

Leczenie dietetyczne dzieci z alergią na białka mleka krowiego

Restriction diet treatment of children with cow's milk protein allergy

TERESA MAŁACZYŃSKA

Oddział Alergologii i Chorób Płuc, Szpital Dziecięcy Polanki im Macieja Płażyńskiego w Gdańsku

Streszczenie

Jedyną skuteczną metodą leczenia nadwrażliwości alergicznej na białka mleka krowiego jest jego eliminacja z diety w jakiegokolwiek formie. W niniejszym artykule, opierając się na międzynarodowych wytycznych, omówiono podstawowe zasady prowadzenia diety diagnostycznej oraz leczenia dzieci uczulonych na mleko. Zwrócono uwagę nie tylko na dobór mieszanek leczniczych, ale również na bezpieczeństwo diety restrykcyjnej. Dieta powinna zapewniać nie tylko odpowiednią ilość białka i kalorii, ale również w mikro- i makroelementów, aby nie doprowadzić do zaburzeń odżywiania. W przypadku niemowląt karmionych piersią, matka powinna wyeliminować z własnej diety wszystkie produkty mleczne. Jednocześnie powinna również przyjmować witaminę D oraz kwasy DHA.

Słowa kluczowe: *alergia na mleko krowie, niemowlęta, dzieci, mieszanki eliminacyjne*

Summary

The only effective treatment method for children with milk allergy is the elimination of cow's milk in any form from the diet. This article, based on the international guidelines, presents the basic principles of diagnostic and treatment diets for children allergic to milk. The author pays attention not only to the selection of milk formulas, but also to the safety of restriction diet. The diet itself should ensure adequate supply not only of protein and calories, but also of the micro- and macroelements, so as to prevent nutrition deficits. Mothers breast-feeding their allergic baby should eliminate all dairy products from their diet. At the same time, the mothers' diet should include vitamin D and DHA fatty acids.

Keywords: *milk allergy, infants, children, eHF*

© Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 24-34
www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.02.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n med. Teresa Małaczyńska
Szpital Dziecięcy Polanki im M. Płażyńskiego
ul. Polanki 119
80-308 Gdańsk
e-mail: teremala@wp.pl

Wykaz skrótów:

AAF – mieszanki elementarne
ABMK – alergia na białka mleka krowiego
AZS – atopowe zapalenie skóry
BLG-β – laktoglobulina
BSA – albumina wołowa
Da – jednostka masy atomowej peptydów
DHA – kwas dekozoheksaenowy
EBM – *Evidence Base Medicine*

Wstęp

Jedyną skuteczną metodą leczenia uczulenia na pokarmy jest eliminacja ściśle określonego alergenu z diety. W wieku wczesnodziecięcym najczęściej występuje uczulenie na mleko krowie (ABMK). U większości dzieci, zarówno uczulonych jak i z podejrzeniem uczulenia na mleko, jest ono eliminowane z diety przez wiele miesięcy, a nawet lat bez weryfikacji rozpoznania oraz bez okresowej oceny rozwoju tolerancji [1-5]. Pierwsze objawy ABMK występują zwykle ok. 6. miesiąca życia, rzadko po 12. miesiącu życia [6]. Dla-

eHF – hydrolizaty białek mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy

FPIES – *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*

Hb – hemoglobulina,

MCT – triglicerydy średniołańcuchowe

pHF – hydrolizaty białek mleka krowiego o niskim stopniu hydrolizy

sIgE – swoiste immunoglobuliny klasy E

SOTI – *specific oral tolerance induction*

tego wprowadzanie diety restrykcyjnej w tym wieku wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń odżywiania, gdyż jest to okres najintensywniejszego rozwoju fizycznego dziecka [7]. Ponadto, każde nieuzasadnione wprowadzanie diet eliminacyjnych nie tylko opóźnia ustalenie właściwego rozpoznania [8], ale również zaburza rozwój tolerancji na pokarmy [9-11]. Podkreśla się także konsekwencje ekonomiczne takich działań oraz pogorszenie jakości życia nie tylko dziecka, ale i całej rodziny związanej z ograniczeniami dietetycznymi.

W ostatnich latach opublikowano międzynarodowe wytyczne postępowania dietetycznego u dzieci z podejrzeniem ABMK oraz z potwierdzonym rozpoznaniem alergii [1-4,12]. W 2011 roku ukazało się również polskie stanowisko dotyczące alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży [13].

W niniejszej pracy omówiono zasady leczenia dietetycznego u dzieci zarówno z podejrzeniem ABMK jak i ustalonym rozpoznaniem.

Białka mleka krowiego

Dzięki diagnostyce molekularnej wiadomo, że mleko krowie składa się z ok. 40 białek, czyli potencjalnych alergenów. Wiedza o nadwrażliwości na poszczególne białka umożliwi nie tylko dobór mieszanki eliminacyjnej, ale również ocenę ryzyka przewlekania się objawów uczulenia, prawdopodobieństwa rozwoju immunotolerancji oraz reakcji dziecka na mleko poddane obróbce termicznej [1,14]. Główne alergeny mleka to:

- I. Kazeina (Bos d 8) – stanowi 80% białek mleka, tj. ok. 3,0 g w 100 ml mleka. Składa się ona z 4 frakcji: α S1-casein, α S2-casein, β -casein i κ -casein. Jest oporna na działanie bardzo wysokich temperatur i enzymów trawiennych.
- II. Białka serwatkowe – stanowią 20% białek mleka, tj. ok. 0,5 g/100 ml mleka). Są to białka termolabilne przy temperaturze poniżej 120°C. Wśród białek serwatkowych wyróżnia się m.in.:
 - B-laktoglobulinę (BLG) – Bos d 5-10% białek serwatkowych, tj. 0,3-0,4 g/100ml. Jest to białko związane z laktozą i bardzo odporne na działanie pepsyny.
 - α -laktoalbuminę (ALA) – Bos d 4-5% białek serwatkowych, tj. 0,1-0,15 g/100ml.
 - albuminę wołową (BSA) – Bos d 6–1% białek serwatkowych, tj. 0,01-0,04 g/100ml. Jest to białko zbliżone strukturalnie do albuminy obecnej w surowicy krwi człowieka.

