



Alergia pokarmowa u dzieci i młodzieży. Polskie stanowisko

Część II – Diagnostyka i leczenie

Food allergy in children and adolescents. Polish statement
Part II – Diagnostics and treatment

Maciej Kaczmarski, Jolanta Wasilewska, Elżbieta Jarocka-Cyrta, Beata Cudowska, Elżbieta Żur, Elżbieta Matuszewska, Anna Stańczyk-Przyłuska, Krzysztof Zeman, Barbara Kamer, Elżbieta Korotkiewicz-Kaczmarska, Grażyna Czaja-Bulsa, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Barbara Iwańczak, Franciszek Iwańczak, Barbara Kamińska, Maria Korzon, Elżbieta Maciorkowska, Anna Obuchowicz, Jerzy Socha, Jarosław Walkowiak, Krystyna Wąsowska-Królikowska, Halina Woś, Urszula Grzybowska-Chlebowczyk, Ewa Toporowska-Kowalska, Krzysztof Fyderek, Inga Adamska, Jarosław Kwiecień, Janina Jastrzębska-Piotrowska

Afilacje, streszczenia i słowa kluczowe zamieszczono w cz. I na stronie 9.

Rozpoznawanie alergii pokarmowej

Rozpoznawanie nadwrażliwości pokarmowej jest procesem złożonym, długofalowym i czasochłonnym, obejmującym: analizę atopowego lub alergicznego wywiadu osobniczego i rodzinnego, wnikliwą analizę objawów klinicznych oraz wykonanie właściwie zaplanowanych badań dodatkowych^{79–96}.

U podstaw trudności diagnostycznych w nadwrażliwości pokarmowej leżą: złożone mechanizmy patogenetyczne (immunologiczne, nieimmunologiczne, mieszane) odpowiedzialne za objawy chorobowe oraz biologiczne właściwości antygenów, które w wyniku trawienia w przewodzie pokarmowym mogą stać się źródłem nowych antygenów (neoantygenów). Z tych powodów dotąd nie wynaleziono prostego, taniego i czułego testu laboratoryjnego jednoznacznie identyfikującego główny czynnik przyczynowy reakcji alergicznej u pacjenta^{74, 76–78}.

Stosowane powszechnie metody i testy laboratoryjne służą głównie diagnozowaniu tych stanów nadwrażliwości pokarmowej, w które zaangażowane są mechanizmy patogenetyczne IgE-zależne, objawiające się klinicznie u ok. 50% chorych. Do diagnozowania innych mechanizmów patogenetycznych stanów nad-

wrażliwości pokarmowej stosuje się bardziej złożone, trudniejsze technicznie, czasochłonne techniki i metody, dostępne głównie w specjalistycznych ośrodkach klinicznych i laboratoriach naukowych^{8, 33, 42, 50, 66, 79–96}.

Pierwszym etapem postępowania diagnostycznego jest zebranie wywiadu, na podstawie którego ustala się początek i rodzaj dolegliwości, ich lokalizację narządową, ewolucję i dynamikę powiązaną z procesem wzrastania chorego dziecka. Uzupełnieniem wywiadu jest badanie przedmiotowe (fizykalne) dziecka, w którym uwzględnia się ocenę stanu ogólnego, odchylenia narządowe oraz obecność lub brak cech konstytucjonalnych alergii^{8, 28, 42, 50, 74, 84}.

Celem stosowania metod alergologiczno-immunologicznych w diagnostyce alergii pokarmowej jest potwierdzenie lub wykluczenie podłoża atopowego (IgE-zależnego) stwierdzanych objawów klinicznych. W tym zakresie można określić specyficzne przeciwciała w klasie IgE (sIgE) w surowicy. Wykonuje się testy skórne z użyciem alergenów pokarmowych (komercyjnych, natywnych) oraz alergenów powietrzno pochodnych^{8, 11, 18, 28, 42, 50, 60, 77, 84–88, 93, 96}.

Punktowe testy skórne (PTS) wykonane typowo z komercyjnymi ekstraktami antygenów są

TABELA 13. Stężenia specyficznych przeciwciał IgE; 95-procentowe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji klinicznej popokarmowej^{8,9,77}.

ALERGEN	STĘŻENIE S _{IGE} W SUROWICY [kIU/l]
mleko krowie (<2. r.ż.)	≥5,0
mleko krowie (>2. r.ż.)	≥15,0
jaja (<1. r.ż.)	≥10,9
jaja (>1. r.ż.)	≥13,2
orzechy arachidowe	≥14,0
orzechy	≥15,0

szybką, tanią metodą wykrywania przeciwciał IgE na powierzchni mastocytów skórnych. Wynik negatywny świadczy o braku udziału tych przeciwciał w IgE-zależnym mechanizmie patogenetycznym alergii indukowanej pokarmem u badanego pacjenta. Negatywna wartość predykcyjna tych testów wynosi 90%. Pozytywny wynik testu (średnica bąbla > 3 mm, w stosunku do ujemnej próby kontrolnej) nie potwierdza jednoznacznie diagnozy alergii pokarmowej (30–40% wartość predykcyjna dodatnia); potwierdza natomiast uczulenie na badany alergen (pokarm). Pozytywny wynik testu nie jest bowiem równoznaczny z kliniczną reaktywnością organizmu, a wielkość średnicy bąbla nie koreluje z ciężkością przebiegu choroby⁵⁰. Wynik taki należy potwierdzić prowokacyjną próbą pokarmową^{50,66}. Często jednoznaczną diagnozę stawia się, odnosząc pozytywne wyniki testów do wywiadu i analizy objawów chorobowych. Badacze w różnych ośrodkach oceniali korelację pomiędzy wielkością bąbla a prawdopodobieństwem wystąpienia objawów klinicznych po spożyciu uczulającego pokarmu^{28,59,77,85,96}. Według badań Sporik i wsp. wartości średnicy bąbla kształtują się następująco: dla białka mleka krowiego > 8 mm, dla białka jaja kurzego > 7 mm, dla orzechów arachidowych > 8 mm⁸⁵. Komentarz do tych badań dotyczy zróżnicowania wielkości bąbla po użyciu alergenów komercyjnych, uwarunkowanej ich różnym źródłem i miejscem produkcji oraz nawykami żywieniowymi, miejscem zamieszkania i rasą badanej populacji. Testy skórne z użyciem alergenów komercyjnych oraz świeżych produktów (testy natywne) mogą być przyczyną niezwykle rzadko występującej podczas badania niepożądanego reakcji systemowej. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia zwiększa się, gdy używa się alergenów natywnych⁹².

Drugą metodą ustalania IgE-zależnego mechanizmu patogenetycznego w alergii pokarmowej jest oznaczanie specyficznych przeciwciał (sIgE) w surowicy skierowanych przeciwko określonym alergenom (pokarmom) – Immuno CAP system. Badanie to jest droższe w porównaniu z PTS^{74,77,84,86–88,92–96}.

Dodatni wynik sIgE, mieszczący się w przedziale wartości dla klasy 2, np. testu CAP (0,7 – 3,5 kUI) u badanej osoby, która nie ma objawów klinicznych, jest także dowodem jedynie uczulenia organizmu (*sensitization*)^{74,77,84,93}. Obowiązuje identyczne postępowanie jak w przypadku interpretacji testów skórnych, czyli wykonanie próby prowokacji pokarmem w celu ustalenia rozpoznania. Również w przypadku tego badania ustalono dodatnie wartości predykcyjne stężenia specyficznych IgE, dla których istnieje 95-procentowe prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjenta reakcji klinicznej po spożyciu określonego pokarmu (**Tabela 13**)^{77,86–88,96}.

Nową metodą wykrywania przeciwciał IgE alergenowo swoistych jest test ISAC (*Immuno-Solid Phase Allergen Chip*). Stanowi on połączenie najnowszych osiągnięć z zakresu badań nad strukturą alergenu oraz technologii biochip i oparty jest na wykorzystaniu alergenów o zdefiniowanej strukturze molekularnej (czystych alergenów – *pure allergens*). Pozwala to na określenie uczulenia na pojedyncze białka alergenowe zawarte w mieszaninie alergenowej (ekstrakcie alergenów) i precyzyjną identyfikację cząsteczki wywołującej reakcje alergiczne (*component resolved diagnosis* – CRD). Przewaga tej metody badawczej nad innymi, wykorzystywanymi dotychczas w diagnostyce alergii pokarmowej, nie jest udokumentowana. Nie ma również badań porównujących czułość i swoistość tej metody z testem prowokacji pokarmowej^{11,88}.

Wydaje się, że opisywana metoda znajdzie zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce alergii krzyżowej, gdzie istotne jest oznaczenie profilu uczulających alergenów reagujących krzyżowo. Dotychczas używane ekstrakty wykazują niestabilność alergenową oraz zawierają śladowe ilości określonych alergenów, co rzutuje na skuteczność diagnostyczną stosowanych metod. Wprowadzane współcześnie metody pozwolą bardziej dokładnie wykryć, na który z alergenów zawartych w spożywanym pokarmie jest uczulony pacjent, zważywszy, że każdy reaguje indywidualną odpowiedzią kliniczną na alergeny tego samego produktu pokarmowego^{88,94}.



TABELA 14. Rodzaje doustnych prób prowokacji pokarmowej⁹⁶.

RODZAJ PROWOKACJI	SPOSÓB PODAWANIA POKARMU	KOMENTARZ
otwarta	<ul style="list-style-type: none"> ■ pokarm w postaci naturalnej 	<ul style="list-style-type: none"> ■ zalecana u niemowląt ■ dodatni wynik w 50% potwierdzany wynikiem DBPCFC
pojedynczo ślepa, kontrolowana placebo (<i>single-blind, placebo controlled, food challenge</i> – SBPCFC)	<ul style="list-style-type: none"> ■ pokarm ukryty, zamaskowany wygląd, kolor, smak i zapach (w kapsułkach, w postaci płynnej lub stałej w innych pokarmach) ■ pacjent nie jest poinformowany o rodzaju podawanego pokarmu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ zwykle wystarczająca do celów klinicznych
podwójnie ślepa, kontrolowana placebo (<i>double blind placebo controlled food challenge</i> – DBPCFC)	<ul style="list-style-type: none"> ■ pokarm ukryty, zamaskowany wygląd, kolor, smak i zapach (jw.) ■ pacjent, pielęgniarka i lekarz nie znają testowanego pokarmu ■ pokarm i placebo są przygotowywane i kodowane przez osobę trzecią 	<ul style="list-style-type: none"> ■ „złoty standard” diagnostyczny ■ technika zalecana do celów badawczych, umożliwia porównywanie wyników z różnych ośrodków

Podsumowując – ujemny wynik tych badań u osoby chorującej jest podstawą do stwierdzenia, że występujące objawy chorobowe nie są wynikiem reakcji IgE-zależnej indukowanej szkodliwym pokarmem. Są one prawdopodobnie wynikiem wyzwolonych mechanizmów patogenetycznych niezależnych od przeciwciał IgE, a także być może innych współistniejących przyczyn choroby (tab. 10.)^{10,28,33,50,77,84}.

