

<https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2205>

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, А.А. Алексеева¹, Э.Т. Амбарчян⁵, Л.К. Асламазян¹, Н.Г. Астафьева⁶, Л.А. Балыкова⁷, И.А. Беляева^{1, 3, 8}, В.А. Булгакова^{1, 3, 5}, И.В. Вахлова⁹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 3}, Е.Г. Гетия¹⁰, Н.И. Ильина^{3, 11}, Е.В. Кайтукова^{1, 3}, Е.М. Камалтынова¹², Г.А. Каркашадзе¹, О.П. Ковтун⁹, Е.В. Комарова¹, Т.В. Куличенко³, О.М. Курбачева¹¹, Ю.Г. Левина¹, С.Г. Макарова⁵, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 5, 13}, Ю.В. Нестерова¹, Г.А. Новик¹⁴, С.Г. Пискунова¹⁵, Л.Ю. Попова¹⁶, Т.Е. Привалова^{1, 3}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Н.С. Сергиенко¹, Е.Н. Серебрякова¹⁷, Е.Д. Стасий^{18, 19}, М.А. Ткаченко¹⁴, Т.В. Турти^{1, 3, 20, 21}, Н.В. Устинова¹, О.С. Федорова¹², Д.С. Фомина^{2, 22}, Д.С. Фуголь²³, Д.С. Чемакина¹, И.М. Шепелева²⁴, К.Е. Эфендиева^{1, 3}

- 1 НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- 2 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
- 3 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- 4 Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- 5 Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей, Москва, Российская Федерация
- 6 Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- 7 Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация
- 8 Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация
- 9 Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация
- 10 Ассоциация педиатров Грузии, Тбилиси, Грузия
- 11 Государственный научный центр Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация
- 12 Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
- 13 Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- 14 Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 15 Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- 16 Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация
- 17 Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
- 18 Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова
- 19 Институт матери и ребенка, Кишинев, Республика Молдова
- 20 НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗ г. Москвы, Российская Федерация
- 21 Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация
- 22 Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
- 23 Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация
- 24 Союз педиатров России, Москва, Российская Федерация

536

Применение аминокислотных смесей при пищевой аллергии

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** info@pediatr-russia.ru

В статье приводятся современные подходы к использованию сбалансированных детских смесей, которые предназначены для вскармливания и коррекции рациона детей, страдающих различными формами пищевой аллергии. Рекомендации разработаны на основании всех доступных на сегодняшний день доказательств эффективности, безопасности и пользы использования такой инновационной медицинской технологии, как специализированные аминокислотные смеси. Данная формула является таргетным медицинским вмешательством при пищевой аллергии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока, особенно для пациентов со сниженными показателями физического развития, в том числе темпов роста. Материал основан на методическом руководстве по применению аминокислотных смесей, ранее разработанном экспертами-специалистами Союза педиатров России в 2020 г.

Ключевые слова: аллергия к белкам коровьего молока, пищевая аллергия, смеси, аминокислотная смесь, частично гидролизованные белки, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Амбарчян Э.Т., Асламазян Л.К., Астафьева Н.Г., Балькова Л.А., Беляева И.А., Булгакова В.А., Вахлова И.В., Ваташмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гетия Е.Г., Ильина Н.И., Кайтукова Е.В., Камалтынова Е.М., Каркашадзе Г.А., Ковтун О.П., Комарова Е.В., Куличенко Т.В., Курбачева О.М., Левина Ю.Г., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Нестерова Ю.В., Новик Г.А., Пискунова С.Г., Попова Л.Ю., Привалова Т.Е., Селимзянова Л.Р., Сергиенко Н.С., Серебрякова Е.Н., Стасий Е.Д., Ткаченко М.А., Турти Т.В., Устинова Н.В., Федорова О.С., Фомина Д.С., Фуголь Д.С., Чемакина Д.С., Шепелева И.М., Эфендиева К.Е. Применение аминокислотных смесей при пищевой аллергии. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):536–546. doi: 10.15690/pf.v17i6.2205

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Anna A. Alexeeva¹, Eduard T. Ambarchian⁵, Lianna K. Aslamazyan¹, Natalia G. Astafieva⁶, Larisa A. Balykova⁷, Irina A. Belyaeva^{1, 3, 8}, Vilya A. Bulgakova^{1, 3, 5}, Irina V. Vakhlova⁹, Nato D. Vashakmadze^{1, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Ekaterina G. Getiya²³, Natalia I. Il'ina^{3, 10}, Elena V. Kaytukova^{1, 3}, Elena M. Kamaltynova¹¹, Georgiy A. Karkashadze¹, Olga P. Kovtun⁹, Elena V. Komarova¹, Tatiana V. Kulichenko³, Oksana M. Kurbacheva¹⁰, Yuliya G. Levina¹, Svetlana G. Makarova⁵, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 5, 12}, Yuliya V. Nesterova¹, Gennady A. Novik¹³, Svetlana G. Piskunova¹⁴, Larisa Yu. Popova¹⁵, Tatyana E. Privalova^{1, 3}, Lilia R. Selimzyanova^{1, 2}, Natalia S. Sergienko¹, Elena N. Serebryakova¹⁶, Ekaterina D. Stasiy^{17, 18}, Mikhail A. Tkachenko¹³, Tatiana V. Turti^{1, 3, 19, 20}, Natalia V. Ustinova¹, Olga S. Fedorova¹¹, Daria S. Fomina^{2, 21}, Denis S. Fugol²², Daria S. Chemakina¹, Irina M. Shepeleva²⁴, Kamilla E. Efendieva^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁷ N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

⁸ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁰ Georgian Paediatric Association, Tbilisi, Georgia

¹¹ National Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russian Federation

¹² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Oblast Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁶ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

¹⁷ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁸ Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Republic of Moldova

¹⁹ Mother and Child Institute, Kishinev, Republic of Moldova

²⁰ The Research Institute of Health Care and Medical Management of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

²¹ G.N. Speransky Children's City Hospital №9, Moscow, Russian Federation

²² Allergology and Immunology Centre of City Clinical Hospital №52 of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

²³ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²⁴ The Union of pediatricians of Russia, Moscow, Russian Federation

Amino acid formulas in patients with food allergy

The article presents modern approaches to the use of balanced formulas for nutrition and diet correction in children with various forms of food allergies. The guidelines are based on all available up to date evidence on the efficacy, safety and utility of using such innovative medical technology as specialized amino acid formulas. This formula is the targeted medical intervention for food allergies and confirmed cow's milk protein allergy, and particularly for patients with reduced physical growth and development (growth rates included). The material is based on methodological guidelines on the amino acid formulas usage previously developed by specialist experts of the Union of pediatricians of Russia in 2020.