Postępowanie u dzieci z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego

Postępowanie dietetyczne u niemowląt z podejrzeniem ABMK zależy od tego czy niemowlę karmione jest piersią, czy mieszankami mlecznymi. Dieta diagnostyczna, zarówno u matki w czasie laktacji jak i u dziecka, powinna być monitorowana dziennikiem dietetycznym w celu kontroli ścisłego jej przestrzegania.

Niemowlę karmione piersią

Postępowanie dietetyczne u niemowląt z podejrzeniem ABMK i karmionych piersią przedstawiono na rycinie 1 (ryc. 1) [3]. Matce zaleca się diagnostycznie restrykcyjną dietę bezmleczną przez okres od 2 tygodni do 6 tygodni [1-4,12]. Jednocześnie z diety matki można wyeliminować białko jaja kurzego, które jest drugim z kolei najczęstszym alergenem pokarmowym u dzieci najmłodszych [3]. Nie ma natomiast konieczności eliminowania żółtka jaja, które zawiera śladowe stężenie owomukoidu (*Gal d1*), głównego termostabilnego alergenu białka jaja.

W przypadku, gdy pomimo restrykcyjnej diety bezmlecznej matki, objawy nadal się utrzymują, to z dużym prawdopodobieństwem można wyeliminować nadwrażliwość na mleko i białko jaja kurzego. Matka ponownie, stopniowo wprowadza do swojej diety te produkty. Następnie eliminuje dwa kolejne najczęstsze potencjalne alergeny pokarmowe np. pszenicę i soję. Nie zaleca się matce stosowania diety restrykcyjnej z jednoczesnym eliminowaniem wielu pokarmów, szczególnie warzyw i owoców [1-3]. Przy podejrzeniu ciężkiej postaci klinicznej alergii na mleko, poza zaleceniem restrykcyjnej diety u matki należy bezzwłocznie skierować dziecko do poradni specjalistycznej.

Niemowlę karmione mieszankami mlecznymi

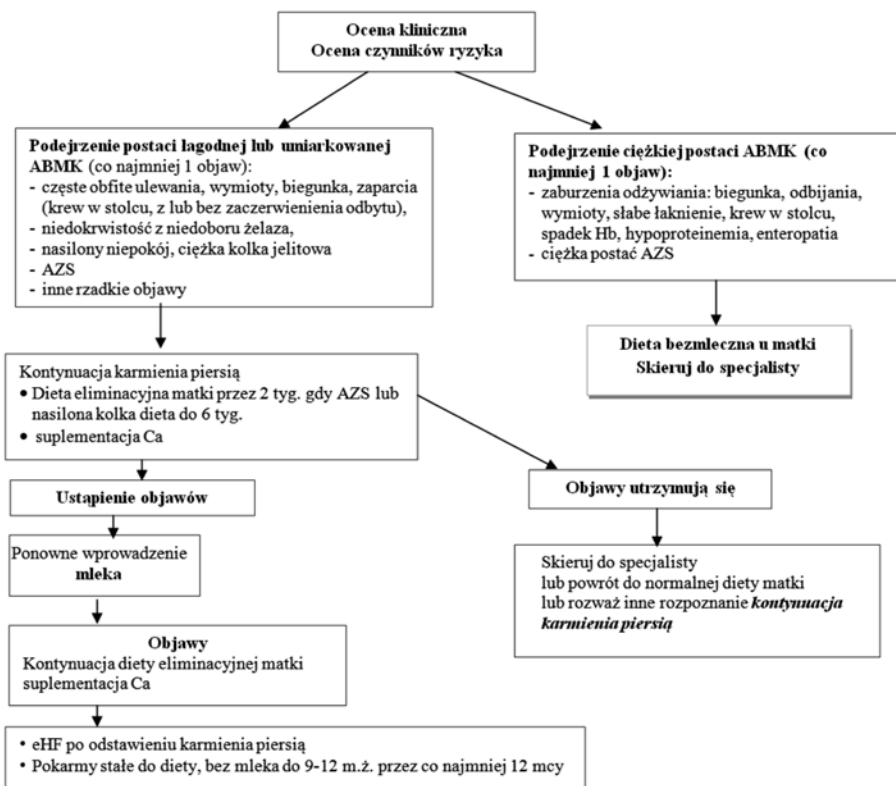
Postępowanie dietetyczne u niemowląt z podejrzeniem ABMK, które nie są karmione mlekiem matki przedstawiono na rycinie 2 (ryc. 2) [3]. Diagnostycznie wprowadza się u nich mieszankę mleczną o wysokim stopniu hydrolizy. Czas stosowania diagnostycznej diety eliminacyjnej zależy przede wszystkim od stopnia nasilenia objawów klinicznych. Minimalny okres to 2 tygodnie i nie powinien przekraczać 6 tygodni. W przypadku wątpliwości dziecko powinno być skierowane do poradni specjalistycznej.

Po uzyskaniu poprawy klinicznej ponownie, metodą frakcjonowaną, wprowadzamy do diety pod ścisłym nadzorem lekarskim mieszankę mleczną. Ilość mieszanki mlecznej od której rozpoczynamy prowokację ustalana jest indywidualnie m.in. w zależności od wieku dziecka oraz stopnia nasilenia objawów w momencie włączenia diety diagnostycznej. Czas obserwacji dziecka po prowokacji powinien wynosić co najmniej 72 godzin, celem wyeliminowania reakcji opóźnionej [15]. Szczególną ostrożność należy zachować przy podejrzeniu ciężkiej klinicznej postaci ABMK, gdyż u takich dzieci po całkowitym wyeliminowaniu mleka z diety ponowne wprowadzenie nawet minimalnej ilości mleka może wywołać ciężką reakcję alergiczną. Prowokacja taka powinna być przeprowadzona w warunkach szpitalnych.