W wybranych stanach chorobowych (AZS, zmiany wypryskowe, refluks żołądkowo-przełykowy, eozynofilowe zapalenie przełyku, *enterocolitis* indukowane pokarmem), podejrzewając reakcję nadwrażliwości pokarmowej wywołaną przez komórkowy mechanizm patogenetyczny niezależny od IgE, wykorzystuje się w diagnostyce PTS^{11,89,90,92,95,96}. Za pomocą tego testu, który polega na nałożeniu okluzyjnym alergenu pokarmowego na skórę (optymalnie na 48 h), wykrywa się lub wyklucza późną reakcję komórkową, oceniając reakcję skóry (liczba grudek, brak rumienia) po 48 i 72 h od nałożenia alergenu. Płatkowe testy skórne w połączeniu z oznaczeniem stężenia swoistych przeciwciał IgE pozwalają na wykrycie większości uczuleń na alergeny

pokarmowe, zwłaszcza mleka i białka jaja. Słabością testu jest brak standaryzacji tej metody badawczej i rozbieżne zdania alergologów, które sprawiają, że wartość predykcyjna PTS jest przedmiotem dyskusji⁹⁴. Inne badania laboratoryjne potwierdzające lub wykluczające II, III i IV typ reakcji alergiczno-immunologicznej wg Gella-Coombsa, ze względu na pracochłonność i wysoki koszt, są wykonywane w wyskospecjalistycznych laboratoriach immunologiczno-alergologicznych^{4,11,18,33,42,66,75,84,89,90,92,95,96}. Według autorów dokumentu EAACI i WAO obecność specyficznych przeciwciał pokarmowych w klasie IgG (sIgG) stwierdzana w surowicy pacjenta nie ma znaczenia diagnostycznego w alergii pokarmowej, a jedynie wskazuje na wcześniejszą ekspozycję organizmu na dany alergen (pokarm)^{3,11}. Zwiększone stężenie sIgG4 ma wskazywać na dokonujący się proces nabywania tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu u pacjentów z alergią pokarmową IgE-zależną¹¹.

Metodą jednoznacznie rozstrzygającą o istnieniu nadwrażliwości pokarmowej lub jej braku, a także potwierdzającą wiarygodność opisanych wyżej

TABELA 15. Zalecenia po wykonaniu podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej kontrolowanej placebo^{80,83}.

ZALECENIA	WYNIK PROWOKACYJNEJ PRÓBY POKARMOWEJ	
zastosowanie diety eliminacyjnej	z alergenem – dodatni (+)	z placebo – ujemny (-)
powtórzenie próby prowokacyjnej	z alergenem – dodatni (+)	z placebo – dodatni (+)
brak wskazań do zastosowania diety eliminacyjnej	z alergenem – ujemny (-)	z placebo – ujemny (-)
brak wskazań do zastosowania diety eliminacyjnej	z alergenem – ujemny (-)	z placebo – dodatni (+)

TABELA 16. Interpretacja prowokacyjnej próby pokarmowej (otwartej i zaślepionej)⁸⁰.

OTWARTA PRÓBA PROWOKACJI		
wynik dodatni próby (+)	wynik dodatni próby (+)	wynik ujemny próby (-)
typ reakcji – natychmiastowy	typ reakcji – opóźniony i późny	bez diety
zalecenie diety eliminacyjnej	podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo	
	wynik dodatni próby (+)	wynik ujemny próby (-)
	zalecenie diety eliminacyjnej	bez diety

badań, jest wynik prowokacyjnej próby biologicznej z podejrzanym pokarmem (Tabela 14., 15.)^{74, 79–83, 96}.

Próba ta ma kluczowe znaczenie w wykazaniu związku pomiędzy spożytym pokarmem a objawami klinicznymi, które występują w wyniku określonego mechanizmu patogenetycznego reakcji alergicznej. Mechanizmy te w przybliżeniu określają czas wystąpienia objawów chorobowych, wpływający od momentu spożycia szkodliwego pokarmu (objawy natychmiastowe, opóźnione, późne)^{8, 50, 66, 77, 84}. Próbę tę, w zależności od wieku pacjenta, wykonuje się w dwojaki sposób: jako otwartą próbę prowokacyjną (do 3. r.ż.) oraz jako zaślepioną (pojedynczo lub podwójnie) prowokacyjną próbę pokarmową z użyciem placebo (*single blind placebo controlled food challenge* – SBPCFC; *double blind placebo controlled food challenge* – DBPCFC). Pacjent otrzymujący leki antyalergiczne lub antyhistaminowe powinien je odstawić na co najmniej 72 h (lub dłużej w zależności od rodzaju leku) przed wykonaniem prowokacyjnej próby pokarmowej. Próba prowokacyjna zaślepiona polega na podawaniu choremu pokarmu podejrzanego o szkodliwe działanie, testowanego w formie

zamaskowanej, naprzemiennie z placebo. Rozpoczyna się ją od dawki wyjściowej dla danego pokarmu i kontynuuje w dawkach zwiększających się do ilości zwyczajowo spożywanej. W celu wykluczenia reakcji wstrząsowej doustne podanie testowanego pokarmu poprzedza się próbą wargową^{91, 96}. Jeśli pacjent przeżył reakcję wstrząsową lub istnieje prawdopodobieństwo jej wystąpienia w czasie prowokacji [np. u pacjentów z obrzękiem Quinckego i zespołem alergii jamy ustnej (*oral allergy syndrome* – OAS)], próbę zawsze należy wykonywać na oddziale szpitalnym (w gabinecie specjalistycznym), w obecności lekarza i pielęgniarki, w pomieszczeniu wyposażonym w sprzęt i leki do natychmiastowej pomocy ratującej życie (zestaw intubacyjny, tlen, autostrzykawką z epinefryną)^{66, 77, 84}. Przewidywany czas wystąpienia reakcji po spożyciu pokarmu, a tym samym czas obserwacji pacjenta w trakcie próby prowokacyjnej, zależy od obrazu klinicznego choroby alergicznej i jest dłuższy w chorobach przewodu pokarmowego (np. eozynofilowe zapalenie przełyku, eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit). Według Nowak-Węgrzyn pacjenci z objawami zapalenia alergicznego przewodu pokarmowego,

TABELA 17. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze u niemowląt żywionych sztucznie z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego; objawy łagodne lub średnio ciężkie (modyfikacja na podstawie¹⁰).

PODEJRZENIE ALERGIJ NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO		
Dzieci żywione sztucznie – objawy łagodne lub średnio ciężkie		
1. etap	<ul style="list-style-type: none"> ■ ocena kliniczna i wywiad rodzinny ■ rozważyć wykonanie testów skórnych lub testów płatkowych z alergenami białek mleka krowiego ■ testy z krwi – IgE całkowite, IgE specyficzne 	
2. etap	■ zastosowanie diety eliminacyjnej	
3. etap	poprawa	brak poprawy
	<ul style="list-style-type: none"> ■ wykonanie otwartej próby prowokacji opartej na wynikach badań IgE; podanie mieszanki mlecznej pod nadzorem lekarza 	■ dieta eliminacyjna z mieszanką AAF lub powrót do podawania mleka w diecie
4. etap	nawrót objawów	brak objawów
	<ul style="list-style-type: none"> ■ stosować dietę eliminacyjną do 9–12. m.ż., przez co najmniej 6 mies. 	■ powrót do podawania mleka krowiego w diecie
5. etap	■ powtórzyć próbę prowokacji	■ obserwacja



TABELA 18. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze u niemowląt żywionych sztucznie z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego; objawy ciężkie (modyfikacja na podstawie¹⁰).

PODEJRZENIE ALERII NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO	
Dzieci żywione sztucznie – objawy ciężkie	
1. etap	<ul style="list-style-type: none"> ■ ocena kliniczna i wywiad rodzinny ■ rozważyć wykonanie testów skórnych lub testów płatkowych z alergenami białek mleka krowiego ■ testy z krwi – IgE całkowite, IgE specyficzne
2. etap	<ul style="list-style-type: none"> ■ skierować dziecko do lekarza specjalisty ■ jednocześnie zastosować dietę eliminacyjną z włączeniem mieszanki AAF przez 2–4 tyg.
3. etap	poprawa
	brak poprawy
	<ul style="list-style-type: none"> ■ próba prowokacyjna w poradni specjalistycznej ■ dalsza diagnostyka w poradni specjalistycznej

po ustaleniu prowokującej dawki pokarmowej 0,15–0,3 g/kg m.c. (nie powinno się przekraczać 3 γ białka lub 10 γ testowanego pokarmu), otrzymując w ciągu 45 min przygotowaną próbę pokarmu podzieloną na 3 porcje⁶⁶. Jeżeli u pacjenta nie wystąpiły żadne objawy w ciągu 4 h po pierwszym podaniu pokarmu, należy podać drugą dawkę, kontynuując obserwację przez 2–3 h. Próbę prowokacyjną wykonuje się w szpitalu, pod nadzorem lekarza i z zabezpieczeniem pierwszej pomocy w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Ze względu na możliwość wystąpienia objawów o charakterze opóźnionym lub ujawniających się podstępnie, obserwacja taka wg Nowak-Węgrzyn może się przedłużyć nawet do kilku dni. Otwartą próbę prowokacji pokarmowej należy natychmiast przerwać, jeśli pojawia się jakikolwiek objaw alergiczny (kichanie, katar, kaszel, wymioty itp.), i nadal obserwować pacjenta przez kilka godzin⁶⁶.

W diagnozie wstępnej AZS, przy podejrzeniu udziału nadwrażliwości pokarmowej w etiopatogenezie

choroby, proponuje się eliminację szkodliwego pokarmu przez 2 tyg. Po tym czasie należy ponownie go wprowadzić pod nadzorem lekarskim. Pojawiające się często objawy skórne w dodatniej próbie prowokacji mogą być skojarzone z objawami żołądkowo-jelitowymi lub oddechowymi⁶⁶.

