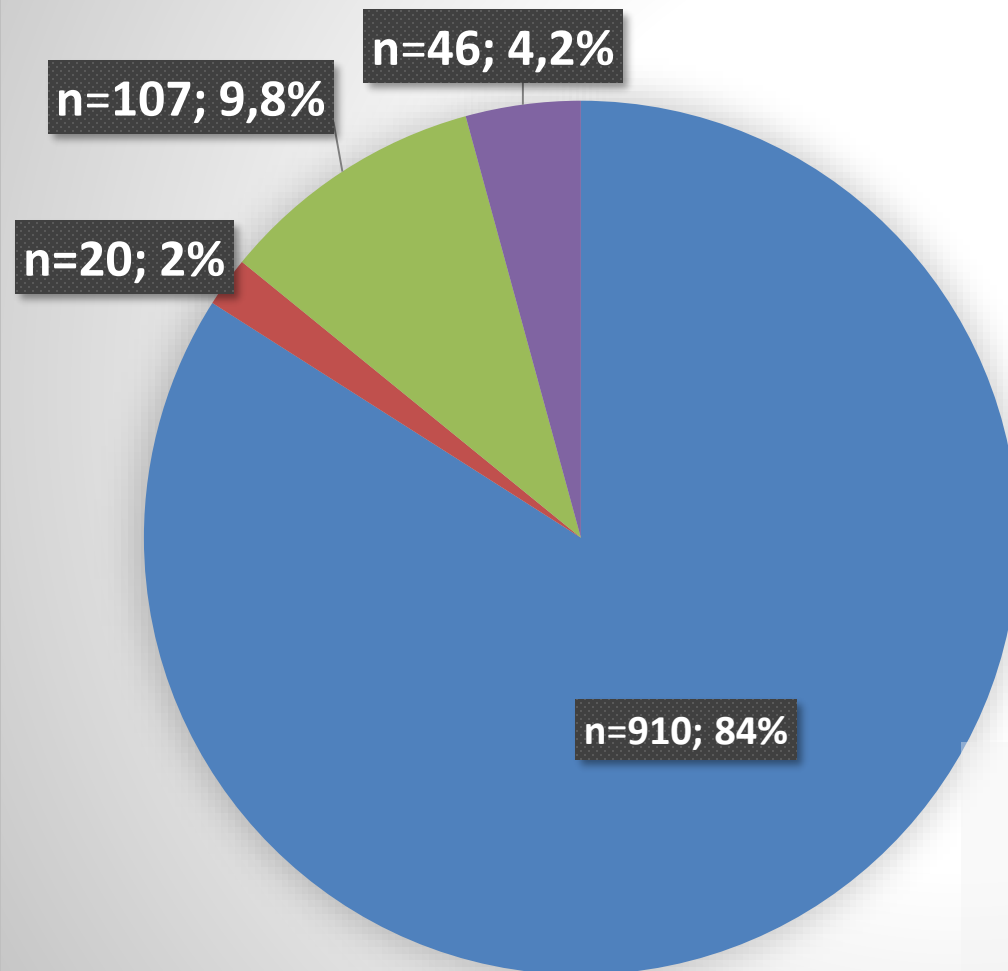
Milk positive + Bos d 8 negative

Milk positive + Bos d 8 positive

Низький ризик персистенції

Високий ризик персистенції

Рівень сенсибілізації обстежених дітей до алергенів молока та яйця



	Кількість дітей	%%
Всього обстеж.	1083	100%
Молоко	20	1,8%
Яйце	107	9,8%
Молоко та яйце	46	4,2%

- Без сенсибілізації
- Молоко
- Яйце
- Молоко та Яйце

Рівень сенсibilізації обстежених дітей до головних алергенів молока

• Всього - 66 дітей

Назва	Молекула	Кількість сенсibilізованих	Відсоток
Коров'яче молоко	Bos d 4	35	53.0%
Коров'яче молоко	Bos d 5	35	53.0%
Коров'яче молоко	Bos d 8	36	54.5%
Коров'яче молоко	Bos d milk	32	48.5%
Молоко верблюда	Cam d	8	12.1%
Коза, молоко	Cap h milk	16	24.2%
Кобила, молоко	Equ c milk	2	3.0%
Вівця, молоко	Ovi a milk	22	33.3%