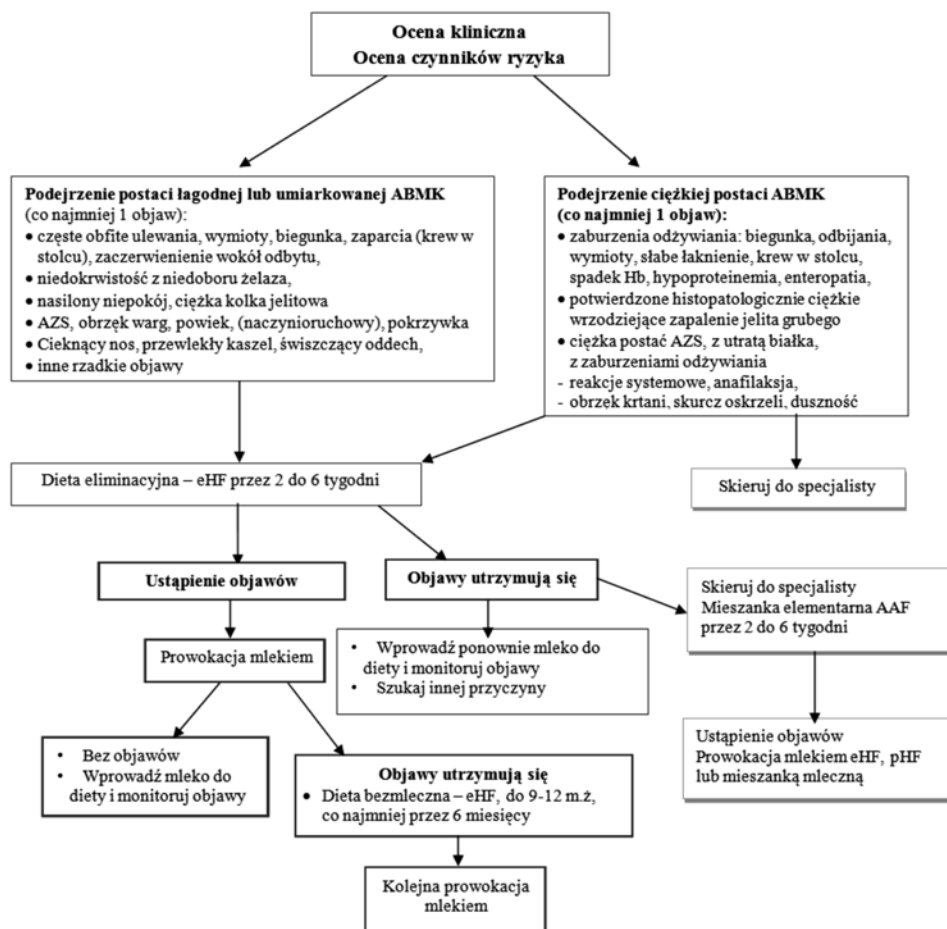
Jeśli, pomimo restrykcyjnej diety bezmlecznej objawy kliniczne nadal się utrzymują, to należy szukać innej przyczyny odpowiedzialnej za występowanie objawów. Przy uzasadnionym podejrzeniu ciężkiej postaci klinicznej ABMK [3], pediatra powinien niezwłocznie wprowadzić diagnostycznie mieszankę elementarną (AAF). Równocześnie dziecko takie powinno być skierowane do poradni specjalistycznej celem dalszej diagnostyki.

Postępowanie u dzieci z potwierdzoną alergią na mleko

Po potwierdzeniu rozpoznania ABMK wprowadzamy restrykcyjną dietę bezmleczną. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy w toku procesu diagnostycznego, w czasie prowokacji, wykazano brak reakcji na pewną ilość mleka lub na mleko poddane obróbce termicznej tzn. w produktach piekarniczych. Wówczas, ta ilość mleka powinna być nadal dziecku podawana [1,14,16], istnieje bowiem duża szansa, że przewlekłe stymulowanie układu odpornościowego minimalną ilością alergenu drogą pokarmową wpłynie na przyspieszenie rozwoju tolerancji [17,18]. Całkowite odstawienie



Ryc. 1. Postępowanie przy podejrzeniu ABMK u niemowląt karmionych piersią (mod. wg [3]).



Ryc. 2. Postępowanie przy podejrzeniu ABMK u niemowląt karmionych mieszankami mlecznymi (mod. wg [3]).

mleka u takich dzieci naraża je na ostrą reakcję alergiczną po przypadkowym spożyciu nawet minimalnych ilości mleka, czasem już kilka dni od wprowadzenia bardzo restrykcyjnej diety bezmlecznej [10,19].

Jednocześnie należy nadmienić, że u dzieci z ABMK wyjątkowo należy wyeliminować z diety wołowinę, ponieważ tylko ok. 10% dzieci uczulonych na białka mleka krowiego reaguje na albuminę wołową (BSA), a ok. 50% uczulonych na BSA reaguje równocześnie na inne białka mleka krowiego. Oznacza to, że wołowina powinna być eliminowana z diety tylko w przypadku ciężkiej klinicznej postaci ABMK. Jednakże, nawet i wtedy u niektórych dzieci można wołowinę podawać po poddaniu jej działaniu temperatury przekraczającej 180°C przez 30 minut lub 220°C przez 10 minut. Działanie alergogenne BSA jest wówczas praktycznie wyeliminowane. Samo gotowanie wołowiny takiego wpływu nie ma. Wręcz przeciwnie, pod wpływem gotowania może dojść do agregacji białek w większe cząsteczki, których epitopy mogą mieć zdolność wiązania się z IgE. To może być z kolei przyczyną nieprzewidzianych reakcji [18,20,21].

W ciężkiej postaci klinicznej ABMK należy zwrócić szczególną uwagę na mleko ukryte w produktach przetworzonych, gdyż dziecko może reagować nawet na mikrogramy białek mleka krowiego, mimo obróbki termicznej (tab. I) [22-27].

Postępowanie dietetyczne u dzieci z potwierdzoną ABMK przedstawiono na rycinie 3 (ryc. 3) [1]. W mleku kobiecym nie występują BLG, ale u 50-90% karmiących matek można je wykryć po kilku godzinach od spożycia mleka krowiego (tab. II). Stężenie BLG po wypiciu ok. 500ml mleka jest bardzo niskie, zbliżone do poziomu jaki jest obecny w wysokich hydrolizatach kazeiny i nie ma wpływu na nasilenie objawów u większości niemowląt z ABMK [28,29]. Dlatego matki powinny być zachęcane do kontynuowania karmienia piersią bez ograniczeń dietetycznych, z wyjątkiem niemowląt u których objawy nasilają się po spożyciu mleka matki. W takim przypadku matka stosuje restrykcyjną dietę minimum do 4. miesiąca życia dziecka. Jeśli przestrzegana jest dieta bezmleczna, a objawy kliniczne nadal się utrzymują, to w takiej sytuacji należy zaprzestać karmienia piersią na okres 7 do 14 dni. W tym czasie niemowlę powinno