Próby podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo ze względów proceduralnych należy wykonywać na oddziale szpitalnym, w pracowni diagnostycznej wyspecjalizowanej w przygotowywaniu i maskowaniu próbek. Zasada ta dotyczy również próby otwartej, jeśli istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej u dziecka z łagodną lub średnio ciężką postacią kliniczną nadwrażliwości (pozytywne wyniki badań immunologicznych na obecność swoistych przeciwciał IgE). Próby takie należy każdorazowo wykonywać w szpitalu do czasu, aż wyniki PTS i/lub sIgE będą świadczyć o zredukowanej odpowiedzi organizmu na pierwotnie szkodliwy alergen¹⁰.

TABELA 19. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze u niemowląt karmionych piersią z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego; objawy łagodne lub średnio ciężkie (modyfikacja na podstawie¹⁰).

PODEJRZENIE ALERII NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO	
Dzieci karmione piersią – objawy łagodne lub średnio ciężkie	
1. etap	<ul style="list-style-type: none"> ■ ocena kliniczna i wywiad rodzinny
2. etap	<ul style="list-style-type: none"> ■ kontynuować karmienie piersią ■ wyeliminować mleko krowie (i jajo) z diety matki przez 2–4 tyg. ■ zastosować suplementację wapniem
3. etap	poprawa
	brak poprawy
	<ul style="list-style-type: none"> ■ wprowadzić ponownie mleko krowie do diety matki ■ powrócić do normalnej diety u matki i rozważyć inne przyczyny (diagnostyka różnicowa)
4. etap	wystąpienie objawów
	brak objawów
	<ul style="list-style-type: none"> ■ utrzymać dietę eliminacyjną u matki wraz z suplementacją wapniem ■ powrót do podawania jaj w diecie matki
5. etap	poprawa
	brak poprawy
	<ul style="list-style-type: none"> ■ po zakończeniu karmienia piersią wprowadzić do żywienia dziecka mieszankę eHF w miejsce mleka matki; przez co najmniej 6 mies. podawać pokarmy stałe bezmleczne (do 9–12. m.ż.) ■ obserwacja

TABELA 20. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze u niemowląt karmionych piersią z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego – objawy ciężkie (modyfikacja na podstawie¹⁰).

PODEJRZENIE ALERGII NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO	
Dzieci karmione piersią – objawy ciężkie	
1. etap	■ ocena kliniczna i wywiad rodzinny
2. etap	■ skierować dziecko do lekarza specjalisty w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych i leczenia ■ jednocześnie z diety matki wyeliminować mleko krowie i zastosować suplementację wapniem

Próby otwarte można także wykonywać w gabinecie lekarskim, pod warunkiem że pacjentowi nie zagraża reakcja wstrząsowa (ujemne wyniki badań alergiczno-immunologicznych w klasie IgE z określonymi alergenami środowiskowymi). Próbę taką można wówczas kontynuować w domu^{59, 79–83}.

Prawdopodobieństwo wystąpienia u dziecka reakcji podczas prowokacji można przewidywać na podstawie stężenia sIgE w surowicy. Według dotychczasowych badań duże prawdopodobieństwo reakcji i tym samym brak wskazań do wykonania próby prowokacyjnej dotyczy dzieci ze stężeniem sIgE przeciwko białkom: mleka krowiego > 15 kIU/l, jaja kurzego > 7 kIU/l, orzechów arachidowych > 14 kIU/l. U najmłodszych dzieci (do 2. r.ż.) progowe wartości stężenia sIgE są inne i wynoszą: dla białek jaja kurzego > 2 kIU/l i dla białek mleka krowiego > 5 kIU/l^{8, 9, 66, 77, 85–88}.

W celu ułatwienia i usprawnienia procesu diagnostycznego nadwrażliwości pokarmowej w różnych ośrodkach klinicznych opracowano wiele schematów postępowania (algorytmów diagnostycznych) uwzględniających prowokacyjną próbę pokarmową. Różnice dotyczące prowokacyjnej próby pokarmowej dotyczą głównie wyboru pokarmu, doboru dawki początkowej i dawek kolejnych, maskowania pokarmu oraz postępowania metodycznego^{79–84}.

Niggemann zaproponował algorytm diagnostyczny nadwrażliwości pokarmowej (jak interpretować próbę prowokacyjną otwartą i zaślepioną) (Tabela 16.⁸⁰), a Vandenplas opracował zasady postępowania diagnostycznego i dietetycznego u dzieci z alergią na białka mleka krowiego, żywności sztucznie lub karmionych naturalnie (Tabela 17.–20.¹⁰).

W różnych materiałach informacyjnych, dostępnych najczęściej w Internecie, zachęca się osoby z nadwrażliwością pokarmową do korzystania z innych testów diagnostycznych, takich jak: oznaczenie stężenia specyficznych przeciwciał w klasie IgG (sIgG), ocena mikroskopowa elementów

morfotycznych krwi po ekspozycji na pokarm, analiza chemiczna włosów, kinezojologia, irydologia, testy elektrodermalne (BICOM) i inne. Metody te nie mają naukowo udowodnionej przydatności diagnostycznej i nie są zalecane przez towarzystwa naukowe oraz inne kompetentne gremia naukowo-kliniczne zajmujące się problemami związanymi z nadwrażliwością pokarmową^{3, 94, 96}.

Podsumowanie 6.

Rozpoznanie alergii pokarmowej jest procesem złożonym, wieloetapowym i czasochłonnym. Obejmuje: analizę wywiadu alergicznego (osobniczego i rodzinnego), wnikliwe badanie pacjenta i analizę stwierdzonych objawów klinicznych oraz interpretację właściwie zaplanowanych badań alergiczno-immunologicznych.

U podstaw trudności diagnostycznych nadwrażliwości pokarmowej leżą złożone mechanizmy patogenezne natury immunologicznej: IgE-zależne, IgE-niezależne, mieszane lub komórkowe, odpowiedzialne za stwierdzone objawy chorobowe. Z tego powodu dotychczas nie wynaleziono uniwersalnego testu do diagnostyki nadwrażliwości pokarmowej, czyli jednego, taniego, skutecznego, łatwego do wykonania badania, jednoznacznie identyfikującego czynnik przyczynowy alergii lub nadwrażliwości pokarmowej.

Stosowane powszechnie metody oznaczania specyficznych IgE we krwi oraz testy skórne (punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi) służą głównie diagnozowaniu nadwrażliwości pokarmowej, w którą jest zaangażowany wyłącznie zależny od IgE mechanizm patogenetyczny (alergia pokarmowa wg nazewnictwa europejskiego). Taka możliwość diagnostyczna dotyczy jedynie ok. 50% chorych z tą nadwrażliwością, u których dodatnie wyniki tego typu badań potwierdzają czynnik przyczynowy choroby (szkodliwy pokarm). U pozostałych chorych wyniki tych badań są zazwyczaj ujemne, gdyż objawy kliniczne nadwrażliwości pokarmowej są u nich wyzwalane przez mechanizmy patogenetyczne IgE-niezależne, niewykrywalne opisanymi powyżej metodami diagnostycznymi.



Metodą rozstrzygającą o istnieniu i rodzaju nadwrażliwości pokarmowej, związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy szkodliwym pokarmem a objawami klinicznymi (potwierdzonym lub wykluczonym) jest prowokacyjna próba z podejrzanym pokarmem. Odstęp czasowy od podania pokarmu do wystąpienia objawów chorobowych w próbie pozytywnej wskazuje na mechanizm patogenetyczny odpowiedzialny za powstawanie objawów klinicznych w tej chorobie (natychmiastowy, opóźniony, późny).

Leczenie dietetyczne nadwrażliwości pokarmowej

Przedmiotem rozważań naukowych i klinicznych są trzy istotne zagadnienia związane z dietą eliminacyjną:

- czy ściśle przestrzegana dieta eliminacyjna jest właściwą metodą leczenia nadwrażliwości pokarmowej?
- czy ten sposób leczenia przyspiesza proces zdrowienia („wyrastanie z alergii pokarmowej”) i docelowo oznacza przywrócenie lub nabycie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu?
- czy dieta eliminacyjna jest lub może być przydatna w profilaktyce nadwrażliwości pokarmowej, a szerzej w profilaktyce chorób atopowo-alergicznym?

Nadwrażliwość pokarmowa to stan kliniczny, w którym szkodliwy pokarm jest główną przyczyną choroby. Dieta eliminacyjna, jako leczenie przyczynowe alergii pokarmowej, stanowi często podstawowy, a niekiedy jedyny sposób terapii tego schorzenia^{8,10,14,28,32,33,50,51,59,66,97-105}. Eliminacja polega na czasowym usunięciu szkodliwego pokarmu z diety chorego i wprowadzeniu składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych, w miejsce eliminowanego pokarmu (grupy pokarmów). Niemowlęta z łagodną i średnio ciężką postacią alergii na białka mleka krowiego powinny być poddane dwutygodniowej diecie eliminacyjnej w celu postawienia wstępnej diagnozy. U dzieci z AZS lub z objawami alergicznymi z przewodu pokarmowego czas eliminacji wstępnej powinien być wydłużony do 4 tyg.¹⁰. Celem takiego postępowania jest „wyciszenie” reakcji alergiczno-immunologicznej, regeneracja błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz poprawa jej czynności trawienno-absorpcyjnej. Miarą skuteczności leczniczej diety eliminacyjnej i zastosowanej mieszanki mlekozastępczej o znacznym stopniu hydrolizy białka (*extensively hydrolyzed*

formula – eHF) są: całkowite ustąpienie lub złagodzenie objawów chorobowych, poprawa stanu ogólnego oraz właściwy rozwój fizyczny (przyrosty masy ciała, wzrostu) i psychomotoryczny leczonego dziecka^{8,10,50,66,97-105}.

Czas stosowania diety eliminacyjnej w leczeniu nadwrażliwości pokarmowej jest indywidualnie zróżnicowany. O długości stosowania takiej diety decydują: wiek dziecka w momencie rozpoznania choroby, rodzaj uczulenia na pokarm (pierwotne, wtórne), forma kliniczna nadwrażliwości (jednonarządowa lub wielonarządowa), mechanizm patogenetyczny (zależny od IgE, niezależny od IgE, mieszany, komórkowy), rodzinne obciążenie atopią lub alergią oraz sposób dotychczasowego leczenia choroby, z uwzględnieniem postępowania dietetycznego (stosowanie jakiegokolwiek rodzaju diety lub brak leczenia dietetycznego)^{33,95-100}.

