

УДК: 616-022.9-053.2-092:612.017.1:613.287.5

**Т.Р. Уманец¹, О.Г. Шадрін¹, В.А. Клименко², С.Л. Няньковський³,
Ю.В. Карпушенко, О.М. Ащеулов², О.С. Няньковська³**

Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока Частина II. Патогенез та клініка алергії до коров'ячого молока*

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ²Харківський національний медичний університет, Україна³Львівський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):19-27; doi 10.15574/SP.2015.66.19

У статті наведено 5 та 6 розділи керівництва Всесвітньої організації алергологів DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*), що стало прототипом для створення вітчизняних *Наставов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока*. *Наставови розроблені робочою групою за ініціативи Асоціації алергологів, Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Асоціації імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.*

Ключові слова: алергія, коров'яче молоко, патогенез, клініка.

Розділ 5. Імунологічні механізми алергії до коров'ячого молока

Вступ

Набута імунологічна толерантність до зовнішніх алергенів є активним механізмом адаптивного імунітету, який опосередкований Т-хелперами I типу. В осіб з atopією схильність до синтезу IgE до білків коров'ячого молока підвищена, гомеостаз змінюється, тучні клітини можуть стати чутливими в будь-якому місці тіла і викликати тим самим симптоми в одному або кількох органах, які лікар визначає як алергію до коров'ячого молока (АКМ) [1]. Базове розуміння основ імунологічних механізмів розвитку АКМ необхідне для діагностики та лікування.

Кишковий бар'єр

Імунна система слизової оболонки шлунково-кишкового тракту повинна адаптуватися і бути в змозі розрізнити патогенні і нешкідливі антигени, реагувати на них відповідним чином, для того, щоб захистити новонародженого від внутрішніх патогенів, бактерій-коменсалів і при цьому встановити толерантність до харчових алергенів. Це важливе завдання здійснюється клітинами кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (gut-associated lymphoid tissue) — найбільшим органом імунної системи організму [2]. Численні дослідження свідчать про підвищений макромолекулярний транспорт через кишковий бар'єр у дітей з atopією [3,4], що, як вважається, виникає внаслідок пошкодження слизової оболонки, індукованого локальною реакцією гіперчутливості до їжі [5]. Дослідження кишкової проникності для цукру (лактоза/манітол) показали, що у дітей з atopією, що знаходяться на грудному вигодовуванні, кишковий бар'єр функціонує краще, ніж у дітей на штучному вигодовуванні з використанням гіпоалергенної суміші [6].

Оральна толерантність

Слизова оболонка дозволяє нутрієнтам транспортуватися через кишечник до системного кровообігу, захищаючи від патогенів шляхом індукції імунної відповіді. Будь-яка регуляція імунної відповіді, що призводить до знешкодження антигенів, які потрапляють з їжею, називається оральною толерантністю [7]. У нормі лімфоцити зрілих лімфатичних вузлів стають гіпореактивними після оральної регуляції цих антигенів [8].

Молочні білки, які потрапляють з їжею, розпадаються, і їх конформаційні епітопи знищуються завдяки шлунковій кислоті та кишковим ферментам, в результаті чого імуногенні епітопи розпадаються. На моделях тварин було показано, що порушення процесу травлення може перешкодити формуванню толерантності до молока і призводити до розвитку гіперчутливості. Коров'ячий сироватковий білок є імуногенним при введенні його мишам за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції, але пептичне травлення білка формує імунологічну толерантність [9].

Те, що відбувається зі слизовою оболонкою після дії антигену, вивчено недостатньо і залишається спірним. Взагалі розвиток толерантності до молока розглядається як Th1-відповідь, що, з одного боку, може попередити шкідливу імунологічну реакцію слизової оболонки, а з другого — може сприяти негативній реакції в окремих випадках. Процес починається з контакту алергенів зі слизовою оболонкою кишечника. Тут вони взаємодіють з Т- та В-клітинами слизової безпосередньо або через антиген-презентуючі клітини (АПК): дендритні клітини, або макрофаги (М-клітини). Т-клітинне розпізнавання антигену рецепторами залучає молекули головного комплексу гістосумісності (клас I та II АПК). Активовані Т- та В-клітини лімфоїдних фолікулів мігрують спочатку через лімфатичну систему, а потім, через кровообіг, в органи-мішені, що включають шлунково-кишковий тракт, дихальну систему, шкіру, центральну нервову систему. Цей процес називають «homing» (повернення додому). Якщо толерантність не досягнута, Т- та В-клітини активуються в homing-місцях при контакті зі специфічними харчовими антигенами та вивільнюють цитокіни, вазоактивні пептиди та антитіла, викликаючи запальну реакцію та клінічні прояви харчової гіперчутливості [10].

У цьому контексті дендритні клітини відіграють головну роль, розпізнаючи протеїни молока та мігруючи в мезентеріальні лімфатичні вузли, де вони регулюють CD4 Т-клітинну диференціацію. Первинні механізми, завдяки яким толерантність може бути опосередкована, включають знищення алергену, анергію, супресію, «ігнорування» та апоптоз Т-клітин [11]. Баланс між толерантністю (супресією) та чутливістю залежить від декількох факторів: 1) генетичний фон; 2) природа та доза антигену; 3) частота вживання; 4) вік при

* Продолжение. Часть I читайте на стр. 16–22 № 1 «Современная педиатрия» 2015 г.

першій антигенній стимуляції; 5) імунологічний стан організму; 6) потрапляння антигену через грудне молоко тощо.

У дослідженні на гризунів доведено, що багаторазове введення харчового алергену в низьких дозах викликає продукцію регуляторних цитокінів (наприклад, TGF- β , IL-10, IL-4), що частково секретуються CD4⁺ CD25 T-регуляторними клітинами. Незважаючи на потужний супресивний вплив оральних аутоантигенів при їх застосуванні в експериментальних моделях аутоімунних хвороб, при клінічних випробуваннях очікуваних позитивних результатів не отримали. Те саме можна сказати для АКМ [12].

В осіб з нормальною толерантністю системні та секреторні харчові IgA-антитіла взагалі відсутні [13]. Однак IgA слизової оболонки залишаються активними [14]. При обстеженні найбільш чутливою була помічена у пацієнтів зі зниженим рівнем IgA [15–17]. Значення IgM, IgG та підкласів IgG-антитіл (наприклад, IgG4) у харчовій алергії менш зрозуміле і залишається спірним. Відомо, що молкоспецифічні IgM- і IgG-антитіла виробляються після першого або повторного вживання відносно великих доз білків молока, як у здорової, так і схильної до алергії людини [18].

Таким чином, відсутність імунної відповіді на антигени молока (оральна толерантність) передбачає видалення або вимикання (анергія) реактивних антиген-специфічних T-клітин та продукцію регуляторних T-клітин, які пригнічують запальну відповідь на доброякісні антигени [19,20].