Tabela I. Białka mleka krowiego „ukryte” w produktach

Produkt	
Masło klarowane	Laktoza
Podpuszczka kazeiny	Laktuloza
Serwatka	Laktoferyna
Produkty wędliniarskie (kazeina wykorzystywana jako emulgator tłuszczu)	Diacetyl - produkt przemiany laktozy i kwasu cytrynowego
Margaryny	Recaldent (szkliwo w płynie) – produkt otrzymany z kazeiny
Nugat	Kwas mlekowy
Czekolada	Produkty probiotyczne
Kremy	Śladowe ilości kazeiny: kreda, rękawiczki lateksowe, zasyпки dermatologiczne
Cukierki kandyzowane	
Produkty piekarnicze	
Chipsy ziemniaczane	

Tabela II. Zawartość BLG w mieszankach mlecznych

Produkt	BLG mikrog/l
Mleko krowie [57]	4 000 000
Mieszanka mleczna Nan1 [59]	1 320 000
Mleko kobiece [28]	0,9-150
Hydrolizaty kazeiny Nutramigen [58]	1,1
Hydrolizaty serwatkowe:	
Profylac [57]	8,9
Alfare [57]	14,5
Nutramigen	0,91
Nan HA [58]	48 180
Good-Star [58]	12 400

otrzymać mieszankę AAF. Przed ewentualnym powrotem do karmienia piersią matka, co najmniej 72 godziny wcześniej wprowadza u siebie dietę bezmleczną [1,3,30].

W ciężkiej postaci klinicznej ABMK, niezależnie od tego czy dziecko karmione jest mlekiem matki czy mieszankami mlecznymi, należy podać od razu mieszankę elementarną. Szczególnie dotyczy to dzieci z objawami ze strony układu oddechowego po spożyciu mleka [1,3]. Warto podkreślić, że również kolka jelitowa trwająca dłużej niż 3 godziny w ciągu dnia, występująca częściej niż 3 razy w tygodniu przez okres, co najmniej przez 3 tygodnie, może być jedynym objawem wskazującym na ciężką postać kliniczną ABMK i jest wskazaniem do karmienia dziecka mieszanką AAF [3].

W przypadku utrzymywania się objawów uczulenia, pomimo restrykcyjnej diety bezmlecznej, zanim zadecydujemy o wyeliminowaniu kolejnego potencjalnego alergenu z diety, należy pamiętać, że do ekspozycji na alergen pokarmowy dochodzi nie tylko drogą pokarmową, ale również powietrzno-pochodną lub kontaktową. Wykazano, że w normalnie funkcjonującym gospodarstwie domowym stężenie BLG w kurzu domowym jest takie samo, a czasami wyższe niż w mleku kobiecym (<16-71 ng BLG na gram kurzu) [31].

Mieszanki eliminacyjne

Mieszanki eliminacyjne wprowadzamy do diety dziecka w ramach diagnostyki bądź leczenia w zależności od lokalizacji narządowej oraz stopnia nasilenia objawów. W tabeli III uwzględniono stanowiska różnych towarzystw naukowych dotyczące doboru mieszanek mlecznych [15] (tab. III). Do dyspozycji mamy następujące mieszanki:

Hydrolizaty białek mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy (eHF). Są to mieszanki zawierające oligopeptydy o masie cząsteczkowej poniżej 3000 Da, które toleruje ok. 90% dzieci uczulonych na mleko. Wśród nich wyróżnia się mieszanki:

- 1. kazeinowe, bezlaktozowe (Nutramigen)

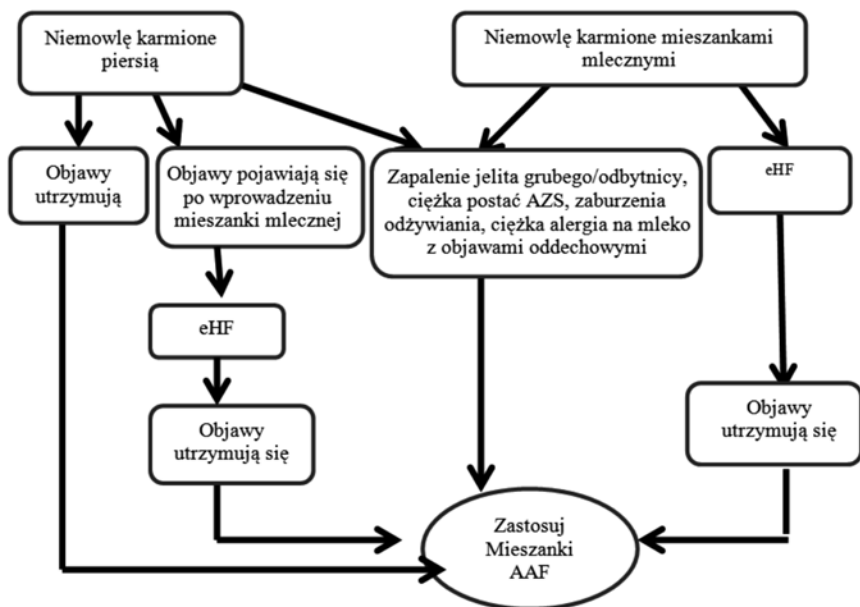
- 2. serwatkowe:

- Babilon Pepti 1 DHA, Babilon Pepti 2 DHA – 2,9 g% laktozy;
- Babilon Pepti MCT – poniżej 0,06 g% laktozy;
- Infatrini Peptisorb – 0,1 g% laktozy. Jest to mieszanka peptydów krótkołańcuchowych oraz wolnych aminokwasów o szczególnym przeznaczeniu dla niemowląt poniżej 18. miesiąca życia z zaburzeniami wzrastania, o wadze poniżej 9kg.

Mieszanki elementarne (AAF) zawierające aminokwasy syntetyczne, bez peptydów, nie pochodzące z syntezy białek mleka krowiego. Ze względu na bardzo wysoki koszt, są one przeznaczone do leczenia niemowląt i dzieci w następujących sytuacjach:

1. ciężka postać kliniczna alergii na mleko [12,15],
2. alergia na wiele pokarmów,
3. eozynofilowe zapalenie przełyku,
4. enteropatia i FPIES,
5. zaburzenia wzrastania,
6. reakcja na eHF,
7. odmowa przyjmowania eHF, ze względu na walory smakowe,
8. objawy nadwrażliwości alergicznej u niemowląt karmionych piersią, pomimo restrykcyjnej diety bezmlecznej u matki.