Należy pamiętać, żeby indywidualnie dobrana dieta eliminacyjna była dostosowana do wieku chorego, zbilansowana jakościowo i ilościowo. Powinna ona uwzględniać: rodzaj eliminowanego pokarmu lub grupy pokarmów, stopień zaawansowania procesu chorobowego (ciężkość choroby) oraz przewidywany czas jej leczniczego zastosowania⁹⁵⁻¹⁰². Pacjenci wysoce wrażliwi na alergen przyczynowy, np. z AZS i alergią na białka mleka krowiego, powinni unikać kontaktu z alergenami poprzez skórę lub drogą wziewną (np. opary gotowanego mleka) oraz kontaktu z produktami mleka innych przeżuwaczy kopytnych¹¹.

Mleko i jego przetwory, białka jaja kurzego, mięsa i białka roślinne należą do podstawowych produktów odżywczych zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Jeśli z diety małego dziecka eliminuje się tego typu produkty (najczęściej mleko krowie i jego przetwory), to substytutem eliminowanego białka powinny być preparaty mlekozastępcze zawierające znacząco zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego (*extensively hydrolyzed formula* – eHF). W przypadku braku akceptacji smaku mieszanki mlekozastępczej, braku poprawy klinicznej (co wskazuje na możliwość uczulenia na stosowany preparat leczniczo-odżywczy) lub objawów niedożywienia dziecka Vandenplas zaleca rozważenie wprowadzenia mieszanki elementarnej (*amino acid formula* – AAF), a inni mieszanki sojowej (*soy formula* – SF)^{10,59,60,66,97-100}. W nadwrażliwości na inne białka pokarmowe (zwierzęce, roślinne) należy zastosować

dietę hipoalergiczną z ich substytucją innymi nieszkodliwymi produktami białkowymi, a także suplementację makroelementów (zwłaszcza wapnia) oraz mikroelementów i witamin^{10,50,97-100}. Wytyczne WAO zalecają obowiązkowe stosowanie mieszanki leczniczo-odżywczej mlekozastępczej (eHF) u dzieci z alergią na białka mleka krowiego do ukończenia 2. r.ż. U dzieci starszych stosowanie tego typu mieszanki zależy od wskazań klinicznych i decyzji lekarza prowadzącego¹¹.

Alternatywę leczniczo-odżywczą dla części tych chorych mogą stanowić preparaty sojowe, które można wykorzystać w leczeniu niektórych postaci klinicznych alergii pokarmowej. Przeciwwskazaniem do ich zastosowania są wiek poniżej 6 mies. oraz stan zapalny przewodu pokarmowego indukowany pokarmem (*enterocolitis* lub *enteropatia*) u małych dzieci. Powodem ograniczenia zastosowania leczniczego tego typu preparatów może być także reakcja krzyżowa z białkami mleka krowiego, obserwowana u 10–14% chorych z pierwotną nadwrażliwością na alergeny tych białek, a także niekorzystne działanie fitynianów i fitoestrogenów zawartych w nasionach soi^{10,72,103,104}.

Od ok. 20 lat zwiększa się liczba obserwacji klinicznych, również w Polsce, dotyczących możliwości uczulenia na hydrolizaty kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego, uzyskane metodą ekstensywnej hydrolizy i stosowane w mieszankach mlekozastępczych (mieszanki eHF). Uczulenie na hydrolizaty jest niekiedy przyczyną braku poprawy klinicznej u leczonych tymi mieszankami osób z AZS, opornym na leczenie refluksiem żołądkowo-przelykowym, brakiem przyrostu masy ciała czy nadwrażliwością wielopokarmową (*multiple food allergy*). Chorym takim należy wprowadzić do leczenia mieszankę elementarną (AAF), w której frakcję białkową zastąpiono zestawem syntetycznych aminokwasów. Potwierdzeniem zasadności takiej zmiany leczniczo-żywniowej jest pozytywny wynik oznaczenia sIgE przeciwko kazeinie lub frakcjom serwatkowym białek mleka krowiego. Przy braku możliwości wykonania takich oznaczeń należy rozważyć leczenie *ex iuvantibus*^{63,105}.

U każdego leczonego dziecka z poprawą kliniczną, po pewnym okresie stosowania diety eliminacyjnej (minimum 6 mies.) należy dokonać pierwszej oceny zdolności nabywania przez jego organizm tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu, aby uniknąć

zbędnego leczenia dietetycznego. Służy temu próba prowokacyjna z eliminowanym wcześniej pokarmem^{10,14,59,66,74-84}.

W leczeniu dietetycznym nadwrażliwości pokarmowej należy pamiętać także o pewnych zagrożeniach. Jednym z nich jest nieuzasadnione, nierozważne, a co za tym idzie – nieprzewidywalne w skutkach wyeliminowanie określonego pokarmu z dotychczas stosowanej diety. Ostrożność ta dotyczy tych osób (dzieci lub dorosłych), które spożywały określony produkt (produkty) i nie miały żadnych objawów klinicznych nadwrażliwości (np. dzieci z AZS). Rodzice dzieci lub pacjenci dorośli, u których dodatni wynik wykonanych badań alergologicznych (SPT, sIgE) wykazał jedynie „uczulenie” organizmu (np. na alergeny białka jaja kurzego lub alergeny mięsa ryby) – niepowiązane przyczynowo z alergicznym procesem chorobowym, podejmują niejednokrotnie pochopną decyzję o czasowej eliminacji produktów zawierających te alergeny z diety. Zastosowanie diety eliminacyjnej na określony czas może u tych osób paradoksalnie skutkować utratą dotychczasowej tolerancji badanego alergenu. Ponowny kontakt z eliminowanym alergenem (przypadkowe lub świadome spożycie) może wyzwolić groźne objawy reakcji alergicznej, do wstrząsu włącznie¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Mieszanki leczniczo-odżywcze zawierające częściowo zhydrolizowaną frakcję białkową mleka krowiego (kazeinę, białka serwatkowe) (*partially hydrolyzed formula* – pHF) nie są zalecane w leczeniu alergii na białka mleka krowiego, są one wykorzystywane wyłącznie w profilaktyce rozwoju procesu alergicznego^{10,59}. Wytyczne dotyczące zastosowania różnych preparatów leczniczo-odżywczych, w tym mleka niektórych kopytnych (owca, koza, bawół, wielbłąd) oraz mleka opartego na białkach roślinnych (ryż, migdały, soja), w leczeniu osób z alergią na białka mleka krowiego przedstawiono w tabeli 21.¹¹ Uzasadnieniem dla ich ograniczonego zastosowania leczniczego lub braku wskazań jest możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych z białkami mleka krowiego, ponadto niektóre z tych preparatów, stosowane jako wyłączny produkt odżywczy, nie stanowią wystarczającego źródła pokrycia zapotrzebowania białkowego dla leczonych chorych (**Tabela 21.**)^{10,11,98-100}.

Podsumowanie 7.

Nadwrażliwość pokarmowa jest stanem klinicznym, w którym spożycie szkodliwego pokarmu stanowi

TABELA 21. Zasady leczenia alergii na białka mleka krowiego – aktualne zalecenia w różnych krajach wg WAO (Fiocchi i wsp.)¹¹.

	ESPA/ESPGHAN 1999	AAP 2000	PUBLIKACJA*	AUSTRALIAN COSENSUS PANEL 2008
	Høst A. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the ESPACI Committee on hypoallergenic formulas and ESPGHAN Committee on nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80–4.	American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000;106:346–49.	Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 2007;92:902–8.	Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian Consensus Panel Opinion. Med J Aust 2008;188:109–12.
karmienie piersią	u niemowląt karmionych wyłącznie piersią należy podjąć próbę ścisłej eliminacji przyczynowego alergenu białkowego z diety matki	eliminacja mleka krowiego z diety matki może prowadzić do ustąpienia objawów u karmionego niemowlęcia; przy braku poprawy lub gdy matka nie może stosować ścisłej diety eliminacyjnej, należy zastosować mieszankę mlekozastępczą w celu złagodzenia objawów	niemowlęta karmione piersią z udowodnioną ABMK – leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ■ eliminacja mleka krowiego z diety ■ kontynuacja karmienia piersią i unikanie BMK w diecie matki ■ suplementacja Ca++ 	kontynuacja karmienia piersią z zaleceniem eliminacji BMK z diety matki
karmienie sztuczne	w żywieniu sztucznym eliminacja szkodliwego alergenu z diety dziecka jest stosunkowo prosta	preparaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (eHF) lub mieszanki sojowe (SF)	łagodna lub umiarkowana postać ABMK – zalecana mieszanka eHF; zalecić mieszankę AAF: <ul style="list-style-type: none"> ■ jeśli dziecko odmawia przyjmowania eHF i akceptuje smakowo AAF ■ przy braku poprawy po 2–4 tyg. stosowania eHF ■ gdy przemawiają za tym korzyści finansowe ■ skierować do specjalisty pediatrii, równocześnie rozpoczynając leczenie z mieszanką AAF 	–
pHf mieszanki mlekozastępcze z częściową hydrolizą białka	nieużywane w leczeniu ABMK	niezalecane w leczeniu ABMK	–	w leczeniu ABMK nie są zalecane mieszanki pHF (znane jako HA)
eHF mieszanki mlekozastępcze ze znaczną hydrolizą białka	BMK o znacznym stopniu hydrolizy są zalecane w leczeniu niemowląt z ABMK	co najmniej 90% niemowląt z ABMK toleruje tego typu mieszanki (eHF)	mieszanki eHF oparte na hydrolizacie białek serwatkowych lub kazeiny spełniają kryteria mieszanki leczniczej, tolerowanej przez 90% niemowląt z ABMK	odpowiednie do leczenia niemowląt z ABMK
SF mieszanki sojowe oparte na izolowanej frakcji białka sojowego	mieszanki oparte na izolatach sojowych nie są rekomendowane do początkowego leczenia niemowląt z alergią pokarmową	choćby mieszanki sojowe nie są hipoaletergiczne, mogą być stosowane w żywieniu niemowląt z IgE-zależnymi objawami ABMK, szczególnie po 6. m.ż.	<ul style="list-style-type: none"> ■ nie są hipoaletergiczne ■ są znacznie tańsze, lepiej akceptowane niż eHF czy AAF, ale istnieje duże ryzyko rozwoju alergii na soję, szczególnie u niemowląt < 6. m.ż. ■ możliwe objawy niepożądane związane z dużym stężeniem fitynianu, aluminium, fitoestrogenów (izoflawnonów) 	odpowiednie do leczenia ABMK