Клінічні прояви алергії до БКМ та яйця за віком

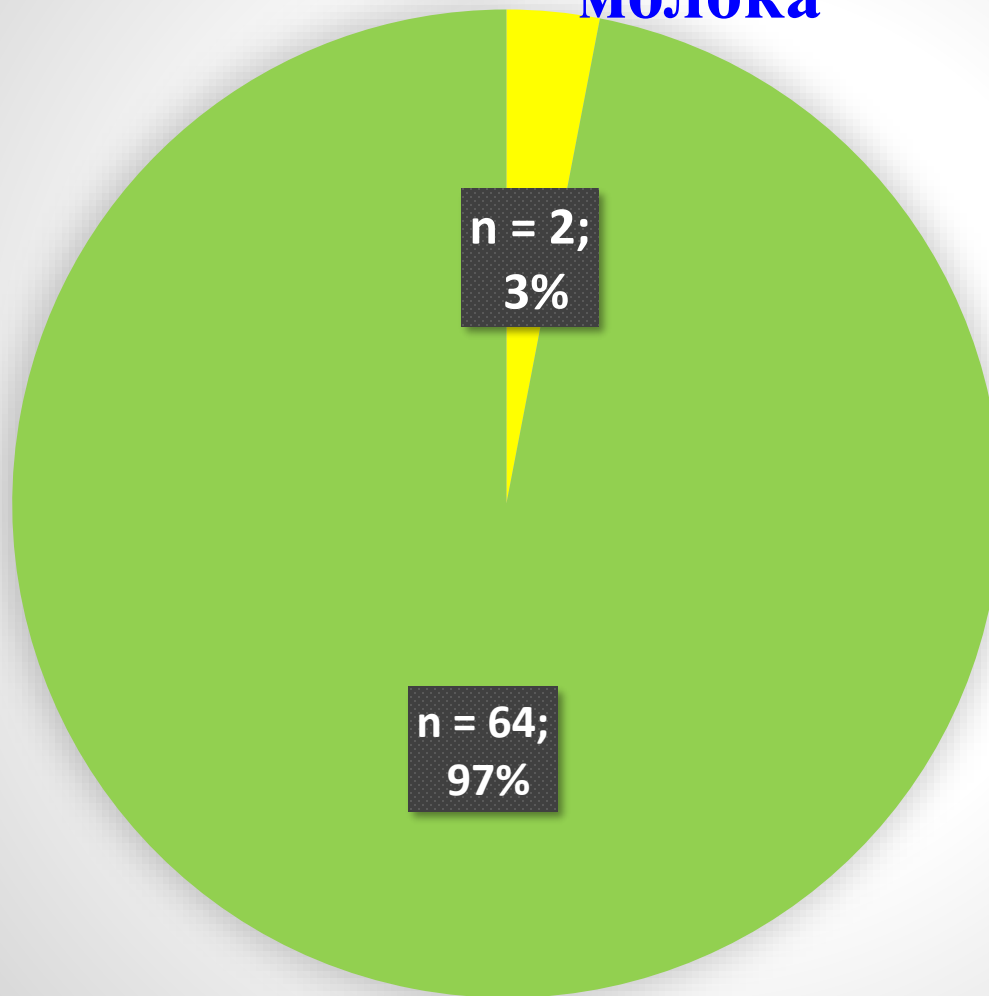
- Кількість сенсibilізованих до алергенів молока та яйця серед обстежених - 173 дітей

Всього дітей	Вік	Атопічний дерматит	Риніт	Бронхіальна астма
n = 52	0-3 роки	n = 40.	n = 12	n = 0
n = 55	3-6 роки	n = 20	n = 25	n = 10
n = 31	6-9 років	n = 8	n = 13	n = 10
n = 20	9-12 років	n = 5	n = 8	n = 7
n = 6	12-15 років	n = 1	n = 3	n = 2
n = 9	15-18 років	n = 1	n = 4	n = 5

Рівень загального IgE в обстежених дітей з сенсibilізацією до білків коров'ячого молока і яйця

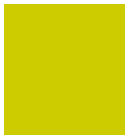


Рівень загального IgE в обстежених дітей з сенсibilізацією до білків коров'ячого молока