Mieszanki sojowe (SF). Mogą być stosowane u niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, z IgE zależną alergią na mleko krowie, szczególnie wtedy, gdy nie tolerują one wysokich hydrolizatów kazeiny lub serwatki [1,32]. Cena tych mieszanek jest stosunkowo niska. Warto jednak zwrócić uwagę, że uczulenie na soję stwierdza się nawet u 10% dzieci uczulonych na mleko. Ponadto soja zawiera fityniany. Upośledzają one wchłanianie wapnia i cynku oraz wiążą się z białkami w większe cząsteczki, przez co zmniejszają ich biodostępność. Mieszanki dla niemowląt są ich pozbawione, ale za-



Ryc. 3. Postępowanie dietetyczne w ABMK (mod. wg [1])

warte są one w produktach sojowych [1,33].

Hydrolizaty białek mleka krowiego o niskim stopniu hydrolizy (pHF), zawierające białka o masie cząsteczkowej powyżej 5000 Da, o obniżonej zawartości laktozy. Są zalecane w profilaktyce alergii pokarmowej u dzieci wysokiego ryzyka rozwoju alergii, wówczas gdy karmienie piersią jest niemożliwe [34]. Nie mogą być one stosowane jako mieszanki lecznicze lub diagnostyczne. Czasami po zakończeniu diety diagnostycznej lub leczniczej ponowne wprowadzanie mieszanek mlecznych można poprzedzić podaniem mieszanki pHF, szczególnie wtedy, gdy w wywiadzie dominowały objawy z przewodu pokarmowego lub gdy rodzice bronią się przed wprowadzeniem mleka krowiego.

Mleka innych ssaków w tym: kozie, owcze, kobyłe, ośle, wielbłądzie. Są całkowicie nieprzydatne dla niemowląt, gdyż mają inną osmolarność niż mieszanki z mleka krowiego, inny skład białek, tłuszczów, witamin i minerałów. Podawanie ich może prowadzić do niedoboru: kwasu foliowego, witaminy B6, B12, C oraz D3. Próby podania mleka wymienionych ssaków można podjąć po 2. roku życia, gdy objawy ABMK nadal się utrzymują. Przed ich podaniem należy przeprowadzić próbę prowokacji ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej z mlekiem krowim [3]. W Polsce najbardziej popularne jest mleko kozie. Ma ono aż 92% wspólnych epitopów z białkami mleka krowiego. α -kazeina (jedna z 4 frakcji kazeiny) mleka krowiego ma aż 85% identycznych aminokwasów z kazeiną mleka koziego, podobnie jak i owczego. Natomiast frakcje serwatkowe są inne niż w mleku krowim. Dlatego ok. 26% dzieci uczulonych na mleko krowie może tolerować mleko kozie, z wyjątkiem uczulonych na kazeinę [35-37]. Najbezpieczniejsze wydają się mleka kobyłe lub ośle, które mają zaledwie 5% wspólnych epitopów z białkami mleka krowiego [1].

Mieszanki mleczne alternatywne, pochodzenia roślinnego: mleko ryżowe, kokosowe, konopne. Szczególną uwagę zwraca się na mleko ryżowe i napoje ryżowe, które zawierają graniczne wartości arsenu. Ma on wpływ na uszkodzenie DNA i wiąże się z ryzykiem wzrostu częstości występowania nowotworów. Dlatego wg *UK Standard Agency* mleka ryżowego nie należy podawać dzieciom przed ukończeniem 5 r.ż. [38]. W jednym badaniu wykazano wszakże bezpieczeństwo wysokich hydrolizatów mleka ryżowego, ale czas obserwacji tych dzieci trwał zaledwie 6 miesięcy. Dlatego nie rekomenduje się tych mieszanek w leczeniu alergii na mleko [39].

Bezpieczeństwo diety restrykcyjnej

Każda dieta eliminacyjna, zarówno matki w czasie laktacji jak i u dziecka, musi być przede wszystkim bezpieczna i zapewniać odpowiednie pokrycie w białko, tłuszcze, witaminy i minerały. Aby odpowiednio wcześniej u dziecka rozpoznać potencjalne niedobory żywnościowe oraz okresowo oceniać rozwój tolerancji, zawsze należy opracować plan wizyt kontrolnych. W czasie wizyt należy również edukować rodziców i opiekunów dziecka, aby zminimalizować ryzyko przypadkowego spożycia mleka.

Wyeliminowanie produktów mlecznych oznacza usu-

nięcie istotnych źródeł witamin i minerałów, z wapniem włącznie (tab. IV), co może być przyczyną zaburzeń odżywiania [40]. Najbardziej narażone na zaburzenia odżywiania są dzieci do 3. roku życia. W tym wieku rozwój dziecka jest najbardziej intensywny, stąd też zapotrzebowanie na różne składniki pokarmowe jest dużo większe niż u osoby dorosłej [41]. Na problem zaburzeń odżywiania u dzieci z alergią na pokarmy zwraca się uwagę dopiero od kilku lat. Wyniki unikalnych badań z 2010 roku przeprowadzonych w grupie aż 9500 dzieci poniżej 24. miesiąca życia z alergią na pokarmy wykazały zaburzenia odżywiania u co 5. dziecka. Najbardziej zaskakujące było spowolnienie wzrostu, u co 4. dziecka przed 6. miesiącem życia. Niedobór masy ciała obserwowano natomiast dopiero po 12. miesiącu życia [7]. Podobne wnioski wypływają z pracy opublikowanej w 2014 roku [42]. Oceniano w niej wagę i wzrost u 9938 dzieci (średnia wieku 68 miesięcy), wśród nich u 439 (4,4%) stwierdzono alergią na pokarmy. Dzieci uczulone na pokarmy były niższe niż od dzieci bez alergii. Dodatkowo dzieci uczulone na mleko miały również niższą wagę. Zaburzenia wzrostu mogą być nieodwracalne co sugerują wnioski wypływające z badania grupy 30 pacjentów w wieku 19,5 lat (± 1 rok) z IgE-zależną alergią na mleko, którzy stosowali od wieku niemowlęcego dietę bezmleczną. Ostateczny wzrost młodych dorosłych był znacznie niższy niż w grupie 19 zdrowych osób (wiek $21,3 \pm 3,6$ lat) ($p < 0,05$) [43].