inne mleka	niemodyfikowane mleko innych gatunków (kozie, owcze) nie powinno być stosowane w żywieniu dzieci z ABMK ze względu na duże ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowej	mleko kozy i innych zwierząt (kopytnych) lub mieszanki zawierające duże ilości natywnego białka zwierzęcego nie są odpowiednim substytutem pokarmu kobiecego oraz krowiego mleka modyfikowanego	w żywieniu niemowląt nie jest zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ■ niemodyfikowane mleko ssaków (w tym krowie, owcze, bawole, końskie, kozie) ■ niemodyfikowane mleko sojowe, ryżowe 	nie zaleca się stosowania mleka innych ssaków (np. kozy) w leczeniu ABMK
HSF hydrolizaty sojowe	preparaty białkowe o wysokim stopniu hydrolizy są zalecane w leczeniu niemowląt z ABMK (nie sprzeczowano, czy stosować także HSF)	–	mieszanki zawierające znacznie zhydrolizowane białko z innych źródeł (eHF) spełniają kryteria mieszanek leczniczych: tolerancja przynajmniej u 90% niemowląt z ABMK przy 95-procentowym przedziale ufności (mieszanki HSF nie są tutaj wyraźnie wymieniane)	–
HRF hydrolizaty ryżowe	brak wytycznych w momencie opracowywania rekomendacji	brak wytycznych w momencie opracowywania rekomendacji	mieszanki eHF oparte na białku z innych źródeł spełniają kryteria mieszanek leczniczych: tolerancja przynajmniej u 90% niemowląt z ABMK przy 95-procentowym przedziale ufności (mieszanki HRF nie są tutaj wyraźnie wymieniane)	brak wytycznych w Australii w momencie opracowywania rekomendacji
AAf mieszanki z zawartością aminokwasów	mieszanki uznane za niealergizujące stosowane u pacjentów ze znaczną nadwrażliwością, np. reagujących na eHF	tolerowane	mieszanki AAf spełniają kryteria mieszanek leczniczych: przynajmniej u 90% niemowląt z ABMK przy 95-procentowym przedziale ufności	właściwe w leczeniu niemowląt z ABMK
różnice w zaleceniach w zależności od typu alergii	bez różnic (w reakcji IgE-zależnej i IgE-niezależnej)	niemowlęta z objawami alergii IgE-zależnej mogą korzystać z SF po 6. m.ż., we wcześniejszym okresie zalecana jest mieszanka eHF, niemowlętom z objawami alergii IgE-niezależnej (np. <i>enterocolitis</i> , <i>proctocolitis</i> , zespół złego wchłaniania, zapalenie przetyku) zaleca się mieszanki eHF	<ul style="list-style-type: none"> ■ eHF niemowlęta < 6. m.ż. reakcje natychmiastowe (nieanaflaktyczne), zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy indukowane pokarmem (FPIES), atopowe zapalenie skóry, objawy z układu pokarmowego, zapalenie prostrnicy, odbytnicy indukowane pokarmem (FPIP) <ul style="list-style-type: none"> ■ SF niemowlęta > 6. m.ż. reakcje natychmiastowe (nieanaflaktyczne), objawy z przewodu pokarmowego lub atopowe zapalenie skóry, bez cech niedożywienia <ul style="list-style-type: none"> ■ AAF mieszanka pierwszego wyboru w anafialksji i eozynoflowym zapaleniu przetyku u dzieci z ABMK	<ul style="list-style-type: none"> ■ eHF niemowlęta < 6. m.ż. reakcje natychmiastowe (nieanaflaktyczne), zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy indukowane pokarmem (FPIES), atopowe zapalenie skóry, objawy z układu pokarmowego, zapalenie prostrnicy, odbytnicy indukowane pokarmem (FPIP) <ul style="list-style-type: none"> ■ SF niemowlęta > 6. m.ż. reakcje natychmiastowe (nieanaflaktyczne), objawy z przewodu pokarmowego lub atopowe zapalenie skóry, bez cech niedożywienia <ul style="list-style-type: none"> ■ AAF mieszanka pierwszego wyboru w anafialksji i eozynoflowym zapaleniu przetyku u dzieci z ABMK



	ESPA/ESPGHAN 1999	AAP 2000	PUBLIKACJA*	AUSTRALIAN COSENSUS PANEL 2008
mieszanki zalecane w fazie wstępnej diagnozy ABMK (dieta eliminacyjna diagnostyczna)	–	–	łagodna lub umiarkowana postać ABMK – mieszanki eHF lub AAF ciężka postać ABMK – mieszanka AAF	–
anafilaksja	eHF	mieszanka SF tylko w ABMK IgE-zależnej (brak specjalnych wskazań w anafilaksji)	łagodne lub umiarkowane postacie ABMK – eHF lub AAF ciężkie – AAF	mieszanka AAF
reakcje natychmiastowe z przewodu pokarmowego	eHF	SF – pierwszego wyboru eHF – drugiego wyboru	–	eHF < 6. m.ż. AAF > 6. m.ż.
IgE-zależne objawy z układu oddechowego	eHF	SF – pierwszego wyboru eHF – drugiego wyboru	–	eHF < 6. m.ż. SF > 6. m.ż.
IgE-zależne objawy skórne	eHF	SF – pierwszego wyboru eHF – drugiego wyboru	–	eHF < 6. m.ż. SF > 6. m.ż.
atopowe zapalenia skóry	eHF	SF – pierwszego wyboru eHF – drugiego wyboru? bez specjalnych zaleceń	–	eHF < 6. m.ż. SF > 6. m.ż.
opóźnione objawy z przewodu pokarmowego	eHF	eHF: „u niemowląt z nadwrażliwością na białka pokarmowe i z zespołem złego wchłaniania należy stosować mieszanki o zredukowanej alergenicności (o wysokim stopniu eHF hydrolizy lub z zawartością – aminokwasów), bezlaktozowe, z MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe) w celu poprawy procesów wchłaniania i regeneracji błony śluzowej”	–	eHF < 6. m.ż. SF > 6. m.ż. AAF w eozynoflowym zapaleniu przetyku
zespół Heinerera	eHF	eHF? brak szczegółowych zaleceń	–	eHF?, AAF? brak szczegółowych zaleceń
postępowanie kontrolne	należy w regularnych odstępach czasowych przeprowadzać próby prowokacyjne, aby uniknąć zbędnego przedłużania ograniczeń dietetycznych	–	–	–

ABMK – alergia na białka mleka krowiego, BMK – białko mleko krowiego

*zalecenia firmowe kierowane do pediatrów i lekarzy rodzinnych dotyczące postaci łagodnej lub umiarkowanej ABMK, w przypadku podejrzenia postaci ciężkiej należy zwrócić się do specjalisty.

główną przyczynę choroby. Istotą leczenia dietetycznego jest eliminacja polegająca na czasowym usunięciu szkodliwego pokarmu z diety chorej osoby z jednoczesnym wprowadzeniem składników zastępczych o równoważnej wartości odżywczej w miejsce eliminowanego pokarmu lub grupy pokarmów.

Miarą skuteczności leczniczej diety eliminacyjnej są: całkowite ustąpienie lub złagodzenie objawów chorobowych, poprawa stanu ogólnego chorego, właściwy rozwój fizyczny (przyrosty masy ciała, wzrostu) oraz psychomotoryczny chorego dziecka.

Dieta eliminacyjna, aby spełnić oczekiwane wymogi lecznicze, powinna być: indywidualnie dobrana, uwzględniająca rodzaj szkodliwego pokarmu, dostosowana jakościowo i ilościowo do wieku chorego, uwzględniająca stan zaawansowania choroby oraz niezbędny czas zastosowania leczniczego.

Nierozważne lub nieuzasadnione zastosowanie diety eliminacyjnej u osób z potwierdzonym laboratoryjnie uczuleniem na określony antygen (lub alergeny), u których nie występują objawy choroby alergicznej, może skutkować utratą dotychczasowej tolerancji immunologicznej tego antygenu. Ponowne wprowadzenie do żywienia czasowo eliminowanego pokarmu (alergenu) może wywołać objawy choroby alergicznej, z reakcją anafilaktyczną włącznie.

W codziennej praktyce klinicznej spotyka się pacjentów, którzy szybko „wyrastają” z alergii pokarmowej, nie stosując ścisłej diety eliminacyjnej, i takich, którzy mimo ścisłej diety nie tracą nadwrażliwości na szkodliwy pokarm.

Dostępne na rynku polskim preparaty mlekozastępcze o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (mieszanki eHF), mieszanki elementarne AAF, mieszanki sojowe oraz preparaty leczniczo-odżywcze wzbogacone w: MCT, probiotyki, prebiotyki, LC-PUFA, powinny służyć dzieciom z nadwrażliwością pokarmową jako preparaty leczniczo-odżywcze, dostosowane do wieku, zbilansowane jakościowo i ilościowo. Dieta eliminacyjna bezmleczna z zastosowaniem tych preparatów powinna

zapewnić leczonemu dziecku prawidłowy rozwój fizyczny i psychomotoryczny.

Nabywanie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu („wyrastanie” z alergii pokarmowej)

Zgodnie z zasadą, że stosowane leczenie dietetyczne nie może być bardziej uciążliwe od choroby zasadniczej, należy u lezonego tą metodą pacjenta okresowo wykonywać prowokacyjną próbę pokarmową. Pozwala ona na ocenę zdolności organizmu lezonego dziecka do nabywania tolerancji eliminowanego pokarmu^{10, 11, 14, 59, 66, 74–92, 110, 111}. Codzienne obserwacje kliniczne wykazują, że znacząca część chorych dzieci reagujących alergicznie na spożywany pokarm z upływem czasu zaczyna go tolerować, zazwyczaj w ciągu 2–3 lat od rozpoznania choroby i rozpoczęcia właściwego leczenia^{11, 14, 112–114}. Zjawisko to znajduje również potwierdzenie w badaniach immunologicznych. Tolerancja immunologiczna to antygenowo specyficzna supresja humoralnej i komórkowej odpowiedzi organizmu, powstała w następstwie wcześniejszej ekspozycji doustnej na antygen. W rozumieniu klinicznym jest to brak odpowiedzi organizmu na ekspozycję przyczynowym antygenem, nawet po długim czasie braku z nim kontaktu^{110, 111}. Zjawisko to, określane również jako „wyrastanie” z alergii pokarmowej, wiąże się z utratą nadreaktywności organizmu na większość dotychczas uczulających alergenów (białka mleka krowiego, jaja, soi i inne). U ok. 85% chorych proces ten zachodzi w pierwszych latach życia. Na podstawie obserwacji z wybranych ośrodków klinicznych można stwierdzić, że pojawianie się tolerancji w nadwrażliwości na te powszechnie spożywane produkty pokarmowe jest częstsze u osób, u których w badaniach alergologicznych nie stwierdza się specyficznych przeciwciał (sIgE) przeciwko tym pokarmom^{54, 55, 57, 58, 112–114}. „Wyrastają” one z nadwrażliwości szybciej i w większym odsetku niż chorzy na AZS, u których dłużej stwierdza się

TABELA 22. Proces zdrowienia w alergii na białka mleka krowiego¹⁴.