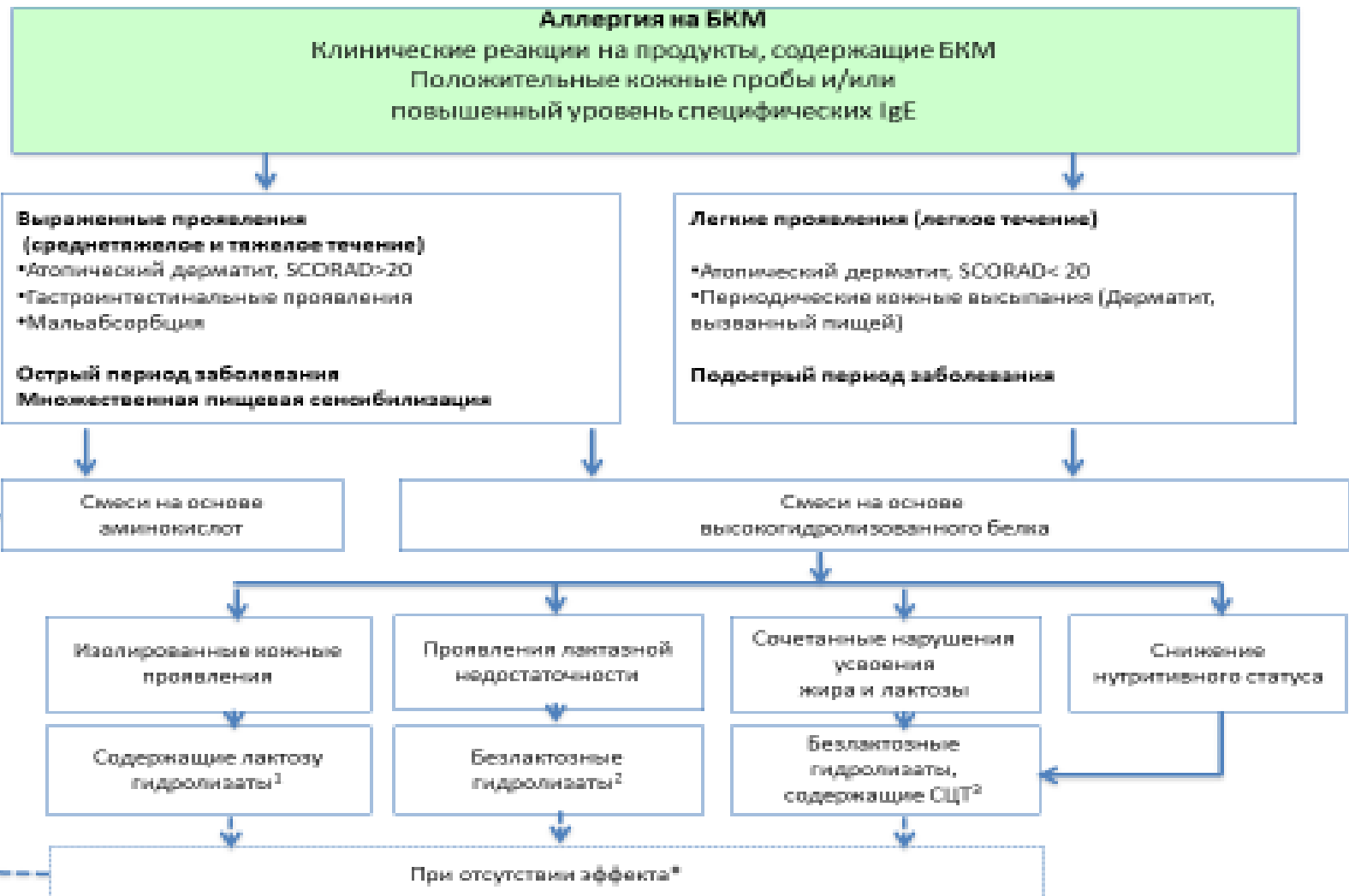


- Нормальні показники
- Підвищення рівня IgE

Терапія АБКМ. 1.