Вроджений імунітет та розвиток толерантності

Вроджений імунітет спроможний змінювати адаптивну імунну відповідь до харчових протеїнів. У цьому процесі дендритні клітини (ДК) відіграють головну роль [21]. До того ж Toll-like-рецептори (TLRs) безпосередньо взаємодіють з клітинами вродженого імунітету. TLRs розпізнають харчові алергени та специфічні бактеріальні поверхневі маркери, так звані патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP) [22]. Проте точні механізми, за допомогою яких TLR впливає на Treg-відповідь, остаточно не вивчені. Регуляторні T-клітини беруть участь у контролі імунної відповіді на харчові антигени шляхом виробки толерогенних цитокінів, включаючи IL-10, TGF- β [22,23]. Кишкова мікробіота має різноманітний вплив на TLR та імунну відповідь. Кілька видів кишкових біфідобактерій сприяють толерогенності імунної відповіді. Тип гастроінтестинальної мікробіоти новонародженого є визначальним у цьому сенсі. Пробиотичний ефект комплексу олігосахаридів грудного молока стимулює створення біфідогенної флори, яка, в свою чергу, індукує толерантність до їжі. Кілька пробиотичних бактеріальних штамів мають схожі властивості. Наприклад, *Lactobacillus paracasei* інгібує Tn1 та Tn2 і стимулює CD4⁺ T-лімфоцити синтезувати TGF- β і IL-10, тобто індукують толерантність [24]. Виявилось, що зниження впливу інфекцій раннього дитинства та нешкідливих мікроорганізмів навколишнього середовища на організм сприяє підвищенню T-клітинної дисрегуляції та розвитку аутоімунних захворювань [25,26].

Дисфункціональна толерантність

Вважається, що АКМ є результатом порушення розвитку нормальних толерогенних процесів або їх пізніх розладів. У випадку IgE-асоційованої АКМ дефіцит регулювання і поляризації специфічних ефекторних T-клітин типу TH2 стимулюють B-клітини до вироблення специфічних IgE [27,28]. Не-IgE-асоційовані реакції можуть виникати через TH1-опосередковане запалення [29]. Дисфункція T-регуляторних клітин визначена як фактор обох механізмів алергії [30]. Індукція толерантності у дітей, які «переростають» АКМ, також асоційована з функцією T-регуля-

торних клітин [31,32]. Багато досліджень орієнтовано на управління активністю дендритних клітин спеціалізованими антиген-презентуючими клітинами, важливими в програмуванні імунної відповіді, для стимуляції Treg-клітин та/або для зменшення Tn1/Tn2-дисбалансу, щоб сприяти розвитку толерантності до продуктів.

Вплив алергену та сенсibilізація

Зміни в кишечнику після впливу алергену є комплексними. Травлення [33] і приготування продукту [34,35] змінює алергенність білків великої рогатої худоби незначною мірою. Білки, що не перетравилися та не були оброблені в просвіті кишечника, контактують з імунною системою слизових оболонок різними шляхами. M-клітини, що розташовані в пейєрових бляшках, можуть захоплювати частинки антигенів та доставляти їх в субепітеліальні дендритні клітини. Розчинні антигени можуть перетинати епітелій трансклітинним або параклітинним шляхами та зустрічати T-клітини або макрофаги в lamina propria. Білки, що отримані з їжею та не пройшли протеолізу в кишечнику, можуть потрапити в кишкові епітеліальні клітини. Епітеліальні клітини можуть діяти як непрофесійні антиген-презентуючі клітини і можуть презентувати антиген «проінструкованим» T-клітинам. Таким чином, харчові алергени (також мікроорганізми, нежиттєздатні частинки антигенів) досягають CD4 та CD8 T-клітин в пейєрових бляшках, що викликає активну імунну відповідь [36]. Ранній контакт шлунково-кишкового тракту з відносно великими дозами розчинного білка завжди стимулює розвиток толерантності [37]. Дані, що отримані на моделі гризунів, припускають, що ефект впливу алергенів молока на організм залежить від багатьох факторів, що включають:

- A. Природу та дозу антигену.
- B. Ефективність травлення.
- C. Незрілість організму.
- D. Швидкість абсорбції протеїнів молока.
- E. Обробку антигену в кишечнику.
- F. Імуносупресивне середовище пейєрових бляшок [38].

Усі ці фактори можуть краще індукувати периферичну толерантність до харчових алергенів, ніж системну гіперчутливість. У цьому сенсі присутність коменсальної флори в кишечнику може знизити продукцію специфічних до молочних сироваткових білків IgE під час первинної імунної відповіді. Крім того, продукція IgE зберігається довше в стерильних мишей. І навпаки, відсутність мікробіоти кишечника значно збільшує імунну відповідь на молоко у гризунів [39]. Це підвищує можливість профілактики та лікування алергії до молока за допомогою маніпулювання гастроінтестинальною флорою.

Алергія до молока

У результаті порушеної толерантності «алергія до молока» об'єктивно позначається як відтворювані симптоми або ознаки, що виникли через контакт з коров'ячим молоком у дозах, що є толерантними для нормальної людини [40]. Термін «АКМ» доцільний, коли наявні специфічні імунологічні механізми. Алергія до молока може бути або антитіло-асоційованою, або клітинно-асоційованою, іноді можуть бути залучені обидва механізми. Якщо в реакції залучений IgE, доречним є термін «атопічна харчова алергія». Якщо переважно залучені інші, ніж IgE-асоційовані, імунологічні механізми використовують термін «не-IgE-асоційована харчова алергія». Усі інші реакції рекомендовано вважати неалергічною харчовою гіперчутливістю [41].

Посилення імуноопосередкованої реактивності може відбуватися за одним з чотирьох основних типів імунологічних реакцій, описаних Gell and Coombs:

а. Тип I (IgE-асоційована гіперчутливість) призводить до негайних симптомів: кропив'янка, ангіоневротичний набряк та/або інші анафілактичні реакції.

б. Тип II (цитотоксичний), де антиген зв'язується з поверхневими клітинами та в присутності антитіл (IgG, IgM або IgA) порушує мембрани, призводячи до клітинної смерті.

с. Тип III (Артюса) антиген-антитіло-комплемент-імуннологічний комплекс (IgG, IgM, IgA та IgE-антитіла) потрапляють в маленькі кровоносні судини та гломерули.

д. Тип IV (уповільнений) реакції опосередковані чутливими Т-лімфоцитами.

Тип I реакцій є найбільш вивченим, він часто розглядається як класичні алергічні реакції. Три інших типи загально описані як не-IgE-опосередкована алергія, вони є більш складними для дослідження, тому є менш вивченими. В окремих випадках можуть бути активовані декілька типів алергічних реакцій.

IgE-асоційована АКМ (негайна гіперчутливість)

IgE-опосередкована алергія є найбільш вивченим механізмом і відносно легше діагностується. Симптоми з'являються через декілька хвилин або годин після контакту з алергеном. Тому IgE-опосередковану алергію часто називають «негайною гіперчутливістю» [42]. Вона перебігає у дві стадії. Перша, «сенсibiliзація», виникає, коли імунна система аберадно запрограмована виробляти IgE-антитіла до молочних білків. Ці антитіла прикріплюються до поверхні опасистих клітин та базофілів, «озброюючи» їх алергенспецифічним тригером. Подальший контакт з молочними протеїнами призводить до «активації» шляхом зв'язування клітинно-асоційованих IgE з алергенними епітопами на молочних білках та вивільнення потужних запальних медіаторів.