Keywords: cow's milk protein allergy, food allergy, formulas, amino acid formula, partially hydrolyzed proteins, children

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Alexeeva Anna A., Ambarchian Eduard T., Aslamazyan Lianna K., Astafieva Natalia G., Balykova Larisa A., Belyaeva Irina A., Bulgakova Vilya A., Vakhlova Irina V., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Getiya Ekaterina G., Il'ina Natalia I., Kaytukova Elena V., Kamaltynova Elena M., Karkashadze Georgiy A., Kovtun Olga P., Komarova Elena V., Kulichenko Tatiana V., Kurbacheva Oksana M., Levina Yuliya G., Makarova Svetlana G., Murashkin Nikolay N., Nesterova Yuliya V., Novik Gennady A., Piskunova Svetlana G., Popova Larisa Yu., Privalova Tatyana E., Selimzyanova Lilia R., Sergienko Natalia S., Serebryakova Elena N., Stasiy Ekaterina D., Tkachenko Mikhail A., Turti Tatiana V., Ustinova Natalia V., Fedorova Olga S., Fomina Daria S., Fugol' Denis S., Chemakina Daria S., Shepeleva Irina M., Efendieva Kamilla E. Amino acid formulas in patients with food allergy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):536–546. doi: 10.15690/pf.v17i6.2205

ВВЕДЕНИЕ*

При разработке рекомендаций были проанализированы результаты клинических и лабораторных исследований, научные статьи, систематические обзоры, различные национальные руководства и методические рекомендации. Кроме того, учитывались согласительные документы таких международных профессиональных ассоциаций, как Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI), Британское общество аллергии и клинической иммунологии (British Society for Allergy and Clinical Immunology, BSACI), Всемирная организация аллергии (World Allergy Organization, WAO), Европейская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN). В анализ включалась научная литература только на английском и русском языках. Для поиска публикаций использованы базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed, а также Кокрейновская библиотека. Для изучения доказательств использовались обзоры опубликованных метаанализов и систематические обзоры с таблицами доказательств. Глубина поиска — 25 лет. Публикации по фармакоэкономике были рассмотрены, но отдельно фармакоэкономический анализ не проводился, так как в каждом конкретном случае общая стоимость терапии может сильно различаться и, помимо стоимости смеси, зависит от многих факторов. Исследования, оценивающие эффективность незарегистрированных смесей, не включались в текущий обзор.

Все источники информации оценены группой экспертов Союза педиатров России, а также дополнительно — независимыми экспертами. В окончательной редакции использованы следующие условные обозначения:

-  — наличие убедительных данных для рекомендации вмешательства в клинической практике;
-  — наличие убедительных данных против применения вмешательства в клинической практике или отсутствие данных об эффективности его использования;
-  — наличие данных о возможном применении вмешательства в клинической практике при определенных условиях или под особым контролем.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Пищевая аллергия (ПА) — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы, такие как специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные реакции) или их сочетание (реакции смешанного типа) [1]. Пищевыми аллергенами могут выступать любые вещества, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

В последние годы распространенность ПА увеличивается и в развитых странах достигает 10% населения. В педиатрической практике наиболее значимыми пищевыми аллергенами являются белки коровьего молока, куриное яйцо, орехи, соя, пшеница, рыба [1].

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Белок коровьего молока (БКМ) — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Аллергия к БКМ (АБКМ) — самая частая форма ПА у детей раннего возраста. Пик заболеваемости истинной АБКМ приходится на 1-й год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [2], в дальнейшем — к 5 годам — примерно у 80% больных развивается толерантность, и к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсибилизацию, но наиболее часто это β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины [4].

Протеины коровьего молока имеют высокую степень сходства аминокислотной последовательности (> 80%) с белками молока овец и коз, вследствие чего молоко данных животных обладает клинически значимой (> 90%) перекрестной реактивностью [4]. При этом козье молоко может выступать в роли самостоятельного аллергена и вызывать тяжелые реакции у пациентов, устойчивых к коровьему молоку [5, 6]. Низкая перекрестная реактивность БКМ (< 5%) была отмечена в отношении верблюжьего и ослиного молока [4]. Известно, что бычий сывороточный альбумин является причиной реакций на телятину и говядину у больных с АБКМ, в то же время α -лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца [4].

Основными аллергенными протеинами являются казеин (Bos d 8) и β -лактоглобулин (Bos d 5), обуславливающие развитие персистирующей аллергии на молоко, в том числе кипяченое. Наличие IgE к α -лактоглобулину (Bos d 4), бычьему альбумину (Bos d 6) или бычьему иммуноглобулину (Bos d 7) при отсутствии чувствительности к основным аллергенным белкам (Bos d 8 и Bos d 5) может сопровождаться переносимостью молочного белка, подвергнутого высокотемпературной обработке (например, в составе выпечки), а также улучшает прогноз развития толерантности к БКМ.

Все белки коровьего молока могут попадать в грудное молоко из рациона матери [7, 8, 9].