- Етіологічне лікування - виключення з раціону всіх продуктів, що містять білки коров'ячого молока, а також яловичини .
- Мінімальні терміни виключення з харчування рекомендовані міжнародними документами, і становлять не менше 6 міс, при важких реакціях - 12-18 мес.
- Дітям з АБКМ, що на штучному вигодовуванні, рекомендовані суміші на основі високо гідролізованого молочного білку або амінокислот.
- При АБКМ не рекомендовано призначення сумішей на основі частково (помірно) гідролізованого молочного білку (ГА), сумішей на основі козячого молока / молока інших ссавців.
- Напої із сої, рису, мигдалю, кокосу або каштану, невірно називають «молоком». Вони не відповідають потребі грудних дітей, не рекомендовані для штучного вигодовування.



Терапія. 2.



- АГ препарати при АБКМ - для зняття не загрожуючих життю проявів.
- Тривалий прийом АГ препаратів в профілактичних цілях не рекомендується.
- Важкі, а також загрожуючі життю прояви АБКМ (особливо при розвитку кардіоваскулярних і респіраторних симптомів) рекомендовано знімати введенням епінефрину.

00645. Перспективні результати використання пробіотиків при лікуванні харчової алергії. Так, *Lactobacillus rhamnosus GG* прискорює зменшення екземи при коротких 4-тижневих курсах. Ефекти є штам-специфічним. При лікуванні IgE-опосередкованої алергії до молока LGG можна спробувати у вигляді коротких 1-місячних курсів

- Специфічна імунотерапія в рутинній практиці не рекомендована в зв'язку з високим ризиком анафілаксії

00645. Молочна гіпосенсибілізація може розглядатися у дітей з IgE-опосередкованою алергією до молока, починаючи з віку 5–6 років, якщо вони не одужали в типовому віці. Лікування в такому випадку проводиться лише в лікарні третинного рівня (університетська) під суворим наглядом

Прогноз:

- Формування толерантності та прогноз залежать від виду алергену і форми АБКМ, а також від адекватної тактики ведення дитини на ранніх етапах розвитку патології.
- Тривалість елімінаційної дієти від важкості проявів – 6 – 12 – 18 міс. Подальша тактика ведення дитини визначається характером клінічних проявів і результатами обстеження і спостереження.

Розвиток толерантності до БКМ

- 50% дітей - до року
- 75% дітей – до трьох років
- 90% дітей мають толерантність у 6 років



Детальний прогноз:

Частота формування толерантності до молочних білків у дітей, що мали алергію до БКМ на першому році життя при не-IgE - опосередкованої формі алергії до БКМ може досягати 100% до 5 років.

- При IgE-опосередкованої формі ці цифри значно нижче: і становить за різними даними 41% до 2 років, 19-57% до 4 років, 74% до 5 років і у 85% - до 8-9 років, 64% до 12-річного і 79% - до 16-річного віку.



Більш схильні до персистентності:

- IgE-опосередковані форми алергії до БКМ;
- Захворювання з більш пізнім початком симптомів, більш тривалим періодом між початком вживання БКМ і появою перших симптомів алергії,
- При наявності множинних реакцій на їжу та інших алергічних захворювань;
- Частіші шкірні прояви алергії до БКМ в порівнянні з гастроінтестинальними
- Важкий перебіг atopічного дерматиту;
- Алергія до БКМ у дітей з значно обтяженим сімейним анамнезом по atopічним хворобам
- Сенсibiliзація Bos d 8

Клінічний випадок №1

- Пацієнт 1 рік і 2 міс (2017 р.н.). Мати скаржиться появу висипань у дитини на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок, на волосистій частині голови гнейс.
- Алергологічний сімейний анамнез не обтяжений. Дитина від другої нормальної вагітності, фізіологічних пологів, маса при народженні 3700 г. На грудному вигодовуванні до 4 міс, потім молочна суміш (у матері гіпогалактія).
- З 5 місяців явища атопічного дерматиту, висипка з розчосами, свербіхом, здуття живота, диспептичні явища. При введенні овочів, каш стан погіршився.
- Запропоновано діагностичне тестування ALEX

Дата рождения:	17/08/2017	Дополнительная информация:
Идентификационный номер образца :		
Штрих-код:	01ABD073	
Протестировано:	04/05/2018	
Отпечатано на:	04/05/2018	