IgE-опосередковані гострі напади АКМ можуть уражати декілька органів-мішеней: шкіру (уртикарія, ангіонабряк), респіраторний тракт (риніт/ринорея, астма/свист, ларингонабряк/стридор), шлунково-кишковий тракт (оральний алергічний синдром, нудота, блювота, біль, метеоризм та діарея) та/або серцево-судинну систему (анафілактичний шок) [43,44]. Небезпечні для життя анафілактичні реакції на коров'яче молоко, на щастя, трапляються рідко [45]. Оскільки реакції на коров'яче молоко можуть виникати вже при контакті зі слизовою оболонкою губ або рота, заходи зі скорочення алергенності шляхом покращення перетравлюваності білка в кишечнику навряд чи будуть ефективними у всіх алергіків. Прості діагностичні процедури, такі як прик-тести (skin prick test – SPT), та визначення специфічного сироваткового IgE (методом immuno-CAP), можуть використовуватись для визначення пацієнтів з IgE-опосередкованою АКМ, хоча будь-який з цих тестів може давати хибно позитивні результати [46]. Дієта та специфічні тести іноді необхідні для підтвердження алергії до молока. Але «золотим стандартом» діагностики залишається подвійне сліпе плацебо контрольоване тестування. IgE-опосередкована АКМ може виникати у новонародженого при першому постнатальному контакті з їжею [47]. Вважається, що біля половини випадків АКМ у маленьких дітей є IgE-опосередкованими реакціями [48], але це рідше, ніж у дорослих [49,50]. На відміну від дорослих, атопічна АКМ у дитинстві (часто є частиною «алергічного маршруту») виявляється у понад 85% випадків [51,52].

Не-IgE-асоційована АКМ (гіперчутливість уповільненого типу)

Значна частина дітей та більшість дорослих з АКМ не мають циркулюючих молочних протеїнів – специфічних

IgE та показують негативний результат при шкірних прик-тестах та визначенні сироваткового IgE [53,54]. Ці не-IgE-опосередковані реакції мають тенденцію перебігати із затримкою та появою симптомів від однієї години до декількох днів після вживання молока. Тому вони часто називаються «уповільнена гіперчутливість». Як і у випадку з IgE-опосередкованими реакціями, симптоми можуть бути різноманітними, але найчастіші – гастроінтестинальні та шкірні [55]. Гастроінтестинальні симптоми (нудота, метеоризм, дискомфорт в кишечнику та діарея) імітують багато симптомів лактазної недостатності та можуть призводити до діагностичної помилки. Анафілаксія не властива для не-IgE-опосередкованих механізмів. IgE- та не-IgE-опосередковані реакції не є взаємовиключними, і реакції на молоко можуть включати суміш імуннологічних механізмів.

Точні імуннологічні механізми не-IgE-опосередкованої АКМ залишаються не з'ясованими. Пропонувалося безліч механізмів, у тому числі ТН1-опосередковані реакції [56–63], утворення імунних комплексів, що ведуть до активації системи комплементу [64,65], або Т-клітин, опасистих клітин, нейронних взаємодій, що викликають функціональні зміни в скороченні гладких м'язів та моторики кишечника [1,66,67]. Неповна картина таких механізмів вказує на те, що Т-клітини діють через секрецію цитокінів -IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 та GM-CSF, активацію еозинофілів, опасистих клітин, базофілів та макрофагів. Макрофаги, активовані алергенами через цитокіни, здатні секретувати, в свою чергу, вазоактивні медіатори (PAF, лейкотриєни) та цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α), які збільшують клітинне запалення. У процес залучаються епітеліальні клітини, що вивільнюють цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF), хемокіни (RANTES, MCP-3, MCP-4, еотаксин) та інші медіатори (лейкотриєни, PGs, 15-НЕТЕ, ендотелін-1). Цей механізм призводить до хронічного клітинного запалення (у гастроінтестинальній системі, шкірі, на різних рівнях респіраторного тракту) і, врешті, проявляється симптомами АКМ. Коли запальний процес локалізований у шлунково-кишковому тракті, імунне запалення може сприяти підвищеній проникності епітеліальних клітин і, можливо, посилювати вплив на алергенність білків. Це залучає TNF- α та IFN- γ , антагоністів TGF- β та IL-10 для опосередкування оральної толерантності [68]. Доведено, що секреція TNF- α відрізняється у дітей з гастроінтестинальними та шкірними проявами АКМ, і використання TNF- α секретії у відповідь на антигени коров'ячого молока було запропоновано в якості прогнозу (предиктивного тесту) загострення у дітей з АКМ, що перенесли оральну провокацію [69]. До того ж чутливість Тн1- та Тн2-лімфоцитів до білків коров'ячого молока була виявлена на системному рівні і проявлялась поза АКМ у вигляді неонатального некротизуючого ентероколіту [70].

Від невідповідності між отриманими даними щодо вищого відсотку формування толерантності в дитинстві при не-IgE-опосередкованій АКМ, ніж від IgE-опосередкованої АКМ [71–73], і переважання не-IgE-опосередкованої АКМ у дорослій популяції [49]; було доведено, що не-IgE-опосередкована АКМ виникає пізніше. За даними одного з досліджень, випадки захворюваності на не-IgE-опосередковану харчову алергію з віком збільшуються [50]. Однак поява нової популяції з АКМ серед дорослих продемонстрована переконливо. Епідеміологічні дані щодо не-IgE-опосередкованої АКМ у дорослих та дітей є мізерними через труднощі підвійних

сліпих плацебо-контрольованих тестів, тому залишаються тільки діагностичні тести для підтвердження цієї форми алергії. У багатьох випадках гастроінтестинальна харчова алергія залишається не діагностованою або визначається як синдром подразненого кишечника.

Висновки

Алергія до коров'ячого молока — імунозалежна реакція гіперчутливості, яка відтворює об'єктивні симптоми, що ініційовані білками коров'ячого молока в дозах, які зазвичай нормально переносяться людиною.

Алергія до коров'ячого молока може бути гуморально- або клітинно-асоційованою; іноді залучені обидва механізми. Алергія до коров'ячого молока також може бути опосередкована будь-яким з чотирьох основних типів імунологічних реакцій за класифікацією Gell та Coombs (1964). Перший тип реакцій являє собою класичні алергічні реакції негайного типу. Три інші типи узагальнено характеризуються як не-IgE-опосередкована алергія, і вони є менш вивченими.

Супресія імунних реакцій до нешкідливих харчових антигенів називається «оральною толерантністю». В організмі молочний білок зазвичай розпадається під дією шлункової кислоти та травних ферментів. Точні механізми, що беруть участь у розвитку толерантності, залишаються не з'ясованими. Основні імунологічні реакції на антиген включають: знищення алергену, анаергію, супресію, «ігнорування» та апоптоз Т-клітин. Баланс між толерантністю (супресією) і сенсibiliзацією залежить від декількох факторів, що включають: 1) спадковість; 2) характер та дозу антигену; 3) кратність введення; 4) вік при першому впливі антигену; 5) імунологічний статус організму; 6) передачу антигену через грудне молоко.