Большое значение в патогенезе АБКМ у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсибилизации к БКМ. Однако и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая АБКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Современная классификация проявлений АБКМ основана на клинко-иммунологическом принципе [3, 4] (табл. 1).

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Дебют заболевания чаще всего развивается на 1-м году жизни, когда потребность в грудном молоке или адаптированной смеси наиболее значима.

* В статье представлены современные рекомендации по применению аминокислотных смесей и доказательства их эффективности у детей с различными формами аллергии к белкам коровьего молока. Обобщенные сведения по возможному потенциальному использованию аминокислотных смесей при других заболеваниях и состояниях — в одном из наших следующих выпусков.

Таблица 1. Современная классификация проявлений АБКМ

Table 1. Current classification of cow's milk protein allergy manifestations

Состояния, связанные с IgE-опосредованными реакциями на белок коровьего молока	
I. Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия)	
А. Реакции немедленного типа	
В. Отсроченные реакции	
II. IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции	
А. Оральный аллергический синдром	
В. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа	
III. IgE-опосредованные респираторные реакции	
А. Астма или ринит после употребления в пищу молока	
В. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути	
IV. IgE-опосредованные кожные реакции	
А. Реакции немедленного типа	
1. Острая крапивница или ангионевротический отек	
2. Контактная крапивница	
В. Отсроченные реакции	
1. Атопический дерматит	
Состояния, связанные с не-IgE-опосредованными и смешанными реакциями на белок коровьего молока	
I. Атопический дерматит	
А. Реакции немедленного типа	
В. Отсроченные реакции	
II. Не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции	
1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
2. Дисфагия (крикофарингеальный спазм)	
3. Пилороспазм	
4. Аллергический эозинофильный эзофагит	
5. Индуцированная БКМ энтеропатия	
6. Запоры	
7. Колики	
8. Индуцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит	
III. Не-IgE-опосредованные респираторные реакции	
1. Синдром Гейнера	

Учитывая, что наиболее эффективным методом лечения АБКМ на сегодняшний день является полная элиминация молочных белков из питания ребенка на определенный период (не менее 6 мес), такие пациенты нуждаются в организации безмолочной диеты.

Таблица 2. Пищевая ценность сбалансированных аминокислотных смесей

Table 2. Nutritional value of balanced amino acid formulas

На 100 мл готовой смеси	«Неокейт LCP»	«Нутрилон Аминокислоты»	«Алфаре Амино»	«Неокейт Джуниор»
Белковый эквивалент, г	1,95	2	1,8	2,8
Жиры, г	3,5	3,5	3,3	4,6
Углеводы, г	8,1	8,1	7,5	11,8
Энергетическая ценность, ккал/кДж	71/298	71/298	66/278	100/420



Детям на грудном вскармливании рекомендовано полностью сохранить в питании грудное молоко, при этом для матери должна быть организована полностью безмолочная сбалансированная диета.

При отсутствии или недостатке грудного молока в питании детей с АБКМ используется адаптированная лечебная смесь, сбалансированная по нутритивному составу соответственно возрасту и не вызывающая аллергических реакций [10]. При развитии аллергии к БКМ возможно применение двух типов лечебных формул — смесей на основе высокогидролизованного молочного белка и аминокислотных смесей (АКС). Хорошая переносимость этих смесей отмечена у 90% детей (95%-й доверительный интервал). Высокогидролизованные смеси (ВГС) содержат короткоцепочечные пептиды в большинстве случаев массой менее 1500 Да [11]. В АКС белковый компонент представлен свободными аминокислотами. Ниже перечислены аминокислотные смеси (с учетом возрастных рекомендаций), в настоящее время доступные к применению на территории Российской Федерации.

Аминокислотные смеси, предназначенные детям с рождения:

- «Неокейт LCP»;
- «Нутрилон Аминокислоты»;
- «Алфаре Амино».

Аминокислотная смесь, предназначенная детям с 1 года до 10 лет:

- «Неокейт Джуниор».

Аминокислотные смеси следует применять с учетом возрастных потребностей ребенка в энергии, нутриентах и жидкости, а также с учетом переносимости продукта, степени зрелости пищеварительной и выделительной систем, сопутствующей патологии и характера предшествующего вскармливания. Пищевая ценность данных сбалансированных смесей указана в табл. 2.

У большинства детей наблюдается разрешение симптомов при использовании смесей на основе высокогидролизованного белка. Тем не менее в ряде случаев необходимо применение АКС. Исследования показали, что у 2–18% (в среднем 10%) детей с немедленными реакциями, IgE-опосредованными реакциями сохраняются симптомы аллергии на фоне применения ВГС [12, 13, 14]. В то же время в других исследованиях продемонстрирована более высокая частота неэффективности ВГС у детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ с поражением желудочно-кишечного тракта, которая у этой категории больных составляет в среднем около 30% [15, 16], а при тяжелом течении АБКМ этот показатель может достигать 40% [17].

Корректное назначение АКС — актуальная тема, так как их использование накладывает определенную финансовую нагрузку на родителей и/или систему

здравоохранения. Однако важнее финансовых затрат при применении лечебных смесей (ВГС и АКС) развитие толерантности, безопасность, оптимальные показатели физического развития детей с АБКМ и качество их жизни. На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии лечебных смесей на качество жизни пациентов. По результатам исследования, проведенного А.С. Lozinsky и соавт., медленное разрешение симптомов приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. Таким образом, особенно важно выделить группу пациентов, которым необходимо раннее назначение АКС для быстрого купирования проявлений АБКМ [18].

По данным литературы, показаниями для назначения АКС могут являться следующие клинические ситуации, сопряженные с АБКМ:


- 1) диагностическая элиминационная диета;
- 2) сохраняющиеся в течение 2–4 нед симптомы АБКМ на фоне использования ВГС;
- 3) задержка физического развития;
- 4) множественная пищевая аллергия;
- 5) тяжелые гастроинтестинальные проявления аллергии:
 - эозинофильный эзофагит (ЭоЭ);
 - энтероколит, индуцированный пищевыми белками;
- 6) тяжелый атопический дерматит (АтД);
- 7) симптомы АБКМ у детей на грудном вскармливании.