RODZAJ BADANIA	ODSETEK WYZDROWIENIA	ODSETEK ALERGII NA INNE POKARMY	ODSETEK POWIETRZNOPOCHODNEJ
prospektywne nieselektywne (0–3 lata)	84–87	54–60	28*
prospektywne wyselekcjonowane (2–4 lata)	33–38	41–75	40–43**

* spośród niemowląt z ABMK (reakcja IgE-zależna) u 48% rozwinęła się alergią wziewną na alergeny powietrzno pochodne w wieku 3 lat
 ** u 80% rozwinęła się alergią wziewną przed okresem pokwitania

obecność sIgE przeciwko alergenom pokarmowym, a proces chorobowy nabrał charakteru przetrwałego¹¹²⁻¹¹⁴.

W badaniach Høsta i wsp. oceniających proces nabywania tolerancji wśród dzieci z alergią na białka mleka krowiego stwierdzono szybsze jej nabywanie przez dzieci, u których objawy chorobowe były mediowane przez mechanizmy IgE-niezależne w porównaniu z dziećmi z alergią IgE-zależną. Pacjentów z alergią IgE-zależną na białka mleka krowiego cechowała tendencja do przetrwałego procesu chorobowego, u dzieci tych wraz z wiekiem występowały dodatkowo inne objawy alergiczne (alergia wziewna) (Tabela 22.)¹⁴.

W innych badaniach tego autora i wsp. 56% badanych dzieci z alergią na białka mleka krowiego nabyło tolerancję na mleko i produkty mleczne po skończeniu 1. r.ż., 77% w wieku 2 lat, 87% w wieku 3 lat, 92% między 5. a 10. r.ż., a 97% do 15. r.ż.¹¹².

Nabywanie tolerancji na białka mleka krowiego, z uwzględnieniem mechanizmu patogenetycznego alergii, było przedmiotem badań przeprowadzonych przez Vanto i wsp. wśród dzieci fińskich (Tabela 23.)¹³. Uzyskane przez nich wyniki potwierdzają, że proces nabywania tolerancji następuje szybciej i w wyższym odsetku u dzieci z alergią na białka mleka krowiego, kiedy u podłoża objawów chorobowych leżą mechanizmy IgE-niezależne¹¹³.

Przetrwała alergię na białka mleka krowiego potwierdzają również badania prowadzone wśród dzieci portugalskich przez Santos i wsp.¹¹⁴. W porównaniu z całą badaną grupą w podgrupie dzieci z IgE-zależną alergią na białka mleka krowiego proces nabywania tolerancji następował zdecydowanie później. Obrazują to następujące dane: w wieku 2 lat tolerancję nabyło 34,0% całej grupy vs 0,0% dzieci alergią IgE-zależną; w wieku 5 lat – 55,0% vs 22,0%; w wieku 10 lat – 68,0% vs 43,0%. U większości dzieci z całej grupy z objawami alergii na białka mleka krowiego (73%) występował klinicznie więcej niż jeden objaw chorobowy: skóra (81%), przewód pokarmowy (55%), układ oddechowy (16%) lub reakcja ogólnoustrojowa (wstrząs) (3%). Dzieci z alergią IgE-zależną miały większe wartości parametrów immunologicznych (punktowe testy skórne, sIgE) w porównaniu z całą badaną grupą. Mechanizm patogenetyczny IgE-zależny tej nadwrażliwości wraz z obrazem klinicznym choroby (w tym astmą) i dużą wartością wykładników alergiczno-immunologicz-

TABELA 23. Rozwój tolerancji białek mleka krowiego przez dzieci w zależności od mechanizmu patogenetycznego reakcji nadwrażliwości¹¹³.

WIEK [LATA]	MECHANIZM IGE-ZALEŻNY (REAKCJE NATYCHMIASTOWE [%])	MECHANIZM IG-NIEZALEŻNE (REAKCJE OPÓŹNIONE) [%]
2	31,0	64,0
3	53,0	92,0
4	63,0	96,0

nych tego procesu uznano u tych dzieci za niezależne i niekorzystne wskaźniki predykcyjne oraz czynniki opóźniające proces nabywania tolerancji immunologicznej^{114,115}.

W powstawaniu tolerancji pokarmowej biorą udział trzy główne mechanizmy immunologiczne: anergia klonalna, delecja klonalna oraz aktywna supresja. Mogą one w tym samym organizmie zachodzić jednocześnie lub oddzielnie, a zasadniczymi czynnikami określającymi rodzaj wiodącego mechanizmu są: charakter antygeny (rozpuszczalny, stały), jego dawka oraz częstość podawania. Stosowanie dużych dawek antygeny powoduje rozwój tolerancji pokarmowej na drodze delecji lub anergii klonalnej; małe dawki antygeny wywołują zwykle aktywną supresję, związaną z rolą limfocytów regulatorowych Tr¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Podsumowanie 8.

Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i leczoną w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.–5. r.ż.). U pozostałych chorych stan przetrwałej nadwrażliwości pokarmowej jest indywidualnie zróżnicowany w czasie.

Proces „wyrastania” z nadwrażliwości pokarmowej determinuje kilka czynników, z których za najważniejsze należy uznać: wiek pacjenta, w którym rozpoznano chorobę i wdrożono leczenie (w tym dietę eliminacyjną), nasilenie objawów chorobowych i wyzwalające je mechanizmy patogenetyczne (IgE-zależny, IgE-niezależny, mieszany, komórkowy) oraz rodzinne obciążenie chorego atopią i/lub alergią.

Nabywanie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu następuje szybciej i w większym odsetku u chorych z nadwrażliwością pokarmową IgE-niezależną niż u chorych, u których objawy chorobowe są wyzwalane z udziałem mechanizmu patogenetycznego IgE-zależnego (atopowego).

Farmakoterapia i inne możliwości leczenia nadwrażliwości pokarmowej

Leczenie farmakologiczne stanowi „uzupełnienie” kompleksowej terapii stanów nadwrażliwości pokarmowej, kiedy same zalecenia dietetyczne okazują się mało skuteczne lub niezadowalające.

Leczenie farmakologiczne nadwrażliwości pokarmowej obejmuje postępowanie doraźne i długofalowe. Postępowanie doraźne polega na zwalczaniu objawów klinicznych dokonującej się lub dokonanej popokarmowej reakcji alergicznej. Jeśli reakcja ma charakter wstrząsowy, postępowanie to sprowadza się do opanowania objawów zagrażających życiu, w pierwszej kolejności do podania leków pierwszej pomocy, w tym epinefryny (autostrzykawka). Niezwykle ważne jest pouczenie rodziny, a także opiekunów (nauczycieli) chorego dziecka, u którego wystąpił ten typ reakcji, o zasadach udzielania pierwszej pomocy i o istocie choroby alergicznej. Reakcja taka może bowiem wystąpić zarówno w domu, jak i poza domem (przedszkole, szkoła, wycieczka, restauracja)^{119–121}.

Długofalowe postępowanie farmakologiczne polega na profilaktycznym podaniu leków antyalergicznym. Ma ono zapobiec ponownemu wystąpieniu lub nawrotom choroby alergicznej.

W postępowaniu farmakologicznym mamy do dyspozycji leki o różnej sile działania, różnych mechanizmach oddziaływania receptorowego, podawane w różnej formie i różnymi drogami do organizmu pacjenta. Ich trafny dobór, uwzględniający właściwości farmakologiczne i farmakodynamiczne oraz obraz kliniczny alergii pokarmowej (jednonarządowy, wielonarządowy), decyduje o skuteczności tej terapii w leczeniu szpitalnym i ambulatoryjnym. Żaden jednak lek, nawet najbardziej skuteczny, nie zastąpi przyczynowego leczenia nadwrażliwości pokarmowej, czyli czasowej eliminacji szkodliwego pokarmu z diety chorego. Dostępne na polskim rynku leki znajdują szerokie zastosowanie w zwalczaniu objawów nadwrażliwości pokarmowej, zarówno w fazie ostrej, jak i przewlekłej choroby (farmakologiczne postępowanie profilaktyczne). Stosuje się w tym celu leki o działaniu ogólnoustrojowym oraz miejscowym, wykorzystując ich właściwości: przeciwhistaminowe (klasyczne inhibitory receptora H₁, leki przeciwhistaminowe II i III generacji), przeciwhistaminowe i przeciwalergiczne, przeciwalergiczne, przeciwzapalne (steroidy), antyleukotrienowe i inne (leki biologiczne, inhibitory kalcyneuryny).

W przypadku reakcji pokarmowych zagrażających życiu pacjenta (wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast wdrożyć zalecane postępowanie przeciwwstrząsowe (autostrzykawka z epinefryną) i przekazać chorego do dalszej opieki w szpitalu^{8, 10, 11, 28, 33, 50, 66, 92, 100, 119–121}.

Lepsze poznanie procesu alergicznego, m.in. dzięki osiągnięciom biologii molekularnej oraz immunologii klinicznej, stwarza nowe perspektywy leczenia stanów nadwrażliwości pokarmowej. Są one oparte na zasadzie wywołania zmiany odpowiedzi układu immunologicznego osoby wrażliwej na szkodliwy pokarm ze stanu „nadreaktywności” do stanu „hipowrażliwości”. Podejmuje się więc próby leczenia osób z alergią pokarmową z wykorzystaniem metod szeroko rozumianej „immunomodulacji”. Jedną z nich jest immunoterapia doustna (*oral immunotherapy* – OIT), uznawana za alternatywną metodę w stosunku do diety eliminacyjnej w leczeniu alergii pokarmowej^{122–124}. Polega ona na podawaniu alergenu drogą doustną lub podjęzykowo (*sublingual immunotherapy* – SLIT) w dawkach zwiększających się (przez miesiące lub lata) z jednoczesnym monitorowaniem objawów klinicznych i wskaźników immunologicznych. Metoda ta dotyczy jedynie wybranych stanów alergicznych IgE-zależnych, tj. alergii na białka mleka krowiego, białka jaja kurzego oraz orzechy (arachidowe, laskowe). Podjęzykowa immunoterapia znalazła zastosowanie w leczeniu alergii krzyżowej osób uczulonych na pyłek brzozy i reagujących na jabłko. Skripak i wsp. odczulali przez 4 mies. 20 dzieci z alergią IgE-zależną na białka mleka krowiego zwiększającymi się dawkami alergenu i porównywali uzyskane wyniki z wynikami grupy 20 dzieci leczonych tylko dietą eliminacyjną (grupa placebo). Wniosek z tego badania brzmiał następująco: „w porównaniu z grupą placebo immunoterapia mlekiem powodowała różnego stopnia odczulenienie (desensytyzację) w leczonej grupie chorych”¹²³.