Розвиток переносимості молока (толерантності) розглядається як імунна відповідь Т-хелперів першого типу. Після контакту слизової оболонки кишечника з антигенами коров'ячого молока антиген-презентуючі клітини взаємодіють з субепітеліальними Т- та В-лімфоцитами. Розпізнавання антигенів рецепторами Т-клітин (TCR — T-cell receptor) включає взаємодію з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС — major histocompatibility complex). Активовані Т- та В-клітини лімфоїдних фолікулів мігрують через лімфатичну систему в організмішені, що включають шлунково-кишковий тракт, дихальну систему або шкіру. Якщо толерантність не досягається, Т- та В-клітини активуються та призводять до запальної реакції в організмішені, в результаті чого виникають клінічні прояви АКМ.

Вроджена імунна система має здатність модулювати адаптивні імунні реакції на білки їжі. У цьому процесі дендритні клітини та Toll-like рецептори (TLR) відіграють основну роль. TLR можуть розпізнавати певні патогенасоційовані молекулярні патерни (PAMP). Доведено, що кишкова мікробіота має різноманітний вплив на TLRs і регуляторні Т-клітинні відповіді.

Механізми, за допомогою яких TLRs впливають на Treg-відповіді, не повністю вивчені. Treg стимулюють розвиток толерантності до антигенів молока через продукцію толерогенних цитокінів, включаючи інтерлейкін (IL)-10 і трансформуючий фактор зросту бета (transforming growth factor beta — TGF-β). Вважається, що АКМ виникає в результаті неспроможності створити нормальний толерогенний процес або в результаті його пізньої поломки. У разі IgE-опосередкованої АКМ активація специфічних до молока Т-хелперів 2 типу призводить до синтезу специфічних IgE. IgE-незалежні реакції можуть бути результатом TH1-опосередкованого запалення. Зниження

Treg-діяльності визначено як фактор обох алергічних механізмів. Розвиток толерантності у дітей з АКМ в анамнезі пов'язаний з регулюванням Treg-відповіді.

Після потрапляння алергену в кишечник відбуваються його складні зміни, оскільки травлення (а також приготування їжі) змінюють алергенність білків. Інтактні «алергічні» епітопи на білках їжі взаємодіють з імунною системою слизової оболонки. Білки їжі, що уникли протеолізу, можуть бути видалені епітеліальними клітинами кишечника. Вважається, що у ранньому віці розвитку толерантності сприяють відносно великі дози розчинного білка. Фактори, які модулюють ризик сенсibiliзації, включають: 1) природу і дозу антигену; 2) ефективність перетравлювання білків; 3) незрілість організму; 4) швидкість всмоктування білків молока; 5) обробку антигену в кишечнику; 6) імуносупресивну дію у пейєрових бляшках. Тип кишкової мікробіоти також може змінювати ризик сенсibiliзації у маленьких дітей.

РОЗДІЛ 6. Анамнез хвороби та симптоми алергії до коров'ячого молока

Вступ

Оскільки внаслідок споживання молока можливий широкий спектр побічних реакцій, вкрай важливо для постановки діагнозу з'ясувати анамнез хвороби. Несприятливі реакції на коров'яче молоко можуть бути класифіковані на основі імунологічних і неімунологічних механізмів, які можуть викликати подібні клінічні симптоми. Імунологічні реакції включають IgE-залежні та IgE-незалежні механізми.

Існують також стани, такі як синдром подразненого кишечника або запальні хвороби кишечника, при яких деякі симптоми можуть бути підозрілими щодо АКМ, але без видимого послідовного зв'язку. Це важливо для диференціювання цих станів, оскільки анамнез не завжди може вказувати на зв'язок симптомів із вживанням їжі. Зокрема пацієнти з психічними розладами можуть приписувати несприятливі реакції вживанню молока. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про те, що власне АКМ у дорослих є нечастою, а поширеною є непереносимість коров'ячого молока, і тому алергія на коров'яче молоко не може бути причиною їхніх скарг.

Алергічні реакції негайного типу

Пацієнти з АКМ можуть реагувати появою еритеми, ангіонабряку, кропив'янки або блювоти протягом декількох хвилин після вживання навіть незначної кількості молока [74–76]. У деяких дітей може розвинути кропив'янка незабаром після контакту [77,78] або напад бронхоспазму після вдихання парів молока, що кипить [79]. Як правило, наявна IgE-сенсibiliзація (при цьому будуть позитивні шкірні прик-тести або алергенспецифічні IgE-антитіла до коров'ячого молока). Діти з АКМ часто мають алергію до інших харчових алергенів, зокрема до яєця та арахісу або до продуктів, що їх містять.

Розлади, пов'язані з IgE-залежними реакціями до білка коров'ячого молока, є різноманітними: [80]

I. Системні IgE-залежні реакції (анафілаксія):

A. З негайним початком.

B. З пізнім початком.

II. IgE-залежні гастроінтестинальні реакції:

A. Оральний алергічний синдром.

B. Негайна гастроінтестинальна алергія.

III. IgE-залежні респіраторні реакції:

A. Астма та риніт внаслідок вживання молока.

B. Астма та риніт внаслідок вдихання молока (у т.ч. професійна астма).

IV. IgE-залежні шкірні реакції:

А. Реакції негайного типу:

Гостра кропив'янка або ангіонабряк.

Контактна кропив'янка.

В. Реакції з уповільненим початком:

Атопічний дерматит.

I. Анафілаксія

Найважчим проявом негайної АКМ є анафілаксія. У теперішній час вона визначається як «тяжка системна або тяжка генералізована алергічна реакція» [81], потенційно небезпечний для життя стан. Діагностичні критерії включають: раптовий початок за участі шкіри та/або слизових оболонок, з щонайменше одним респіраторним симптомом (диспное, бронхоспазм, стридор, зниження артеріального тиску, симптоми дисфункції органів, гіпотонію, синкопи, гастроінтестинальні симптоми (кольки, блювота) та шок [82]. Це відбувається майже негайно (від декількох хвилин до двох годин) після вживання молочних продуктів, і клініка схожа з анафілаксією, що викликана іншими харчовими продуктами [83].

Анафілактична реакція включає наступні симптоми:

А. Шкірні симптоми, від локального почервоніння до генералізованої кропив'янки, включаючи долонно-підшвенний, періоральний та періорбітальний свербіж [84–86].

В. Респіраторні симптоми, від назальних до астматичних [87], описані у біля 79% випадків [88] та пов'язані з летальністю [89].

С. Гастроінтестинальні симптоми, що включають оральний алергічний синдром, нудоту, абдомінальний біль, блювоту або діарею. Було виявлено, що ці симптоми можуть передувати розвитку важкої форми анафілаксії [90].

Д. Серцево-судинні симптоми відмічаються у 17%–21% випадків харчових анафілактичних реакцій [9,10,14]. Знижений артеріальний тиск призводить до судинного колапсу, синкопу або втрати свідомості [8].

Е. Неврологічні симптоми включають тремор, психічні розлади, синкопи та судоми.