Warto także podkreślić, że u niemowląt z ABMK po ukończeniu 16. tygodnia życia, a przed skończeniem 26. tygodnia czyli w najbardziej korzystnym przedziale czasowym dla indukowania tolerancji na potencjalne alergeny, należy do diety wprowadzać pokarmy stałe, co również zmniejszy ryzyko wystąpienia zaburzeń odżywiania. Gdy w tym okresie nie uda się wprowadzić pokarmów stałych do diety, to kolejną próbę ich wprowadzania można podjąć dopiero po 40. tygodniu życia [1,16,30].

W tabeli V zawarto poziom białka, wapnia, kwasów DHA, laktozy i witaminy D3 w leczniczych mieszankach mlecznych. Z analizy tej wynika, że dostępne mieszanki lecznicze, zapewniają pokrycie białkowe (do 12. miesiąca życia – 1,3 g/kg; u dzieci starszych – 1,0 g/kg) oraz w wapń pod warunkiem, że dziecko pije zalecaną dla wieku objętość mleka (minimum 500 ml). Poziom wapnia w hydrolizatach kazeiny jest wyższy niż w mieszankach laktozowych. Oznacza to, że rutynowo nie należy zalecać suplementacji wapniem dzieciom karmionych tymi mieszankami [44]. Do 3. roku życia zalecana dawka wynosi 500 mg/dobę, a u dzieci starszych 100 mg/dobę. Dawka jednorazowa wapnia nie powinna przekraczać 500 mg. Suplementację wapniem powinno się zawsze łączyć z podawaniem witaminy D. Przy niedoborze witaminy D wchłanianie wapnia z pożywienia obniża się z 30-40% na 10-15% [45]¹.

Mieszanki te nie zapewniają jednak pokrycia w witaminę D oraz kwasy DHA. Zgodnie z zaleceniami pediatrycznymi z 2013 roku [46] dzieci powinny otrzymywać całorocznie witaminę D: do 6. miesiąca życia 400 IU, do 12. miesiąca życia 600 IU, natomiast dzieci starsze od września do kwietnia 600-1000 IU. Dzieciom do 2. roku życia należy poda-

¹ Węglan wapnia zawiera 40% wapnia elementarnego, a cytrynian wapnia tylko 21%.

Tabela III. Rekomendacje dotyczące wyboru mieszanki eliminacyjnej 1. rzutu w ABMK [15]

Objawy kliniczne	DRACMA	ESPGHAN	USA/ AAP	Australia
Anafilaksja	AAF	eHF		AAF
Ostra pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF/AAF	Bez rekomendacji	eHF < 6.m.ż. SF > 6.m.ż.
AZS	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF		eHF < 6.m.ż. SF > 6.m.ż.
Natychmiastowa reakcja alergiczna przewodu pokarmowego	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF		eHF > gdy zaburzenia wzrostu
Alergiczne zapalenie przełyku	AAF	AAF, inne zap. eozynofilowe jelit		AAF
Choroba refleksowa przełyku	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF	Bez rekomendacji	
Enteropatia wywołana białkami mleka krowiego	eHF	AAF (ciężka enteropatia powikłana zaburzeniami wzrostu oraz hypoproteinemią)	eHF/AAF	eHF < 6.m.ż. SF > 6.m.ż. eHF > gdy zaburzenia wzrostu
FPIES	eHF	AAF	eHF/AAF	
Zapalenie żołądka i jelit/ jelita grubego/odbytnicy	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF		Zap. żołądka i jelit: eHF < 6.m.ż. SF > 6.m.ż. eHF > gdy zaburzenia wzrostu Zap. odbytnicy: eHF
Ciężka kolka jelitowa	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF	Mieszanki hypoalergiczne	eHF < 6.m.ż. SF > 6.m.ż. eHF > gdy zaburzenia wzrostu
Zaparcia/biegunka	eHF	Brak rekomendacji, ale raczej eHF		
Zespół Heiners`a	AAF	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
Zaburzenia wzrostu		AAF (szczególnie gdy zap. jelit z anemią i hypoproteinemią)		W zależności od innych objawów – raczej EHF
Niemowlęta karmione piersią – nie reagujące na dietę eliminacyjną matki	Brak rekomendacji	AAF	eHF/AAF „mieszanki alternatywne”	
Alergia na wiele pokarmów		eHF/AAF		Brak rekomendacji
Ciężkie atopowe zapalenie skóry		AAF (szczególnie gdy są zaburzenia wzrostu, hypoproteinemia, niedokrwistość)	Brak rekomendacji	

Tabela IV. Witaminy i mikroelementy mleka

Witaminy i mikroelementy	Główna funkcja w organizmie
Witamina A	Adaptacja wzroku do światła i ciemności
Witamina D	Przyswajanie wapnia i fosforu
Ryboflawina (B2)	Metabolizm białka i energii
Cyjanokobalamina (B12)	Rozwój komórek krwi
Kwas pantotenowy	Metabolizm białka i energii
Wapń	Rozwój kości i zębów
Fosfor	Rozwój kości i zębów

Tabela V. Mieszanki mlekozastępcze stosowane u dzieci z ABMK

Mieszanka mlekozastępcza	Wartość energetyczna gotowego produktu kJ/kcal	Białko g/100ml gotowego produktu	Laktoza g/100ml gotowego produktu	Kwasy DHA mg/100ml gotowego produktu	Calcium mg/100ml gotowego produktu	Vit D μ g/100ml gotowego produktu	
Hydrolyzaty serwatki	Bebilon Pepti 1 DHA	280/67	1,6	2,9	11,0	47,0	1,3
	Bebilon Pepti 2 DHA	285/68	1,6	2,9	9,0	63,0	1,4
	Bebilon Pepti RTF (od urodzenia)	280/67	1,6	2,9	10,1	42,0	1,3
	Bebilon Pepti MCT	275/66	1,8	< 0,06	6,7	50,0	1,3
	Infatrini Peptisorb	420/100	2,6	0,1	15,7	80	1,7
Hydrolyzaty kazeiny	Nutramigen LGG 1	280/68	1,9	--	11,6	77,0	1,0
	Nutramigen LGG 2	280/68	1,7	--	11,5	88,0	1,05
Mieszanki aminokwasów	Neocate LCP	279/67	1,8	--	11,3	65,6	1,2
	NEOCATE Advance	420/100	2,5	--	--	50,0	0,81
	Nutramigen Puramino (dawniej Nutramigen AA)	290/68	1,89	--	11,5	64,0	0,85
Bebilon sojowy 2	285/68	1,7	--	--	66,0	1,4	
Isomil 2	289/69	2,12	--	--	95,0	0,8	
Humana SL	301/72	1,7	--	--	75,0	1,4	