Диагностическая элиминационная диета

Диагностическая элиминационная (безмолочная) диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ [4]. При наличии клинически значимых симптомов и вероятной роли АБКМ назначается диагностическая безмолочная диета с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также молока других млекопитающих, и говядины (телятины). У детей на искусственном вскармливании в качестве диагностической элиминационной диеты на 2–4 нед могут быть рекомендованы АКС.

Смеси на основе аминокислот предпочтительны для проведения диагностической элиминационной диеты, так как являются единственными неаллергенными формулами, согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014), и позволяют полностью исключить причинно-значимый аллерген [19].

Кроме того, у детей на грудном вскармливании с лечебно-диагностической целью при тяжелых проявлениях АБКМ (тяжелый АтД или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста, и/или гипопроteinемией, и/или выраженной анемией и т.д.) возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение АКС на период от нескольких дней до 2 нед [2].

 **АКС может быть рекомендована на 2–4 нед в качестве диагностической элиминационной диеты как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ.**


Неполное разрешение симптомов АБКМ при применении ВГС

Самое частое показание для использования АКС — неэффективность / неполное разрешение симптомов АБКМ при применении ВГС в течение 2–4 нед [19]. Согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси на основе высокогидролизованного молочного белка являются результаты клинических исследований, в которых продемонстриро-

вано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом АБКМ. В соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями по ведению детей с АБКМ, если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2 нед, целесообразен перевод на питание на основе аминокислот [4].

В ряде исследований была выделена определенная когорта пациентов, в которой симптомы АБКМ не купируются в полной мере на фоне применения ВГС чаще, чем у других детей. D. de Boissieu и соавт. в своем исследовании описали группу из 16 детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ, у которых сохранялись кожные и гастроинтестинальные симптомы при использовании ВГС (на основе как полного гидролиза белков молочной сыворотки, так и казеина). При переводе пациентов на АКС у всех наблюдалось значительное улучшение в короткие сроки. При попытке повторного введения ВГС отмечался возврат симптомов [12]. В исследовании J.A. Vanderhoof и соавт. дети с неполным разрешением симптомов аллергии при использовании казеиновой ВГС в течение в среднем 40 дней (от 10 до 173 дней) были переведены на АКС. В результате симптомы были купированы [20]. В более позднее исследование этих же авторов были включены 30 детей 1-го года жизни, у большинства из них были не-IgE-опосредованные проявления АБКМ. Они получали ВГС не менее 2 нед до включения в исследование. На фоне применения ВГС у всех детей наблюдалась потеря массы тела, а также сохранялся хотя бы один из следующих симптомов: АтД, стул с прожилками крови, диарея, сыпь, рвота. Пациенты были переведены на АКС на 12 нед. В течение этого времени среднее значение выраженности гастроинтестинальных симптомов снизилось с 22,4 до 8,4 балла ($p < 0,001$), отмечена выраженная положительная динамика проявлений АтД с 32,73 до 9,04 балла ($p < 0,015$).

Было показано, что неэффективность ВГС чаще наблюдается при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях и составляет в среднем около 30% [15, 16]. В среднем ВГС неэффективны у 10% детей при лечении неосложненных форм АБКМ, в тяжелых случаях в зависимости от формы АБКМ этот показатель может достигать 40% [17]. Возможными причинами аллергических реакций на ВГС могут быть наличие остаточных пептидов, а также полимеры и агрегаты, которые образуются при производстве или приготовлении смеси [2, 3, 18, 21]. Т.Т. Lambers и соавт. показали, что ВГС на основе как белков молочной сыворотки, так и казеина могут содержать и сывороточные, и казеиновые остаточные пептиды, что еще раз подтверждает нецелесообразность перехода с одной ВГС при ее неэффективности на другую ВГС [22]. Как в ряде международных рекомендаций (EAACI, ESPGHAN, WAO, BSACI и др.), так и в российском протоколе ведения детей с АБКМ (2016) при неэффективности ВГС в течение 2–4 нед рекомендуется переводить ребенка на АКС [3, 4, 21].

 **При неэффективности / неполном разрешении симптомов АБКМ на фоне применения высокогидролизованной смеси в течение 2–4 нед показан переход на питание аминокислотной смесью.**

Атопический дерматит при пищевой аллергии

Большинство зарубежных и российских клинических рекомендаций предлагают применение ВГС в качестве терапии первой линии при АтД. Однако обсуждается воз-

возможность выделения категории детей с тяжелым АтД, у которых ВГС оказываются недостаточно эффективными и требуется применение АКС. М. Kaczmarski и соавт. продемонстрировали, что в группе детей с тяжелым АтД (со средним значением по шкале SCORAD 55,4 балла) и подтвержденной АБКМ у 32,8% пациентов при использовании ВГС сохранялись симптомы. После перевода пациентов на АКС у подавляющего большинства детей отмечалось улучшение состояния [23]. В исследованиях E. Isolauri с соавт. и B. Niggeman с соавт., напротив, не было отмечено статистически достоверной разницы по шкале SCORAD в группах, получавших АКС и ВГС. Стоит отметить, что в каждой группе были пациенты как с IgE-опосредованными, так и с не-IgE-опосредованными аллергическими реакциями [14, 24].

В систематическом обзоре 2007 г. была показана одинаковая эффективность ВГС и АКС в разрешении кожных симптомов при АБКМ. Однако при анализе данного систематического обзора выявлена подгруппа пациентов с АБКМ, у которых наиболее вероятно недостаточная эффективность ВГС и может быть рассмотрена возможность применения в качестве первой линии диетотерапии именно АКС, — это дети с не-IgE-опосредованными формами гастроинтестинальной пищевой аллергии, задержкой физического развития, тяжелым АтД или развитием заболевания на фоне исключительно грудного вскармливания. Важно отметить, что эффективность использования АКС при АтД была продемонстрирована только у пациентов с подтвержденной АБКМ [3, 16, 25].