Анафілаксія також може бути двофазовою та мати відтермінований початок [91,92]. Розрізняють залежну від харчування форму анафілаксії, що індукована фізичними вправами [93,94]. Вона може бути у дітей з попередньою алергією на молоко або після сформованої толерантності [95], або після оральної десенсибілізації [96].

Дані літератури щодо поширеності анафілаксії на молоко в різних дослідженнях коливаються від 10,9% серед дітей з тяжкою формою анафілаксії, що потребують введення понад однієї дози епінефрину [97], до 11% [98], 14% [99], 22% [14] та 28% [9] епізодів анафілаксії у дитячій популяції. В Англії вживання молока стало причиною чотирьох випадків фатальної анафілаксії за понад 10 років [100]. Молоко є одним з найголовніших продуктів, що потребує використання епінефрину [101]. Коров'яче молоко досі є продуктом, що має маркування із застереженням, як у Європі, так і в Америці [102]. Неодноразово повідомлялося про можливість анафілаксії після вживання молока в якості інгредієнта для фармацевтичних препаратів, таких як препарати заліза [103] та пробіотики, що можуть містити коров'яче молоко [104,105]. Аналогічно щодо козячого та овечого молока, які також можуть викликати анафілактичні реакції [106,107].

*II. Гастроінтестинальні реакції**Оральний алергічний синдром*

Оральний алергічний синдром краще описаний у дорослих, ніж у дітей, переважно після споживання свіжих фруктів або овочів. У дітей набряк губ — найбільш вивчений симптом орального алергічного синдрому [108].

Гастроінтестинальна алергія негайного типу

Блювота після споживання молока описана у дітей з АКМ — окремо або як складова анафілактичної реакції. Діарея зазвичай є уповільненим симптомом, але також може бути і негайного типу. Ізольовані IgE-залежні гастроінтестинальні симптоми рідко виникають у перші місяці життя та після 12 місяців [109]. Описано кров'янистий стул у новонароджених після годування сумішшю протягом перших 24 годин — IgE-залежна реакція до БКМ [110–112]. Описані три випадки IgE-незалежної АКМ у новонароджених на штучному вигодовуванні впродовж першого дня життя [113]. Ці симптоми з'являються дуже рано в дитинстві і викликані внутрішньо-утробною сенсибілізацією.

АКМ у дітей із синдромом короткої кишки

Враховуючи часте проведення кишкової резекції у дітей раннього віку або новонароджених з вродженими або набутими вадами кишечника, при парентеральному харчуванні через центральні венозні катетери, за даними одного дослідження, у понад 50% хворих виявили АКМ [114].

*III. IgE-залежні респіраторні реакції**Астма та риніт внаслідок вживання коров'ячого молока*

Респіраторні симптоми рідко бувають ізольованими [115], але мають особливе значення для дітей з АКМ, оскільки вони пов'язані з тяжкими клінічними проявами [116]. Доведено, що астма погіршує прогноз у дітей з анафілаксією, астма при АКМ має особливо тяжкий перебіг [117]. При введенні харчового алергену риніт виникає приблизно у 70%, а астма — до 8% [118–121]. У дітей з АКМ згодом можливий розвиток респіраторної алергії [122].

Астма та риніт, викликані вдиханням протейнів молока

Зафіксовані випадки професійної астми через вдихання білків молока є рідкісними. Це можна побачити у медичних працівників через прихований контакт з казеїном, який міститься в комерційних дерматологічних порошках, широко використовується в лікуванні пацієнтів похилого віку [123]. У дітей вдихання парів молока, яке кипить, асоційоване з тяжкими респіраторними реакціями [124,125].

Зазвичай лактоза, що представлена у фармацевтичних продуктах, не викликає клінічних проблем, тому що в лікарських засобах використовується високоочищена лактоза [126]. Однак навіть мінімальна кількість лактози, що міститься в сухому порошку інгалятора, і залишкова кількість молочного білка не виключає виникнення подібних реакцій. Описано випадок життєнебезпечної анафілаксії, викликаної молочним білком, що вдихався за допомогою інгалятора [127].

*IV. IgE-залежні шкірні реакції**Гостра кропив'янка або ангіонабряк*

Більшість анафілактичних реакцій до БКМ включають кропив'янку. Однак кропив'янка може виникати внаслідок різних шляхів проникнення молока: вдихання [128] або випадкового контакту зі шкірою [129], іноді з тяжкими наслідками. Ін'єкція ліків, які містять молоко, описана як тригер потужної шкірної відповіді у пацієнтів з тяжким перебігом АКМ [130].

Контактна кропив'янка

Реакція шкіри внаслідок контакту з молоком може бути від подразнення до алергічного контактного дерматиту. Вживання молока сенсибілізованою людиною може спровокувати генералізований екзематозний висип — так званий системний контактний дерматит. Інші контактні реакції до їжі включають контактну кропив'янку, що часто виникає у пацієнтів з атопічним дерматитом [131].

V. Різні реакції

Деякі харчові алергени та, зокрема, БКМ, гіпотетично брали участь у розвитку епілепсії [132]. Багато випадків сенсibilізації до БКМ серед дітей-епілептиків [133], але алергія повинна бути підтверджена провокаційною пробою. Інший симптом, асоційований з IgE-залежною АКМ, — транзитрна гіпогаммаглобулінемія немовлят, що характеризується зниженням рівня IgG та IgA-антитіл зі збереженою функціональною активністю [134]. Діти з первинними імунодефіцитами, такими як гіпер-IgE-синдром, можуть також бути представлені АКМ в контексті цих станів [135,136].

Реакції уповільненого типу

Доведено, що багато дітей та більшість дорослих з АКМ уповільненого типу не мають циркулюючих специфічних IgE-антитіл до молока, мають негативні результати прик-тестів та аналізів сироваткових молкоспецифічних IgE-антитіл [137,138]. Типовим для цих випадків є розвиток симптомів у термін від годин до декількох днів після вживання молока. Як і IgE-залежні реакції, діапазон симптомів великий, але найчастіше зустрічаються гастроінтестинальні або дерматологічні прояви.

Різноманітність розладів, пов'язаних зі змішаними та IgE-незалежними реакціями до білка коров'ячого молока

I. Атопічний дерматит:

A. Реакції негайного типу.

B. Реакції уповільненого типу.

II. IgE-незалежні гастроінтестинальні реакції:

A. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ).

B. Крико-фарингеальний спазм.

C. Пілоростеноз.

D. Алергічний еозинофільний езофагіт.

E. Індукована білками коров'ячого молока ентеропатія.

F. Закреп.

G. Кольки.

H. Індукований харчовими протеїнами гастроентерит та проктоколіт.

III. IgE-незалежні респіраторні реакції:

Синдром Хейнера.