Лабораторный отчет: краткое изложение информации о детектируемой сенсibilизации

Пыльца	Пыльца травы	0	Кросс-реагирующие аллергены	
	Пыльца деревьев	0	PR-10	0
	Пыльца сорняков	0	LTPs	0
Перхоть животных	Домашние животные	0	Запасные белки	3
	Домашний скот	0	Липокалин	0
Клещ	Домашние пылевые клещи и Амбарные клещи	0	Профилин	0
		0	Парвальбумин	0
Овощи	Фрукты	1	Сывороточный альбумин	0
	Овощи и грибы	1	Polcalcin	0
	Орехи и семена	2	CCD	0
	Бобовые культуры	3	Тропомиозин	0
	Злаки	3	NPC2	0
	Специи	0		
Продукты животного происхождения	Молоко	4	Общий IgE (kU/L)	1373
	Яйцо	3		
	Морепродукты	0		
	Мясо	0		
Яд насекомых	Пчелы, осы	0		
	Таракан	0		
Латекс	Латекс	0		
Микроорганизмы	Плесень и дрожжевые грибы	0		
Другой		0		

Молоко

Коровье молоко	Bos d 4	M	α -Lactalbumin	19,70
Коровье молоко	Bos d 5	M	β -Lactoglobulin	15,62
Коровье молоко	Bos d 8	M	Casein	32,34
Коровье молоко	Bos d_milk	E		25,03
Молоко верблюда	Cam d	E		2,91
Коза, молоко	Cap h_milk	E		3,14
Кобыла, молоко	Equ c_milk	E		$\leq 0,10$
Овца, молоко	Ovi a_milk	E		7,93

Молочный белок

Яйцо

Яичный белок	Gal d 1	M	Ovomucoid	0,12
Яичный белок	Gal d 2	M	Ovalbumin	5,10
Яичный белок	Gal d 3	M	Ovotransferrin	$\leq 0,10$
Яичный белок	Gal d 4	M	Lysozym C	6,33
Яичный желток	Gal d 5	M	Serum Albumin	$\leq 0,10$
Яичный белок	Gal d_white	E		1,12
Яичный желток	Gal d_yolk	E		$\leq 0,10$

Пшеница	Tri a	E		5,37
Пшеница	Tri a Gliadin	M	Gliadin	6,91
Пшеница	Tri s	E		5,79
Кукуруза	Zea m	E		≤ 0,10

Злаки

Овес	Ave s	E		5,98
Киноа	Che q	E		≤ 0,10
Гречка	Fag e	E		≤ 0,10
Гречка	Fag e 2	M	2S Albumin	≤ 0,10
Ячмень	Hor v	E		0,34 
Семена люпина	Lup a	E		≤ 0,10
Рис	Ory s	E		≤ 0,10
Пшено	Pan m	E		≤ 0,10
Рожь	Sec c_flour	E		1,14

Арахис	Ara h 2	M	2S Albumin	≤ 0,10
Арахис	Ara h 3	M	11S Globulin	7,43
Арахис	Ara h 6	M	2S Albumin	≤ 0,10
Картофель	Sol t	E		0,83
Киви	Act d 1	M	Cysteine protease	0,59

Клінічний випадок №1

- Після обстеження пацієнту виставлений діагноз:
Атопічний дерматит, період загострення.
- Сенсibilізація до алергенів коров'ячого молока: Bos d4 - α -Lactalbumin (19,7 KU|L), Bos d 5 - β -Lactoglobulin (15,62 KU|L) , Bos d 8 Casein (32,34 KU|L), до екстракту козячого молока Cap h milk (3,14 KU|L), до алергенів яйця Gal d 2 Ovalbumin (5,1 KU\L), Gal d 4 Lysozym C (6,33 KU\L),), до екстракту яєчного білкаСенсibilізація до білка Cysteine protease ківі Act d 1 (0,59 KU\L), сенсibilізація до екстракту вівса та гречки, до Tri a Gliadin (6,91 KU|L).
- **Рекомендовано з раціону харчування виключити повністю коров'яче молоко, яйце на тривалий час, виключити з раціону картоплю, горіхи, вироби з пшениці, жита, вівса, ячменю.**
- Призначена місцева терапія атопічного дерматиту, дані рекомендації по вигодовуванню та догляду за дитиною

НМУ імені О.О. Богомольця



**Дякую за
увагу!**