Przelicznik witaminy D3: 100 jm = 100 I.U. = 2,5 μ g

wać kwasy DHA w dawce minimum 100 mg [47]. Również matka w czasie stosowania diety bezmlecznej, nawet diagnostycznej, powinna zawsze otrzymywać suplementację wapnia w dawce 1000 mg [1-3], 500 mg kwasów DHA oraz 800j witaminy D [48].

U dzieci z ABMK, bez klinicznych objawów nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, wyeliminowanie laktozy z diety rzadko jest konieczne, gdyż w rąbku szczoteczkowym błony śluzowej jelit prawie nigdy nie dochodzi do całkowitego zahamowania wytwarzania laktazy [48]. Laktoza działa korzystnie nie tylko na florę bakteryjną jelit, ale równie wspomaga wchłanianie wapnia. Wchłanianie wapnia przyjmowanego z posiłkiem wynosi zaledwie 30% [49]. Najlepiej wchłaniany jest wapń z mleka matki, nieco gorzej z mieszanek mlecznych dla niemowląt, a najslabiej z mleka krowiego (66% vs. 40% vs. 24%). Mieszanki bezlaktozowe zmniejszają wchłanianie wapnia o ok. 25% [40].

Czasowe wyeliminowanie laktozy jest uzasadnione u niemowląt z enteropatią, gdyż w przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej jelit dochodzi do zaburzeń aktywności laktazy. Podanie w takiej sytuacji mieszanki nawet z niewielką ilością laktozy może nasilać objawy z przewodu pokarmowego, co mylnie jest interpretowane jako objaw nadwrażliwości alergicznej na hydrolizat serwatkowy [15,30].

Jak długo stosować dietę bezmleczną?

Po zdiagnozowaniu ABMK dieta bezmleczna powinna być stosowana minimum przez okres 6 miesięcy lub do 9-12 miesiąca życia [1-3]. Przed ponownym wprowadzeniem mleka należy przeprowadzić prowokację, aby ocenić czy okres stosowania diety restrykcyjnej był wystarczająco długi. Jeśli test prowokacyjny jest ujemny, wycofuje się stopniowo mieszanki eHF [1,3]. U dzieci przed 1. rokiem życia prowokację wykonuje się co 6 miesięcy, u dzieci starszych co 6-12 miesięcy [15]. Należy ją prowadzić pod ścisłym nadzorem lekarskim, czasami w warunkach szpitalnych, szczególnie u dzieci z alergią IgE-zależną lub z zespołem FPIES.

Zdecydowana większość (80-85%) dzieci z ABMK, rozwija tolerancję na mleko przed ukończeniem 5. roku życia. Dzieci z nie-IgE-zależną ABMK szybciej rozwijają tolerancję niż z alergią IgE-zależną. Szansa na rozwój tolerancji na mleko jest mniejsza u dzieci [1,3,6,9,11,18,30,51,52]:

- z wysokim poziomem sIgE wobec kazeiny,
- reagujących na mleko poddane obróbce termicznej,
- uczulonych na inne pokarmy, przede wszystkim na jajo,
- ze współistnieniem astmy i alergicznego nieżytu nosa.

Ponowne wprowadzanie mleka do diety należy rozpocząć od mleka poddanego obróbce termicznej, czyli temperaturze 180°C przez 30 minut (w produktach piekarniczych tzw. mleko „pieczone”). Wykazano bowiem, że ponad 70% dzieci z ABMK mleko „pieczone” toleruje. Dzieci, które reagowały na mleko „pieczone” miały wysoki poziom sIgE wobec kazeiny i/lub większą średnicę bąbla w teście skórny z mlekiem natywnym [17]. Dlatego u takich dzieci należy przed podaniem mleka „pieczonego” zawsze wykonać prowokację. Podawanie mleka „pieczonego”

przyspiesza dalszy rozwój tolerancji [53]. Czas podawania mleka „pieczonego” nie jest ściśle określony. Po uzyskaniu tolerancji mleka „pieczonego”, kolejne produkty mleczne wprowadzamy również po prowokacji pod ścisłym nadzorem lekarskim. W warunkach domowych wprowadzanie mleka jest możliwe jedynie u dzieci z [15,17]:

- łagodnym nasileniem objawów (tylko z objawami skórnymi),
- bez reakcji na mleko w przeciągu 6. miesięcy,
- u dzieci z alergią IgE-zależną, gdy jest spadek poziomu sIgE lub zmniejszenie bąbla w odczynie skórnym.

Przy ponownym wprowadzeniu mleka do diety można kierować się również parametrami immunologicznymi. Wykazano bowiem, że bąbel poniżej 5 mm w teście skórnym daje ponad 80% prawdopodobieństwo, że dziecko rozwinię tolerancję na mleko w 4. roku życia. Bąbel większy niż 5 mm daje natomiast ponad 70% prawdopodobieństwo, że objawy alergii na mleko będą się utrzymywać [54]. Spadek poziomu sIgE o 99% po 12 miesiącach daje 94% prawdopodobieństwo rozwoju tolerancji, spadek miana o 50% tylko 30%, a spadek o 70% daje 45% prawdopodobieństwo [55]. Opierając się na wynikach tych badań, można znacznie zmniejszyć liczbę prowokacji koniecznych przed ponownym wprowadzeniem mleka do diety.

U dzieci, które nie rozwinię samoistnej tolerancji na mleko podejmowane są próby odczulania mlekiem metodą doustną (SOTI). Pomimo zachęcających wyników, nie ma obecnie wytycznych odnośnie do zastosowania tej metody leczenia w standardowym postępowaniu. Istniejące wątpliwości sprowadzają się głównie do następujących kwestii [17,18,55]:

- czy uzyskana tolerowana dawka progowa alergenu jest efektem SOTI, czy jest to efekt samoistnej tolerancji?,
- czy SOTI daje efekt trwały czy przejściowy, tzn. czy konieczne jest stałe podawanie dawki podtrzymującej alergenu, aby podtrzymywać tolerancję?,
- w jaki sposób ustalać optymalną dawkę początkową, a w jaki podtrzymującą?,
- jak długo prowadzić SOTI?,
- czy SOTI stosować tylko w nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej?.