I. Атопічний дерматит (АД)

Атопічний дерматит (атопічна екзема) — це хронічна рецидивна запальна хвороба шкіри, що супроводжується свербіжем, зазвичай асоційована з алергічною сенсibilізацією. Як мінімум, третина дітей раннього віку із середньоважким та важким перебігом АД страждають на харчову алергію, що може безпосередньо впливати на перебіг АД. Частота АКМ у дітей з АД різниється залежно від місця, де оцінюється [139]. У третини алергологічних клінік харчову алергію діагностовано у 33% дітей із середньоважкою — важкою формою АД за результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту [140]. Коров'яче молоко було третім найбільш важливим харчовим алергеном в американських [141] і другим — у швейцарських [142] педіатричних дерматологічних клініках серед дітей з АД. Атопічний дерматит, індукований БКМ, може виникати навіть у дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла [143]. Серед дітей з екземою чим менший вік маніфестації, тим важчий перебіг захворювання, також більша частота високого рівня специфічних IgE до БКМ [144]. У двох дослідженнях частота харчової алергії показала кореляцію з важкими ураженнями шкіри (33% пацієнтів із середньоважким та 93% пацієнтів з важким АД також мали харчову алергію) [145,146]. Огляд 14 інтервенційних досліджень свідчить про те, що обстеження пацієнтів та ідентифікація причинно значущої їжі на основі

подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту призведе до поліпшення визначення захворюваності на АД. Дієтичне лікування, засноване на відповідних алергологічних тестах, особливо ефективно у дітей молодше двох років [147]. Однак, всупереч поширеній думці, відповідне обмеження в дієті не вилікує хворобу, але поліпшить стан шкіри. У багатьох спостереженнях гастроентерологіч локалізовані форми АД — умбілікальна та периумбілікальна еритема («червоний пупок») — були асоційовані з непереносимістю молока [148].

II. Гастроінтестинальний синдром

Діти з АКМ можуть мати блювоту, хронічну діарею, мальабсорбцію та порушення фізичного розвитку. На додачу до добре відомих IgE-залежних реакцій негайного типу все частіше розглядаються як частина клінічного спектра алергії до молока різноманітні відстрочені прояви, такі як гастроєзофагельний рефлюкс, кольки, ентеропатія та закреп [149]. Більшість цих синдромів є IgE-незалежними і мають інші імунологічні механізми. У кишково-кишковому тракті прояви АКМ змінюються, починаючи з неонатального віку [150]. У відповідь на вживання коров'ячого молока у запальний процес може залучатися увесь шлунково-кишковий тракт. У дослідженнях гастроєзофагеального рефлюксу у частини пацієнтів з діагностованою харчовою алергією були доведені запальні зміни шлунка та дванадцятипалої кишки [151].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

ГЕРХ є типовим проявом IgE-незалежної алергічної реакції [152–154]. Серед дітей грудного віку, що направлялися до гастроентеролога з приводу ГЕРХ, 40% мали алергію до БКМ, у важких випадках цей показник підвищувався до 56% [155]. При біопсії кишечника виявляється часткова атрофія війок [156].

Крико-фарингеальний спазм

Описано асинхронне скорочення фарингальних м'язів та/або верхнього езофагеального сфінктеру, що було асоційовано з алергією до БКМ у дітей грудного віку [157].

Пілоростеноз

Дискутується участь АКМ у патогенезі стенозу пілоричного відділу шлунка. V. Morinville (2004) описано клінічний випадок — у хлопчика віком 7 тижнів з алергією до БКМ виявлено гіперплазію препілоричного відділу, що обумовило повну обструкцію виходу з шлунка [158].

Алергічний еозинофільний езофагіт (АЕЕ)

АЕЕ характеризується складнощами при вигодовуванні, утрудненням ковтання, відмовою від їжі, постпрандіальною блювотою, недостатнім збільшенням ваги, діареєю, поганою відповіддю на стандартну антирефлюксну терапію [159]. У важких випадках спостерігається залізодефіцитна анемія та набряки — симптом гіпопротеїнемії внаслідок ентеропатії з втратою білка [160].

Діагноз підтверджується виявленням еозинофілів (більше 15) у біоптатах слизової оболонки верхнього та нижнього відділів стравоходу [161–164]. Дітям раннього віку з АЕЕ притаманна полівалентна харчова сенсibilізація, у більш старших дітей та дорослих має значення також сенсibilізація до аероалергенів [165–167].

Індукований харчовими протеїнами ентероколітичний синдром (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) зустрічається рідко. Клінічно характеризується багаторазовим блюванням, гіпотонією, блідістю, іноді — діареєю через 1–3 години після вживання коров'ячого молока [168]. Незважаючи на досить швидку реакцію після вживання алергену, в патогенезі синдрому мають значення IgE-незалежні реакції. Прогресуюча дегідратація може призводити до розвитку шоку у 20% хворих. Також харак-

Таблиця 1

Індукована білками коров'ячого молока ентеропатія: клінічні особливості

Симптоми	Прогресуюча діарея з кровотечею Блювота, здуття живота Протейн-втрачаюча ентеропатія Затримка фізичного розвитку
Лабораторні показники	Місцями кров та лейкоцити Підвищений рівень $\alpha 1$ -антитрипсину Анемія, гіпоальбумінемія Нормальний рівень IgE Метгемоглобінемія Периферичний лейкоцитоз
Вік маніфестації	Від 1 дня до 1 року
Залучені антигени	Часто багато антигенів Коров'яче молоко, соя, овальбумін, казеїн Курка, рис, риба (у старших дітей)
Патологія	Запальний коліт Гіперплазія лімфатичних вузлів Локальне ушкодження ворсинок Еозинофільна інфільтрація lamina propria
Лікування	80% дітей дають добрий клінічний ефект на застосування сумішей з екстенсивним гідролізом білка [173] 15–25% пацієнтів потребують амінокислотні суміші 2–5% пацієнтів потребують транзитивно повного парентерального харчування або стероїдів [174]

терні гіпоальбумінемія [169] та затримка фізичного розвитку. Окрім коров'ячого молока причиною індукованої харчовими протеїнами ентероколітичного синдрому можуть бути соєві суміші (у 50% хворих — поєднані реакції на БКМ та сою), мають значення також протеїни страв прикорму. Не описано випадків синдрому у дітей на виключно грудному вигодовуванні. Ремісія трапляється протягом перших трьох років життя.

Окремо відрізняють *індуковану БКМ ентеропатію*.

Починається у віці від однієї доби до одного року. Може бути у дітей на грудному вигодовуванні при недотриманні дієти матер'ю. Характеризується діареєю з меленою, блювотою, затримкою фізичного розвитку, вторинною лактазною недостатністю, перианальними екскаціями внаслідок подразнення кислою реакцією фекалій, іноді — гіпопротеїнемією та анемією, у дітей раннього віку — ацидозом [170,171]. У копрограмі — лейкоцити, кров, підвищений рівень $\alpha 1$ -антитрипсину. У крові — метгемоглобінемія, периферичний лейкоцитоз у відповідь на антигенну стимуляцію. В основі — IgE-незалежні механізми. Клінічні особливості наведені у таблиці 1 [172].

Морфологічно — коліт, лімфоїдна нодулярна гіперплазія, локальні ураження вії слизової оболонки, еозинофільна інфільтрація lamina propria та крипт [175].

Закреп

Хронічним закрепом вважають нерегулярні випорожнення кишечника нетвердими або грудками фекаліями протягом більше 8 тижнів [176]. У 70% дітей з хронічним закрепом виключення БКМ з дієти призводить до покращання стану [177–179].