Wariantem metodycznym tego typu terapii jest specyficzna indukcja tolerancji pokarmowej wywołana kontaktem pacjenta z przetworzonym termicznie szkodliwym alergenem (*specific oral tolerance induction* – SOTI)^{125, 126}. Metodą tą indukuje się tolerancję w alergii na białka mleka krowiego lub białko jaja kurzego. Efekt tolerancji jest przejściowy i nie musi doprowadzić do „utrwalenia” tego procesu. Wymagane jest stałe podawanie alergenu dla podtrzymywania uzyskanego stanu, gdyż przerwa w jego podaży

zazwyczaj powoduje utratę efektu terapeutycznego^{125, 126}.

Należy stwierdzić, że OIT nie jest jeszcze licencjonowaną metodą leczenia alergii pokarmowej IgE-zależnej, chociaż wydaje się skuteczna w uzyskaniu „desensytyzacji” („odczulenie organizmu”) u pewnej grupy chorych. Nie ma także jednoznacznej opinii, czy tą drogą można uzyskać długotrwałą tolerancję, w jakiej formie należy wprowadzać alergen do organizmu (rozpuszczalny czy stały) oraz na ile jest to bezpieczna metoda leczenia chorego¹²³⁻¹²⁶. Konieczne są dalsze badania dotyczące nowych możliwości leczenia

nadwrażliwości pokarmowej oraz postępowania profilaktycznego i/lub leczniczego z wykorzystaniem niektórych szczepów bakteryjnych o właściwościach probiotycznych, prebiotyków, LC-PUFA, witaminy D, które mogą stworzyć lepsze niż dotychczas możliwości kompleksowej pomocy chorym z nadwrażliwością pokarmową^{11, 127-130}.

Podsumowanie 9.

Leczenie farmakologiczne stanowi uzupełnienie kompleksowego leczenia alergii pokarmowej i powinno być stosowane doraźnie do opanowania gwałtownie nara-

TABELA 24. Dieta matki i niemowlęcia w profilaktyce chorób alergicznych – wytyczne¹⁴⁰.

DEFINICJE LUB DZIAŁANIA INTERWENCYJNE	GRUPA LUB PUBLIKACJA			
	AAP 2008 RAPORT KLINICZNY	AAP 2000 ZALECENIA	ESPACI/ESPGHAN 1999, ESPGHAN 2008 ZALECENIA	SP-EAACI 2004, 2008 ZALECENIA
Kategorie ryzyka: grupa „dużego ryzyka”	rodzice lub rodzeństwo z udokumentowaną chorobą alergiczną	oboje rodzice oraz rodzeństwo z wywiadem alergicznym	rodzice lub rodzeństwo z chorobą alergiczną (1999)	rodzice lub rodzeństwo z udokumentowaną chorobą alergiczną
Profilaktyka w ciąży	nie ma dowodów	dotyczy eliminacji orzeszków ziemnych	–	bez specjalnego postępowania dietetycznego
Wyłącznie karmienie piersią do:	3–4. m.ż. (dowodzone) 4–6. m.ż. (obserwacja związana z wprowadzaniem stałych pokarmów)*	6. m.ż.	4–6. m.ż.*	przynajmniej do 4. m.ż., najlepiej do 6. m.ż.*
Unikanie kontaktu przez matkę w okresie laktacji z wybranymi alergenami	istnieją pewne dowody zmniejszenia częstości występowania atopowego zapalenia skóry (AZS)	orzeszki ziemne i orzechy; „rozważyć” eliminację jaj, mleka, ryb i być może innych pokarmów	–	bez specjalnego postępowania dietetycznego*
Mieszanki mlekozastępcze – profilaktyka	w porównaniu z mlekiem krowim istnieją dowody na skuteczność wybranych preparatów o wysokim (eHF) i częściowym (pHF) stopniu hydrolizy białka, nie dotyczy to preparatów sojowych	stosowanie „mieszek hipoalergicznych (preparaty o wysokim stopniu hydrolizy), dopuszczalne także preparaty z częściową hydrolizą białka, nie zaleca się preparatów sojowych	potwierdzono zdolność zmniejszonej alergogenności (1999)	preparaty o wysokim stopniu hydrolizy białka do 4. m.ż. (2004), udokumentowane zmniejszenie alergogenności (2008)
Rodzaje pokarmów stałych i uzupełniających	dowodzono skuteczności wstrzymywania się z wprowadzeniem tych pokarmów do 4. (6.) m.ż. w profilaktyce chorób alergicznych, nie ma przekonujących dowodów skuteczności w profilaktyce dotyczącej specyficznych alergenów pokarmowych po tym okresie	zalecane wprowadzenie: stałych pokarmów po 6. m.ż., produktów nabiałowych w 1. r.ż., orzeszków ziemnych, ryb w 3. r.ż.	nie wprowadzać przed ukończeniem 17 tyg. życia i nie później niż po 26 tyg. życia, nie ma przekonujących dowodów skuteczności opóźnionego wprowadzania pokarmów potencjalnie alergizujących, tj. ryb, jaj (2008)*	nie ma dowodów działania takiej diety po 4–6. m.ż.

*Zalecane również dla dzieci niezaliczanych do grupy „dużego ryzyka”, AAP – American Academy of Pediatrics, ESPACI – European Society for Pediatric Allergy and Clinical Immunology, ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, SP-EAACI – Section on Pediatrics European Academy of Allergy and Clinical Immunology

stających objawów. Należy prowadzić je długofalowo wraz z leczeniem dietetycznym wówczas, gdy samo leczenie dietetyczne nie przynosi oczekiwanych skutków w postaci poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Żaden lek, nawet o dużej doraźnej skuteczności, nie zastąpi leczenia przyczynowego alergii pokarmowej, czyli czasowej eliminacji szkodliwego pokarmu z diety chorego.

Nowe perspektywy terapeutyczne alergii pokarmowej IgE-zależnej stwarzają: immunoterapia doustna lub podjęzykowa z natywnym alergenem pokarmowym lub specyficzna „desensytyzacja” organizmu uczulonego z alergenem pokarmowym przetworzonym termicznie.

Działania zapobiegawcze w nadwrażliwości pokarmowej

Działania profilaktyczne w nadwrażliwości pokarmowej są wielokierunkowe i dotyczą osób, u których ryzyko wystąpienia choroby atopowej lub alergicznej jest możliwe lub wysoce prawdopodobne (obciążenia rodzinne, konstytucja atopowa lub alergiczna, narażenie na niekorzystne czynniki środowiskowe i infekcyjne)^{33, 41, 130–133}.

Działania profilaktyczne prowadzone w sposób kompleksowy są kierowane do ogółu społeczeństwa lub jego wybranych grup, do których należą osoby ze zwiększonym ryzykiem rozwoju alergii lub pacjenci z objawami choroby alergicznej^{11, 132, 133}. Działania te mieszczą się w szeroko rozumianych pojęciach profilaktyki pierwotnej (zapobieganie uczuleniu u osoby predysponowanej do atopii lub alergii, która jeszcze nie zetknęła się z potencjalnie szkodliwym antygenem). Profilaktyka wtórna to zapobieganie rozwojowi choroby alergicznej u osoby „uczulonej” lub kolejnym nawrotom objawów już rozwiniętej choroby alergicznej. Profilaktyka trzeciorzędowa to zapobieganie inwalidztwu narządowemu^{51, 131–133}.

Żywnienie dziecka w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym jest pierwszoplanowym obszarem działań składających się na profilaktykę pierwotną alergii pokarmowej. Jednym z kluczowych działań jest propagowanie karmienia naturalnego przez co najmniej 4–6 pierwszych miesięcy życia dziecka. Karmienie naturalne niemowląt w tym okresie w porównaniu z żywnieniem sztucznym (mieszkanką mleczną) może wpływać na zmniejszenie częstości występowania AZS oraz ryzyka wystąpienia alergii na białka mleka krowiego w pierwszych 2 latach życia. Po zalecanym okresie karmienia naturalnego

należy w żywieniu niemowlęcia i małego dziecka stopniowo i racjonalnie wprowadzać nowe produkty pokarmowe, w tym potencjalnie alergizujące (mięso, białko jaja, zboża, ryby, soja, owoce, warzywa, inne produkty) (**Tabela 24.**)^{134–140}.

Nierozłącznym elementem tego postępowania jest także racjonalne żywienie kobiet w ciąży i w okresie laktacji (dieta zbilansowana jakościowo i energetycznie). W przypadku matek zaliczanych do grupy tzw. zwiększonego ryzyka wystąpienia alergii właściwy skutek zapobiegawczy może przynieść indywidualnie dobrana dieta hipoalergiczna w okresie karmienia piersią. W stosunku do kobiet w ciąży nie wykazano jednoznacznie profilaktycznego efektu tego typu diety, pomimo istnienia klinicznych dowodów możliwości uczulenia przez kobietę ciężarną własnego dziecka (*in utero*) pokarmami, które sama spożywa^{136–141}. Istnieją kontrowersje co do uczulenia wewnątrzmacicznego, czego przykładem są badania Rowe i wsp. Autorzy ci podważyli koncepcję wczesnej, prenatalnej sensytyzacji oraz dostarczyli dowodów na to, że do uczulenia dochodzi wyłącznie po urodzeniu, w okresie wczesnego dzieciństwa. Obserwowali oni grupę 200 dzieci urodzonych w rodzinie dużego ryzyka rozwoju alergii, którym po urodzeniu (krew pępowinowa oraz w 6., 12., 24. m.ż.) oznaczano specyficzne przeciwciała w klasie IgE i IgG4 oraz profil cytokinowy (IL-4, IL-5) komórek jednojądrzastych przeciwko wybranym alergenom pokarmowym (w tym białkom jaja kurzego, białkom mleka krowiego) oraz powietrzno pochodnym (roztozom kurzu domowego). Dynamiczne zachowanie miana tych przeciwciał, z tendencją spadkową ich stężenia w przedziale wiekowym 0–24 mies., wskazuje, że dochodzi wówczas do rozwoju tolerancji („okienko czasowe”). Kontakt z alergenami w tym przedziale wiekowym może sprzyjać indukcji tolerancji immunologicznej u dziecka¹⁴².