В то же время в последней Международной интерпретации Британских практических рекомендаций для врачей (IMAP, 2017) рекомендуется применение АКС при тяжелом АтД независимо от наличия или отсутствия задержки физического развития [9].

! В определенных подгруппах пациентов с АБКМ — у детей с ранним дебютом АтД на грудном вскармливании, с тяжелым АтД, особенно при наличии задержки темпов физического развития, — аминокислотные смеси могут быть рассмотрены как продукты первого выбора.

Множественная пищевая аллергия

Дети с пищевой аллергией, имеющие множественную сенсibilизацию, находятся в группе риска тяжелого течения заболевания. В исследовании D.J. Hill с соавт. принимали участие 18 детей с реакцией гиперчувствительности к высокогидролизированным и соевым смесям, которые были переведены на АКС. На фоне применения АКС их состояние улучшилось, далее им была проведена провокационная проба. Из 7 пациентов с реакцией на соевый белок симптомы повторно возникли у 6, а в группе с аллергией на высокогидролизированные смеси — у 6 из 10 детей. Дети, у которых ВГС были неэффективны, имели множественную пищевую аллергию с сенсibilизацией в среднем к шести пищевым алергенам (от 1 до 9) [25]. В других подобных исследованиях дети с множественной пищевой аллергией и непереносимостью ВГС значительно дольше вырабатывали толерантность к БКМ по сравнению с моносенсibilизированными детьми [26, 27].

Кроме того, было показано, что у детей с сенсibilизацией к трем и более пищевым алергенам значительно хуже массо-ростовые показатели [28, 29]. Исследования также свидетельствуют, что АКС лучше корректируют массо-ростовые показатели и нутритивный статус

у детей с множественной пищевой аллергией [30–32].

В зарубежных рекомендациях, таких как BSACI и ESPGHAN, и российских клинических рекомендациях по ведению детей с аллергией к БКМ в случае наличия у таких детей множественной пищевой сенсibilизации при выборе лечебной смеси следует отдавать предпочтение АКС [21].

✓ В случае пищевой аллергии с множественной сенсibilизацией у детей предпочтительнее применение АКС.

Не-IgE-опосредованные проявления пищевой аллергии

Термин «**тяжелые гастроинтестинальные проявления**» впервые был использован D.J. Hill с соавт. по отношению к более тяжелым и сложным проявлениям АБКМ, таким как не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции (энтероколит с задержкой физического развития) и эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут сопровождаться неспецифическими симптомами — дисфагией, пилороспазмом, рвотой, диареей, запорами, коликами и т.д. На сегодняшний день вследствие недостаточной изученности патогенеза не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии и отсутствия стандартизованных лабораторных методов их подтверждения диагностика данных проявлений затруднена [33–35]. Однако диагностика ЭоЭ за последние годы значительно улучшилась [36, 37].

Ряд исследований продемонстрировали высокую частоту случаев неэффективности ВГС при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлениях АБКМ у детей [21, 38]. Одними из первых показали неэффективность ВГС при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях у детей с АБКМ J.A. Vanderhoof с соавт. В исследование были включены 28 детей, у которых оказалась неэффективной ВГС на основе казеина (на фоне ее применения у детей сохранялись такие симптомы, как рвота, диарея, кровь в стуле, раздражительность, задержка физического развития и/или сочетание этих симптомов). При переводе этих детей на АКС наблюдались клиническое улучшение и нормализация гистологической картины [20].

В ретроспективном исследовании F. Latcham с соавт. было показано, что у 30% детей с не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями АБКМ не работали ВГС [15]. Зачастую не всегда происходит полное разрешение симптомов при более тяжелых не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлениях ПА, что может быть связано с продолжающимся аллергическим воспалением и сопутствующими атопическими заболеваниями [1]. На сегодняшний день в литературе не так много данных, чтобы ответить на вопрос, почему дети с не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями ПА чаще нуждаются в АКС. Тем не менее ряд авторов утверждают, что это может быть связано с продолжающимся вялотекущим воспалением в ЖКТ в ответ на остаточные пептиды в ВГС [39].


Важным с практической точки зрения, но пока не решенным остается вопрос, какие гастроинтестинальные проявления считать тяжелыми. На текущий момент не существует классификации по степени тяжести не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений ПА, что затрудняет выбор лечебной смеси для элиминационной диеты. Однако в последние годы уделяется большое внимание изучению степени тяжести и подбору

элиминационной диеты при таких гастроинтестинальных проявлениях ПА, как ЭоЭ и индуцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome; FPIES).

Индуцированный пищевыми белками энтероколит

Индуцированный пищевыми белками энтероколит — это крайне тяжелое проявление не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной аллергической реакции. Патологическое состояние в зависимости от дозы, частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов может развиваться остро или протекать хронически [23]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [35]. Обычно острый FPIES развивается у детей в течение 1–4 ч после приема белка — пищевого аллергена. Часто заболевание начинается с профузной рвоты, за которой следует диарея с/без примеси крови в стуле. В тяжелых случаях могут возникать признаки гиповолемии с последующим развитием шокового состояния. Данное состояние встречается преимущественно у детей 1-го года жизни. При этом большинство больных с FPIES — это дети первых дней или месяцев жизни (1–3 мес). В этой возрастной категории подавляющее число случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих БКМ. Частота FPIES оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz и соавт.: частота энтероколита, индуцированного БКМ, составила 0,34% на 1-м году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась 0,5%. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаев (у 28 детей), 16% (7 детей) развились проявления через 4 дня и пятеро детей — через 2–4 нед от начала введения БКМ [40].