Системний огляд літературних джерел з 1980 по 2006 рр. підтверджує ефективність елімінації протеїнів БКМ у лікуванні хронічних закрепів, але дослідження, що вивчають імунологічні, біохімічні та фізіологічні механізми цього впливу, відсутні [180–182].

Закрепи, що асоційовані з БКМ, характеризуються анальними тріщинами, перианальними гіперемією та екземою, болями при дефекації та ректальною еозинофілією [183–185]. Толерантність у цих дітей формується тільки після 12 місяців суворої елімінації молока [186,187].

Кольки

Дитячими кольками вважають нез'ясовані пароксизми неспокою, роздратованості або крику, що тривають більше 3 годин на добу, більше 3 днів на тиждень тривалістю щонайменше 3 тижні [188]. Кольки відмічаються у 9–19% дітей перших місяців життя [189,190].

У немовлят з АКМ відмічена висока поширеність кольок, і ряд дослідників відмічають позитивний клінічний ефект застосування гіпоалергенних сумішей або елімінації БКМ з дієти годувальниці [191–193].

У дослідженні G. Iacono (1991) у грудних дітей з важкими кольками відмічено покращення при застосуванні соєвих сумішей з поверненням симптомів протягом 24 годин після провокаційної проби молоком [194,195].

Відмічено успішне лікування тяжких кольок амінокислотною сумішшю [196]. Але слід пам'ятати про поліетіологічність кольок та можливість різних алгоритмів терапії. Часто кольки асоційовані з GERX та езофагітом. Проведення диференціального діагнозу становить певні труднощі [197,198].

Індуковані харчовими протеїнами гастроентерит та проктоколіт

Ці хвороби, як правило, маніфестують з другого місяця життя. У патогенезі — IgE-незалежні реакції до БКМ. Можуть бути у дітей на виключно грудному вигодовуванні внаслідок проникнення БКМ у грудне молоко [199].

Немовлята з алергічним проктоколітом можуть знаходитись у задовільному стані, мати добрий фізичний розвиток, нормальні випорожнення або незначну діарею. Єдиним клінічним проявом може бути незначна ректальна кровотеча [200].

Алергічні ентероколіти можуть виникати і в ранньому неонатальному періоді [201], і у недоношених немовлят, навіть після першого годування, тому необхідно враховувати ці стани при проведенні диференційного діагнозу у новонароджених з гастроінтестинального кровотечею [202]. Іноді алергічний ентероколіт маніфестує гострими симптомами, що мімікують хворобу Гіршпрунга [203].

Лабораторне дослідження виявляє кров у копрограмі, еозинофілію, мікроцитарну анемію, незначне підвищення рівня сироваткового IgE та гіпоальбумінемію [204].

Ректальна біопсія проводиться лише в дуже важких та атипичних випадках. Інфантильному алергічному проктоколіту притаманна еозинофільна інфільтрація lamina propria та абсцес крипт. При колоноскопії виявляють запальний стан слизової оболонки.

У лікуванні — елімінація БКМ, суміші з екстенсивним гідролізом білка. У дітей з персистуючою кровотечею ефективними можуть бути амінокислотні суміші. Прогноз — сприятливий: спонтанна ремісія відмічається протягом перших двох років [205].

III. Хронічна легенева хвороба, індукована молоком (синдром Хейнера) — Milk-Induced Chronic Pulmonary Disease (Heiner's Syndrome)

Вперше синдром Хейнера описаний у групі дітей віком від 6 тижнів до 17 місяців. Він характеризується повторною інфільтрацією легенів, супроводжується хронічним кашлем, лихоманкою, тахіпноєю, свистячими хрипами, відставанням у фізичному розвитку та сімейним алергічним анамнезом до БКМ. На рентгенограмі грудної клітки — вогнища інфільтрації, асоційовані з ателектазами, ущільненнями, сітчастою структурою, стовщенням плеври або грудному лімфаденопатією. Також виявляють преципітати до БКМ. Синдром Хейнера зустрічається нечасто. Дослідження дітей, що відповідали на дієту з елімінацією молока, показало, що діти з «незрозумілою» хворобою легенів повинні

бути обстежені на наявність преципітуючих антитіл до БКМ. Не дивлячись на те, що синдром у популяції зустрічається рідко, його необхідно розглядати для диференціальної діагностики респіраторних скарг у педіатричній практиці.

IV. Різне

Виявлено зв'язок між АКМ та хронічним абдомінальним боєм у дітей віком після року [206]. Навіть після клінічного одужання та відсутності специфічних IgE у дітей з АКМ може виникнути персистуючий абдомінальний біль [207]. Неврологічні симптоми, такі як синдром дефіциту уваги та гіперактивності, визначались при харчовій алергії та, зокрема, при екземі [208]. Ці асоціації вимагають обережної інтерпретації та подальшої верифікації.

Висновки

Пацієнти з АКМ можуть мати різноманітні симптоми. Знання цих симптомів та детальна історія хвороби є значущими в постановці правильного діагнозу для клініцистів. В анамнезі хвороби важливе визначення кількості та форми молочних протеїнів, які вживаються, типи та тривалість розвитку симптомів, час до розршення процесу. Несприятливі реакції на коров'яче молоко можуть бути наслідком IgE-залежної та/або IgE-незалежної реакції або неімунологічних реакцій, таких як первинна та вторинна лактазна недостатність. Інші стани, наприклад синдром подразненого кишечника або постінфекційний ентероколіт, можуть бути обтяжені вживанням молока, але їх треба відрізнити від реакцій АКМ.

Алергічні (імуноопосередковані) реакції до БКМ класифіковані як «негайного» (IgE-залежні) або «уповільненого» (IgE-незалежні або клітинно-опосередкованого) типів. Реакції негайного типу до коров'ячого молока можуть бути представлені генералізованими системними реакціями (анафілаксією) або IgE-залежними гастроінтестинальними, шкірними та/або респіраторними реакціями. Пацієнти з IgE-залежними порушеннями зазвичай мають позитивні шкірні тести та/або сироваткові IgE-антитіла до молока. Алергія до коров'ячого молока часто є першим проявом харчової алергії, що з'являється у маленьких дітей і часто передує розвитку інших видів харчової алергії, особливо до яйця та арахісу.

Алергія до коров'ячого молока негайного типу

Наважчою формою АКМ є анафілаксія — це тяжка системна або генералізована потенційно загрозлива для життя алергічна реакція. Зазвичай симптоматика включає класичні алергічні симптоми ураження шкіри та одного або кількох інших органів-мішеней: слунково-кишкового тракту, дихальної та/або серцево-судинної систем. Анафілаксія на БКМ може бути спровокована фізичним вправами — залежна від харчування фізично-індукована анафілаксія. Вона може перебігати у двофазній та затяжній формах. Серед анафілактичних реакцій 11%–28% викликані білками коров'ячого молока, включаючи 11% фатальних реакцій.

Гастроінтестинальні реакції можуть включати симптоми від ротової порожнини до товстого кишечника. Після вживання молока негайні симптоми, аналогічні оральному алергічному синдрому, можуть включати: набряк губ, свербіж у ротовій порожнині, набряк язика та чутливість і напруженість горла. Негайні симптоми за участю шлунка та верхніх відділів кишечника включають: нудоту, блювоту, абдомінальні кольки. Для ураження нижніх відділів кишечника характерні абдомінальний біль, діарея, іноді кров у випорожненнях.