Podsumowanie

Powyższe zalecenia dietetyczne zostały opracowane na podstawie licznych prac, które najczęściej nie spełniają kryteriów EBM. W stosunkowo niewielu badaniach prowokacje pokarmowe u najmłodszych dzieci do 3. roku życia prowadzone były metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. Na tego typu badania rzadko uzyskuje się zgodę zarówno rodziców dzieci jak i komisji bioetycznych, stąd też wytyczne te nie mają mocy dowodów klasy A wg EBM. Dlatego też decyzję o interwencji dietetycznej należy podejmować ze szczególną rozważą u każdego dziecka indywidualnie, aby nie doprowadzić do jakościowych zaburzeń odżywiania.

Piśmiennictwo

1. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H i wsp. 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.
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S i wsp. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.
3. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-8.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW i wsp. NIAID-Sponsored Expert Panel Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-58.
5. Elizur A, Cohen M, Goldberg MG i wsp. Mislabelled Cow's Milk Allergy in Infants. A Prospective Cohort Study. *Arch Dis Child* 2013; 98: 408-12.
6. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1127-34.
7. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN i wsp. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatr* 2010; 1025: 1-7.
8. Ahrens B, Beyer K, Wahn U, Niggemann B. Differential diagnosis of food-induced symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 92-6.
9. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
10. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y i wsp. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61: 370-4.
11. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 869-75.
12. Koletzko S, Niggemann B, Arato A i wsp. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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: 221-9.
13. Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cytra E i wsp. Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2011; (suppl 2): s75-s115.
14. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH i wsp. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *JACI* 2008; 122: 342-7.
15. Luyt D, Ball H, Makwana N i wsp. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-72.
16. Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: Is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 20: 415-22.
17. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 214-19.
18. Kim JS, Sicherer S. Should avoidance of foods be strict in prevention and treatment of food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 252-7.
19. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004; 59: 668-9.
20. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(suppl 3): 2-11.
21. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 293-300.
22. Moneret-Vautrin D. A, Morisset M, Cordebar V i wsp. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy* 2006; 61: 507-8.
23. Yman IM. Detection of inadequate labelling and contamination as causes of allergic reactions to food. *Acta Alimentaria* 2004; 33: 347-57.
24. Worm M, Timmermans F, Moneret-Vautrin A i wsp. Towards a European registry of severe allergic reactions: current status of national registries and future needs. *Allergy* 2010; 65: 671-80.
25. Bonadonna P, Senna G, Passalacqua G. Dermatological powder as hidden cause of occupational allergy due to casein: a case report. *Occup Environ Med* 2003; 60: 609-10.
26. Ylitalo L, Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K i wsp. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 177-80.
27. Larramendi CH, Marco FM, Llombart M i wsp. Allergenicity of casein containing chalk in milk allergic schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 335-9.
28. Host A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O. Bovine beta-lactoglobulin in human milk from atopic and nonatopic mothers. Relationship to maternal intake of homogenized and unhomogenized milk. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 383-7.
29. Sorva R, Mäkinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 787-92.
30. Fiocchi A, Annunziato F, Assa A i wsp. The management of paediatric allergy: not everybody's cup of tea – 10-11th February 2012. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: S1-S50.
31. Mäkinen-Kiljunen S, Mussalo-Rauhamaa H. Casein, an important house dust allergen. *Allergy* 2002; 57: 1084-5.
32. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW i wsp. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.
33. Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 49-58.
34. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G i wsp. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: Crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 594-8.
35. Rodriguez del Rio P, Sanchez-García S, Escudero C i wsp. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 128-32.
36. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E i wsp. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy* 2006; 61: 1358-65.
37. Food Standards Agency. Arsenic in rice research published. Available online at: <http://food.gov.uk/news/newsarchive/2009/may/arsenicinriceresearch> June 2011.
38. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B i wsp. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1209-16.
39. Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB i wsp. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 562-5.
40. Socha J, Stolarczyk A, Olek A i wsp. Standardy postępowania diagnostycznego w zakresie oceny sposobu żywienia i stanu odżywiania chorych w szpitalu. *Stand Med* 2001; 10: 175-8.
41. Mehta H, Ramesh M, Feuille E i wsp. Growth comparison in children with and without food allergies in 2 different demographic populations. *J Pediatr* 2014; 165: 842-8.

42. Sinai T, Amitzur-Levi R, Nachshon L i wsp. A Positive Association Has Been Reported Between Milk Consumption And Growth Parameters. Inadequate Nutrient Intake And Short Stature In Subjects With Diagnosed Milk Protein Allergy. *ESPEGHAN 2014 AHP-0004*.
43. Prescott SL, Smith P, Tang M i wsp. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 375-80.
44. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose free infant formulas. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 442-6.
45. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D i wsp. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2013; 10: 773-8.
46. Mojska H. Opinia naukowa Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), dotycząca zalecanego dziennego spożycia tłuszczu i kwasów tłuszczowych jako podstawa do tworzenia rekomendacji krajowych. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2012; 9: 195-200.
47. Vesa TH, Marteau Ph, Korpela R. Lactose Intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(2 Suppl): 165S-175S.
48. Cheng S, Lyytikäinen A, Kröger H i wsp. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1115-26.
49. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 286-96.
50. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 29-36.
51. Host A, Halken S, Jacobsen HP i wsp. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15): 23-8.
52. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH i wsp. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-31.
53. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K i wsp. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144: 218-22.
54. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S i wsp. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 387-91.
55. Scurlock AM, Burks AW, Jones SM. Oral immunotherapy for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 186-93.
56. Makinen-Kiljunen S, Sorva R. Bovine beta-lactoglobulin levels in hydrolysed protein formulas for infant feeding. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 287-91.
57. Rosendal A, Barkholt V. Detection of potentially allergenic material in 12 hydrolyzed milk formulas. *J Dairy Sci* 2000; 83: 2200-10.
58. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S i wsp. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007; 151: 352-8.