Не так давно была описана хроническая форма течения заболевания, чаще развивающаяся у детей младше 4 мес, которая проявляется рвотой, водянистой диареей (иногда с кровью) и отставанием в физическом развитии [35]. Согласно международным рекомендациям, в качестве диетотерапии при FPIES у детей рекомендуется применение АКС и ВГС, а также иногда смеси на основе соевого изолята [35]. Так как в литературе описано достаточное количество случаев развития энтероколита именно на соевый белок, смеси на его основе не могут быть рекомендованы в качестве рутинного метода терапии [41, 42]. В недавних исследованиях было показано, что в 10–40% случаев ВГС не работают при FPIES, а при острой форме этот показатель приближается к 50%, что делает более предпочтительным применение у данной группы пациентов АКС [43, 44]. В ряде международных рекомендаций, таких как Международный консенсус по диагностике и ведению детей с FPIES, IMAP, BSACI, при наличии у детей сопутствующей задержки физического развития показано применение АКС [9, 21]. Таким образом, при острой форме, которая имеет крайне тяжелое течение, учитывая высокий риск неэффективности ВГС, а также при наличии у детей с FPIES сопутствующего нарушения темпов физического развития (плохая прибавка в весе/росте) оптимальный выбор — АКС.


 **АКС рекомендовано использовать в качестве терапии первой линии при остром течении FPIES, а также при FPIES с сопутствующим нарушением темпов физического развития.**

Анафилаксия

Анафилаксия — самое тяжелое проявление аллергии к БКМ. По данным различных авторов, частота случаев анафилактических реакций при АБКМ варьирует от 0,8 до 9% [3]. В Великобритании, по опубликованным в 2002 г. данным, в течение 10 лет были выявлены 4 случая анафилаксии со смертельным исходом, причиной которых послужило употребление БКМ, что составило 10,9% от смертельных или почти смертельных эпизодов анафилаксии [45].

В настоящее время нет точных данных о частоте анафилаксии при использовании ВГС, но такие случаи все чаще публикуются в научных изданиях. D. Sotto и соавт. в 1985–1998 гг. описали 8 случаев развития аллергии к ВГС, из которых 4 — анафилаксия [46]. В 1989 г. L. Businco и соавт. представили 5 клинических случаев анафилактических реакций на ВГС [23].

Для подтверждения природы анафилактической реакции в подобной ситуации, согласно зарубежным данным, возможно рассмотреть проведение провокационного теста с ВГС в условиях стационара, но это крайне редко выполняется в реальной клинической практике [23]. В Российской Федерации данный метод не стандартизован и у детей не используется.

 **При подозрении на наличие у пациента анафилактической реакции на БКМ в качестве первой линии диетотерапии показаны АКС.**

Задержка физического развития, ассоциированная с пищевой аллергией

На сегодняшний день получены результаты исследований, свидетельствующие о наличии отставания в физическом развитии у детей с ПА. Установлено, что от 7 до 24% детей с ПА имеют задержку роста (при расчете показателя рост-возраст < -2 SD). В развитых странах этот показатель варьирует от 9 до 14%, а в случае аллергии на БКМ повышается до 25% [39, 47, 48]. Было установлено, что дефицит роста чаще встречается у детей с более ранним дебютом аллергии к БКМ. Задержка роста в раннем возрасте не только влияет на показатели роста в будущем, но также коррелирует со сниженными когнитивными функциями (в том числе затруднениями при обучении чтению, занятиях математикой и т.д.) [49, 50].

E. Isolauri и соавт. описали ростовые показатели пациентов с IgE- и не-IgE-опосредованной АБКМ и указали, что их снижение наиболее выражено коррелирует с ранним дебютом аллергии. Большинство детей в данном исследовании получали ВГС в качестве элиминационной диеты. Объем получаемой смеси соответствовал возрасту детей, что свидетельствует о невозможности связи нарушений ростовых показателей с недостатком питания. Вероятнее всего, по мнению авторов, основной причиной дефицита роста являлось персистирующее недиагностированное воспаление ЖКТ на фоне приема ВГС [14]. С. Векк и соавт. в своем исследовании также подтвердили, что дети с пищевой аллергией и АтД имели сниженные массо-ростовые показатели в раннем детстве. Связь между различными проявлениями атопии, воспалительными изменениями и физическим развитием требует дальнейшего изучения для определения причинных факторов [39]. T. Arvola и соавт. продемонстрировали улучшение барьерной функции кишечника и снижение выраженности симптомов АтД по шкале SCORAD при переводе детей с грудного вскармливания на лечебные смеси (ВГС или АКС)

[51]. Таким образом, при продолжающихся проявлениях аллергии со стороны кожных покровов или ЖКТ нарушение физического развития у детей, возможно, возникает на фоне подострого воспаления, снижающего барьерную функцию кишечника, что, в свою очередь, приводит к недостаточной абсорбции питательных веществ.

В настоящее время связь остаточных пептидов коровьего молока в ВГС и влияние подострого воспаления на показатели физического развития изучены недостаточно. Продемонстрировано влияние на ростовые значения таких цитокинов, как IL 6, продуцируемый макрофагами, и фактор некроза опухоли α (TNF- α), при различных патологиях [23]. Так как у здоровых детей различий в изменении массо-ростовых показателей при использовании АКС или ВГС отмечено не было, вероятнее всего, патофизиологические изменения связаны с барьерной функцией кишечника и сохраняющимся воспалением при применении ВГС [52, 53].

Данные, полученные в клинических исследованиях, подчеркивают важность коррекции массо-ростовых показателей у детей в как можно более раннем возрасте. Хотя в ряде исследований показаны одинаковые темпы набора массы тела при применении ВГС и АКС, ростовые показатели при АБКМ лучше корректируются при применении АКС. Это также было отмечено в систематическом обзоре D.J. Hill и соавт. [25]. В более позднем исследовании J. Vanderhoof и соавт. у детей с недостаточным клиническим эффектом от применения ВГС были показаны улучшение состояния и ускорение темпов прибавки массы тела на фоне использования АКС в течение 12 нед ($p < 0,001$) [16].