Шкірні реакції внаслідок АКМ є найбільш розповсюдженими серед дітей і найчастіше проявляються у вигляді

уртикарій. Однак шкірні симптоми можуть включати генералізований макулопапульозний висип, гіперемію та ангіонабряк. Симптоми можуть виникнути на шкірі внаслідок вживання або контакту з протеїнами молока.

Респіраторні симптоми АКМ рідко бувають ізольованими, але симптоми ураження верхніх дихальних шляхів (свербіж носа, закладеність, ринорея та чихання) виникають у 70% дітей з АКМ. Симптоми ураження нижнього респіраторного тракту, такі як свист (візінг), диспноє, ригідність грудної клітки, є менш розповсюдженими, але більш серйозними і значною мірою відповідальними за фатальні реакції. До 60% дітей з АКМ та atopічним дерматитом з часом мають респіраторні алергози та астму. Симптоми астми та риніту можуть також розвинути вторинно при вдиханні сухого молока або випаровувань молока при кипінні.

Алергія до коров'ячого молока уповільненого типу

Симптоми уповільненої IgE-незалежної АКМ зазвичай розвиваються через одну або декілька годин або днів після вживання коров'ячого молока. Не існує високонадійних лабораторних тестів для діагностики уповільненої АКМ. Тести з визначення IgE-антитіл є негативними. Головні розлади за участі уповільненої АКМ локалізовані в гастроінтестинальному тракті, але також можливе ураження шкіри та респіраторного тракту.

Шкірні симптоми найчастіше представлені у вигляді екземи внаслідок вживання або контакту з коров'ячим молоком. Atopічний дерматит може перебігати за обома механізмами: IgE-залежним та IgE-незалежним. До третини дітей з середньоважким або важким перебігом atopічного дерматиту мають харчову алергію. Алергія до коров'ячого молока — друга найбільш розповсюджена форма харчової алергії у цій популяції. Елімінація молочних продуктів із раціону хворих часто призводить до покращання симптомів екземи.

Гастроінтестинальні симптоми можуть бути представлені різноманітним порушень: крико-фарингеальний спазм, GERX-подібні симптоми, алергічний еозінофільний езофагіт, пілоростеноз, БКМ-індукований ентероколітичний синдром, ентеропатія або гастроентерит та проктоколіт, закрп, синдром подразненого кишечника. Симптоми гастроінтестинальної АКМ частіше включають нудоту, блювоту, абдомінальний біль та інші хронічні порушення, мальабсорбцію, затримку росту або втрату ваги.

В останні десятиріччя все більше поширюється алергічний еозінофільний езофагіт, що характеризується дисфагією, грудним та абдомінальним боєм, труднощами при ковтанні їжі та відмовою від неї, у більш важких випадках — затримкою розвитку та втратою ваги, які не зникають на тлі антирефлюксної терапії. Багато пацієнтів мають IgE-антитіла до деякої їжі та зовнішніх алергенів, але вважається, що запалення стравоходу розвивається за IgE-незалежним механізмом.

Алергія до коров'ячого молока є одним з найпоширеніших чинників індукованого харчовими протеїнами ентероколітичного синдрому, що розвивається впродовж 1–3 годин після вживання протеїнів молока та проявляється повторюваною блювотою, блідістю, іноді — гіпотензією та діареєю. Ентероколітичний синдром часто виникає при першому вживанні коров'ячого молока, але відсутній у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Ремісія зазвичай розвивається впродовж перших кількох років. БКМ-індукований ентеропатичний синдром є рідкісним порушенням, типово проявляється діареєю, затримкою розвитку та різного ступеня блювотою, іноді гіпопротеїнемією та прожилка-

ми крові в фекаліях. Для лікування більшості дітей із цим синдромом використовують молочні суміші (на основі коров'ячого молока) з екстенсивним гідролізом білка, але деякі діти потребують використання амінокислотних сумішей для лікування. Ці порушення також зазвичай зникають впродовж перших років життя.

Індукований БКМ проктоколітичний синдром є відносно доброякісним порушенням, що клінічно маніфестує ректальною кровотечею (як правило, плями крові), діареєю. Відмічається незначне порушення загального стану дитини. У більшості пацієнтів, що знаходяться на грудному вигодовуванні, ці симптоми зникають, коли мати виключає коров'яче молоко зі свого раціону. Як і інші гастроінтестинальні алергії уповільненого типу, ці розлади зазвичай зникають впродовж перших років життя.

Тяжкі кольки та закрепи, що асоційовані з IgE-незалежною АКМ, лікуються елімінацією молока з дієти і зникають на першому або другому році життя.

Синдром Хейнера є рідкісною формою легеневого гемосидерозу, він є вторинним по відношенню до АКМ. Маленькі діти зазвичай мають легеневі інфільтрати, що супроводжуються хронічним кашлем, тахіпноє, свистом, хрипами, рецидивною лихоманкою та затримкою розвитку. У сироватці знаходять преципітуючі антитіла до молока; симптоми, як правило, зникають з елімінацією молочних продуктів.

Отже, АКМ може проявлятися різноманітними клінічними симптомами. Докладний анамнез та відповідні лабораторні дослідження зазвичай дозволяють клініцисту встановити правильний діагноз.

Список літератури знаходиться у редакції

Основные положения Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку

Часть II. Патогенез и клинические проявления

Т.Р. Уманец¹, О.Г. Шадрин¹, В.А. Клименко², С.Л. Няньковский³, Ю.В. Карпушенко², А.М. Ащеулов², Е.С. Няньковская³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев,

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

³Львовский национальный медицинский университет, Украина

В статье представлены пятый и шестой разделы руководства Всемирной организации аллергологов DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), что стало прототипом для создания отечественного Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе Ассоциации аллергологов, Ассоциации детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Ассоциации иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МЗ Украины.

Ключевые слова: аллергия, коровье молоко, патогенез, клинические проявления.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):19-27; doi 10.15574/SP.2015.66.19

The main provisions of the guideline for the management of patients with the cow's milk allergy

Part 2 — pathogenesis and clinical manifestation

T.R. Umanets¹, O.G. Shadrin¹, V.A. Klymenko², S.L. Nyankovskyy³, Y.V. Karpushenko², O.M. Ashcheulov², O.S. Nyankovska³

¹ SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Ukraine

³ Lviv National Medical University, Ukraine

The article presents the 5th and the 6th sections of the World Allergy Organization guidelines DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), which was the prototype for the creation of national guidelines for the management of patients with the cow milk allergy. Guidelines developed by the panel on the initiative of Ukrainian Allergy Organization, Ukrainian Organization of children gastroenterologists and nutritionists, Ukrainian Organization of immunologists, allergists and immunorehabilitologists and supported by the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: allergy, cow's milk, pathogenesis, clinica.

Сведения об авторах:

Уманец Татьяна Рудольфовна — д.мед.н., вед. н. сотр. научной группы проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская аллергология». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

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

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

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

Карпушенко Юлия Валентиновна — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

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

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

Статья поступила в редакцию 04.02.2015 г.