Проведенный R. Meyer анализ более 20 исследований, изучавших физическое развитие детей с ПА, показал, что в большинстве случаев дети с аллергией на продукты питания имеют более низкие параметры роста, чем в популяции или группах сравнения [29]. При этом степень отставания имеет обратную зависимость от числа исключенных продуктов. Однако отмечено, что подобные отклонения у детей наблюдаются еще до назначения элиминационной диеты [54]. Могут иметь значение разные факторы, но доказанную связь со снижением показателей нутритивного статуса имеет только неадекватное восполнение исключенных пищевых продуктов в рационе. В отношении микронутриентного статуса наиболее типично недостаточное потребление кальция, витамина D. Реже выявляется недостаточная обеспеченность цинком, железом, витаминами группы B и незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами.

Авторы анализа приходят к выводу, что массо-ростовые показатели детей на фоне элиминационных диет должны мониториться при каждом осмотре, при наличии отклонений ребенка следует обязательно направить к диетологу для проведения тщательной коррекции рациона с использованием в том числе и витаминно-минеральных комплексов. При психологических проблемах с кормлением, которые также чаще встречаются у этой категории детей, следует применять мультидисциплинарный подход с многопрофильной поддержкой, включая по возможности консультацию психолога / медицинского психолога и диетолога [29].

Сейчас все текущие зарубежные и российские рекомендации по ведению детей с ПА рассматривают нарушение роста как основное осложнение АБКМ. При наличии задержки физического развития у детей с АБКМ все

методические рекомендации Великобритании, а также ESPGHAN предлагают использование АКС [2, 21, 55, 56]. Эксперты ESPGHAN особенно подчеркивают наличие нарушения роста на фоне тяжелой энтеропатии. Хотя в настоящее время существует ограниченное количество данных, выявлено, что скорость роста увеличивается при применении АКС у детей с плохо купируемыми симптомами АБКМ на фоне ВГС [57, 58].



Задержка физического развития у ребенка с АБКМ на фоне применения ВГС может являться показанием для перевода на АКС, даже если симптомы аллергии разрешились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время потенциал использования аминокислотных смесей в клинической практике раскрыт не полностью, а исследования эффективности их применения при различных состояниях и синдромах активно продолжаются.

В настоящее время АКС являются таргетной медицинской технологией при пищевой аллергии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока, особенно для пациентов со сниженными показателями физического развития, в частности темпов роста.

Все современные позиционные документы рекомендуют назначение АКС при неэффективности ВГС. Признано нецелесообразным при неэффективности одной ВГС переходить на другую. При неэффективности / неполном разрешении симптомов на фоне применения ВГС в течение 2–4 нед показан переход на АКС. Сниженные антропометрические показатели на фоне использования ВГС при купировании других симптомов АБКМ могут свидетельствовать о сохраняющемся воспалительном процессе в ЖКТ, что, вероятно, связано с остаточными пептидами в ВГС. В клинических исследованиях, в которых АКС были использованы в сравнении с ВГС или назначены при их неэффективности, было отмечено значительное улучшение показателей физического развития. Таким образом, при наличии у ребенка задержки физического развития на фоне применения ВГС показан перевод на АКС, даже если симптомы аллергии разрешились.

По данным мировой литературы, предпочтительно применение АКС при мультиморбидном атопическом фенотипе — сочетанных проявлениях — множественной ПА, тяжелом АтД и/или гастроинтестинальных проявлениях, анафилаксии.

Таким образом, показаниями для назначения АКС при пищевой аллергии являются:

- 1) неэффективность / неполное разрешение симптомов на фоне применения ВГС в течение 2–4 нед;
- 2) задержка физического развития;
- 3) плохая прибавка в массе тела / росте на фоне применения ВГС, даже если другие симптомы разрешились;
- 4) тяжелые формы не-IgE-зависимой АБКМ (аллергический ЗоЭ, индуцированная БКМ энтеропатия, индуцированный пищевыми белками энтероколит);
- 5) тяжелое течение АБКМ;
- 6) множественная ПА;
- 7) анафилаксия;
- 8) отказ от приема ВГС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

Э.Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л.К. Асламазян

<https://orcid.org/0000-0002-0415-9516>

Н.Г. Астафьева

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

Л.А. Балыкова

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

И.В. Вахлова

<http://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Е.М. Камалтынова

<https://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

О.М. Курбачева

<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

С.Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Л.Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Е.Н. Серебрякова

<https://orcid.org/0000-0002-4692-4802>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

О.С. Федорова

<https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Д.С. Фомина

<https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>

Д.С. Фуголь

<https://orcid.org/0000-0003-3502-1912>

Д.С. Чемакина

<https://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пищевая аллергия: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2018. — 50 с. [*Pishchevaya allergiya: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. 50 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/> Пищевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf. Ссылка активна на 16.12.2020.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
3. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl 21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
4. Аллергия к белкам коровьего молока у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 52 с. [*Allergiya k belkam korov'ego moloka u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 52 p. (In Russ.)]
5. Monaci L, Tregoa V, van Hengel AJ, Anklam E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *Eur Food Res Technol.* 2006;223(2):149–179. doi: 10.1007/s00217-005-0178-8
6. Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. и др. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 4–1. — С. 138–145. [Pampura AN, Borovik TE, Zakharova IN, et al. Is the use of goat's milk justified in infants with cow's milk protein allergy? *Rossiyskiy*

Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. 2012;57(4–1):138–145. (In Russ.)]

7. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 668 с. [Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii k praktike*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 668 s. (In Russ.)]

8. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563

9. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE mediated cow's milk allergy in infancy: IMAP — An international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:26. doi: 10.1186/s13601-017-0162-y

10. Новик Г.А., Халева Е.Г., Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 6. — С. 446–457. [Novik GA, Khaleva EG, Zdanova MV, Bychkova NV. Evaluation of efficacy and safety of longterm feeding with amino acid-based formula in infants with cow's milk protein allergy: results of the open-label prospective controlled post-registration trial. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2016;71(6):446–457. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn757

11. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical

- Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):80–84. doi: 10.1136/adc.81.1.80
12. Boissieu D de, Matarazzo P, Dupont C. Allergy extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. 1997;131(5):744–747. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70104-5
13. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):74–79. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01262.x
14. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550–557. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70111-7
15. Latcham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr*. 2003;143(1):39–47. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00193-8
16. Vanderhoof J, Moore N, Boissieu D. De Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):531–533. doi: 10.1097/MPG.0000000000001374
17. Błażowski ŁKR. Alergia na białka mleka krowiego – teoria i praktyka. *Stand Med Pediatr*. 2017;14:695–712
18. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, et al. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children (Basel)*. 2015;(2):317–329. doi: 10.3390/children2030317
19. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
20. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*. 1997;131(5):741–744. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70103-3
21. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–672. doi: 10.1111/cea.12302
22. Lambers TT, Gloerich J, van Hoven E, et al. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr*. 2015;3(1):81–90. doi: 10.1002/fsn3.196
23. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
24. Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):78–82. doi: 10.1034/j.1399-3038.2001.012002078.x
25. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: A systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(6):808–822. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x
26. Boissieu D de, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr*. 2000;136(1):119–120. doi: 10.1016/s0022-3476(00)90063-5
27. Boissieu D de, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002;141(2):271–273. doi: 10.1067/mpd.2002.126299
28. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):133–138. doi: 10.1111/pai.12348
29. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689–704. doi: 10.1111/pai.12960
30. Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):161–165. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01028.x
31. Mehta H, Groetch M, Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):275–279. doi: 10.1097/ACI.0b013e328328360949d
32. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(3):227–235. doi: 10.1111/jhn.12149
33. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6–17. doi: 10.1111/pai.12659
34. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114–1124. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025
35. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary — Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111–1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
36. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3283182a80be1
37. Ridolo E, Melli V, De'Angelis G1, Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy*. 2016;14;17. doi: 10.1186/s12948-016-0055-y
38. McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk. *Arch Dis Child*. 1995;73(3):211–215. doi: 10.1136/adc.73.3.211
39. Beck C, Koplin J, Dharmage S, et al. Persistent Food Allergy and Food Allergy Coexistent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):248–256.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
40. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647–653.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105
41. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):382–389. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.008
42. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):317–322. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.004
43. Blanc S, Deboissieu D, Kalach N, et al. Half Cow's Milk-Induced Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Require Amino Acid Feeding. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):AB229. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.881
44. Vila Sexto L. Latest insights on food protein-induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(1):13–23. doi: 10.18176/jiaci.0192
45. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):236–239. doi: 10.1136/adc.86.4.236
46. Sotto D, Tounian P, Baudon JJ, et al. Allergy to cow's milk protein hydrolysates: apropos of 8 cases. *Arch Pediatr*. 1999;6(12):1279–1285. doi: 10.1016/s0929-693x(00)88889-2
47. Sova C, Feuling M, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):669–675. doi: 10.1177/0884533613505870
48. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010;10:25. doi: 10.1186/1471-2431-10-25

49. Crookston BT, Schott W, Cueto S, et al. Postinfancy growth, schooling, and cognitive achievement: Young lives 1–4. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1555–1563. doi: 10.3945/ajcn.113.067561
50. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern Child Nutr*. 2011;7 Suppl 3(Suppl 3):5–18. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00349.x
51. Arvola T, Moilanen E, Vuento R, Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):92–96. doi: 10.1097/00005176-200401000-00020
52. Borschel MW, Antonson DL, Murray ND, et al. Two single group, prospective, baseline-controlled feeding studies in infants and children with chronic diarrhea fed a hypoallergenic free amino acid-based formula. *BMC Pediatr*. 2014;14:136. doi: 10.1186/1471-2431-14-136
53. Borschel MW, Ziegler EE, Wedig RT, Oliver JS. Growth of healthy term infants fed an extensively hydrolyzed casein-based or free amino acid-based infant formula: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Pediatr*. 2013;52(10):910–917. doi: 10.1177/0009922813492883
54. Colson D, Kalach N, Soulaines P, et al. The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):587–593. doi: 10.1016/j.jaip.2014.05.012
55. GP Infant Feeding Network (GPIFN) UK and the MAP Guideline team *The Milk Allergy in Primary Care (MAP) Guideline*; 2019.
56. *South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care*. South East London Area Prescribing Committee; 2021. pp 1–14
57. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: An Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008; 188(2):109–112
58. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr*. 2001;138(5):688–693. doi: 10.1067/mpd.2001.113007

Статья поступила: 16.11.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 16.11.2020, accepted for publication: 17.12.2020

МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой
М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 96 с.

Методическое руководство разработано на основании всех доступных на сегодняшний день доказательств эффективности, безопасности и полезности использования такой инновационной медицинской технологии, как специализированные аминокислотные смеси. Данная формула является целевым медицинским вмешательством при пищевой аллергии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока, особенно для пациентов со сниженными показателями физического развития, в том числе, темпов роста. Однако потенциал данного вмешательства на сегодняшний день раскрыт не полностью — существует целый ряд относительно новых перспективных направлений, при которых нутритивная поддержка с использованием аминокислотной смеси может значительно улучшить состояние пациента. В данном методическом руководстве на основании доступных научных доказательств сформулированы рекомендации по использованию персонализированной коррекции нутритивного статуса с применением аминокислотных смесей для наиболее быстрого купирования острых состояний и улучшения прогноза для детей с хроническими инвалидизирующими состояниями.