W całokształcie profilaktyki alergii pokarmowej mieszczą się ponadto działania z właściwym wykorzystaniem preparatów leczniczo-odżywczych (hydrolizatów białek mleka krowiego, mieszanek hipoalergicznych)^{136–141, 143–147}. Do tej kategorii działań należy także zastosowanie leków antyalergicznymi i antyhistaminowymi¹⁰⁰, probiotyków i prebiotyków, LC-PUFA, witaminy D, likwidowanie zagrożeń związanych z narażeniem na dym tytoniowy oraz inne alergeny wziewne i kontaktowe oraz infekcji^{127–130, 148–151}. Działania te uzupełniają szeroko pojęta



praca edukacyjna na rzecz chorego i jego środowiska (rodzina, żłobek, przedszkole, szkoła, miejsce pracy itp.)¹⁵²⁻¹⁵⁸. Do oceny odległych efektów wczesnej interwencji dietetycznej, stosowania w okresie niemowlęcym probiotyków, prebiotyków, kwasu omega-3 i witaminy D w zapobieganiu rozwojowi chorób alergicznych i infekcyjnych w późniejszym okresie życia (młodzieńczym, dorosłym) potrzeba więcej badań i danych klinicznych¹⁴⁹⁻¹⁵².

Podsumowanie 10.

Profilaktykę alergii należy prowadzić w stosunku do dzieci zaliczanych do grupy ryzyka, czyli takich, u których ustalono w wywiadzie występowanie choroby atopowej lub alergicznej u rodziców, rodzeństwa lub krewnych.

Działania profilaktyczne (profilaktyka pierwotna alergii) polegają na kompleksowym zapobieganiu powstawaniu uczulenia organizmu. Dotyczą one okresu przedkoncepcyjnego, prenatalnego i postnatalnego. Istotną rolę w okresie postnatalnym (niemowlęcym i wczesnodziecięcym) odgrywa właściwy sposób żywienia dziecka, unikanie narażenia na wybrane alergeny oraz unikanie narażenia na inne niekorzystne czynniki środowiskowe (np. dym tytoniowy). Profilaktyka wtórna polega na zapobieganiu nawrotom choroby alergicznej po pierwszym wystąpieniu objawów klinicznych. Profilaktyka trzeciorzędowa to zapobieganie inwalidztwu narządowemu wynikającemu z przewlekłości i nawrotowości alergicznego procesu chorobowego.

Działania profilaktyczne w grupie ryzyka rozwoju alergii powinny mieć charakter kompleksowy i obejmować:

- powszechne propagowanie karmienia naturalnego niemowląt przez pierwsze 4–6 m.ż.,
- wprowadzanie do żywienia niemowlęcia stałych produktów niemlecznych (w tym glutenu) nie wcześniej niż w 4. mies. i nie później niż w 6. m.ż.

Wprowadzanie po 6. m.ż. produktów pokarmowych uznanych za wysoko alergizujące (mleko, jajo, soja, ryba) prawdopodobnie nie wpływa na zwiększenie częstości występowania chorób atopowych, uważa się nawet, że opóźnienie takiego sposobu żywienia może sprzyjać rozwojowi tych chorób.

Nie ma dowodów na przewagę hydrolizatów białka mleka krowiego, stosowanych profilaktycznie w żywieniu niemowląt z grupy ryzyka rozwoju procesu alergicznego, nad karmieniem naturalnym. Hydrolizaty białkowe, stosowane w profilaktyce, mają przewagę nad mieszkanką mleczną w żywieniu niemowląt. Mogą one zapobiegać wystąpieniu AZS lub opóźnić jego rozwój,

jednak o ostatecznym efekcie decyduje stopień hydrolizy białka (mieszanek eHF, pHF).

Nie ma dostatecznych dowodów odnośnie do przydatności w profilaktyce mieszanek elementarnych (AAF) w rozwoju chorób atopowych.

Ograniczenia dietetyczne stosowane przez kobiety w ciąży nie przyniosły zadowalających efektów dotyczących zmniejszenia częstości występowania chorób atopowych u ich dzieci.

Eliminacja niektórych produktów pokarmowych z diety kobiety karmiącej piersią w okresie laktacji (uzasadniona obecnością alergenów pokarmowych w jej mleku) wywoływała korzystny efekt tylko wśród niemowląt z AZS.

Ocena skuteczności diety wzbogaconej w probiotyki, prebiotyki, LC-PUFA, witaminę D i inne składniki (mieszanki mleczne lub mlekozastępcze), stosowanej w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym, w profilaktyce chorób alergicznych i infekcyjnych wymaga dalszych badań naukowych i klinicznych.

Aspekty społeczne i ekonomiczne alergii pokarmowej**

WEDŁUG „BIAŁEJ KSIĘGI ALERGI” WAO (2011) choroby alergiczne dotyczą ok. 30–40% populacji świata¹⁵⁹. Ze względu na zwiększającą się częstość występowania zajmują znaczące miejsce pomiędzy innymi chorobami przewlekłymi i stają się w krajach rozwiniętych problemem zdrowia publicznego¹⁵⁹⁻¹⁶³.

Alergia pokarmowa, podobnie jak inne schorzenia alergiczne, jest chorobą przewlekłą dzieci, młodzieży i dorosłych, której częstość występowania jest oceniana przez Światową Organizację Zdrowia na ok. 3–8% populacji dziecięcej i ok. 1–3% populacji dorosłych⁷. W „Białej księdze alergii” WAO wskazuje, że z jej powodu cierpi 220–520 mln ludzi na świecie¹⁵⁹. W Polsce alergia pokarmowa figuruje w wykazie chorób przewlekłych, wrodzonych lub nabytych, dla których leki i wyroby medyczne przepisuje się bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością¹⁶⁴.

Ze względu na skalę problemu w wielu krajach podjęto badania zmierzające do oceny skutków społecznych i ekonomicznych alergii pokarmowej, zarówno pod kątem negatywnego wpływu choroby na jakość życia chorych i ich rodzin, jak i generowanych przez nią kosztów, w tym znaczącego wpływu kosztów leczenia alergii na białka mleka krowiego na ogólne zasoby finansowe przeznaczone na ochronę

zdrowia w niektórych krajach. Tematyka ta stała się przedmiotem wielu publikacji^{154,165-174}.

Wieloaspektowym problemem alergii pokarmowej w krajach Unii Europejskiej poświęcony został międzynarodowy projekt badawczy – EuroPrevall. Jeden z jego głównych wątków skupia się na ocenie społeczno-ekonomicznych skutków alergii pokarmowej^{171,173,174}. Zdaniem uczestników tego projektu skutki społeczne tej choroby mogą mieć w Europie znacznie większy zasięg, niż dotychczas sądzono – dotyczą one różnych sfer życia chorych i ich rodzin, obniżając jego jakość^{171,173}.

Grupa badaczy realizujących projekt zwróciła uwagę na fakt, że koszty ekonomiczne alergii pokarmowej ponoszone są na różnych poziomach funkcjonowania społeczeństwa, zarówno przez podmioty publiczne, jak i prywatne. Badacze wskazali wielu „interesariuszy” (*stakeholders*) obciążonych kosztami tej choroby: konsumentów (głównie chorzy i ich rodziny), przemysł spożywczy (producenci i przetwórcy żywności, handel detaliczny, firmy gastronomiczne i restauracje), opiekę zdrowotną i socjalną (szpitale, poradnie specjalistyczne i podstawowej opieki zdrowotnej, laboratoria diagnostyczne, opieka socjalna – głównie zasiłki), opiekunów i instytucje opiekuńcze (rodzice i bliscy, szkoły, przedszkola, żłobki, organizacje pozarządowe), pracodawców, instytucje i agencje zajmujące się regulacjami prawnymi i kontrolą (lokalne i międzynarodowe)¹⁷¹. Koszty bezpośrednie choroby ponoszone przez jednostki (chorych lub ich opiekunów) i gospodarstwa domowe (rodziny) wiążą się głównie ze specjalnym żywnością, opieką nad chorymi dziećmi, leczeniem, dojazdami do lekarza oraz poszukiwaniem właściwych informacji o chorobie, natomiast koszty pośrednie ponoszone przez sektor publiczny – głównie z zapewnieniem chorym opieki medycznej (wydatki na świadczenia zdrowotne, w tym leki)^{165,171,174}. Koszty pośrednie ponoszone przez chorych (rodziców chorych dzieci) mierzone są w kategoriach utraconej szansy, włączając w to czas przeznaczony na korzystanie z opieki medycznej, poszukiwanie informacji o chorobie, utraconą możliwość wykonywania pracy zarobkowej przez chorego lub jego opiekunów (zwolnienia lub rezygnacja z pracy) oraz utraconą możliwość wypoczynku. W kategorii kosztów niewymiernych choroby oceniano jakość życia chorych i ich rodzin^{171,173,174}. Wyniki badań prowadzonych pod tym kątem nad alergią pokarmową wskazują

na wiele niekorzystnych zjawisk zaburzających codzienne funkcjonowanie i kontakty społeczne chorego i jego rodziny (trudności wynikające z zaleceń diety eliminacyjnej, stres związany z ryzykiem popełnienia błędu dietetycznego). Następstwem jest znaczne obniżenie jakości życia chorych i ich rodzin, a także negatywny wpływ na stan psychoemocjonalny i rozwój fizyczny chorujących dzieci^{154,167-171,173}.

Potrzeba kontynuacji tego typu badań i upowszechnienia ich wyników w społeczeństwie wiąże się z koniecznością prowadzenia szeroko rozumianej działalności edukacyjnej, obejmującej nie tylko chorego i jego rodzinę, ale te wszystkie podmioty publiczne i prywatne, które mają bezpośredni i pośredni wpływ na stan zdrowia jednostki i społeczeństwa^{158,171-173,175}.

W niektórych krajach instytucje państwowe zajmujące się problemami zdrowia publicznego, towarzystwa naukowe oraz organizacje zrzeszające pacjentów i ich rodziny podjęły działania mające na celu zmniejszenie negatywnych skutków alergii pokarmowej. Problemy związane z tą chorobą poddano analizie i podjęto działania edukacyjne adresowane zarówno do chorych i ich rodzin, jak i do środowiska medycznego. Przykładem takich działań jest opracowanie zunifikowanych wytycznych dotyczących diagnostyki i postępowania leczniczego w alergii pokarmowej, poprzedzone dogłębną analizą dostępnych badań światowych. Wytyczne te publikowane są na ogólnodostępnych stronach internetowych, niekiedy w dwóch wersjach: dla lekarzy i osób profesjonalnie związanych z ochroną zdrowia oraz dla pacjentów lub ich rodziców; liczne są również strony edukacyjne adresowane do chorych dzieci i ich opiekunów^{4,11,120,139,176-179}.

Problematyka ta wydaje się w Polsce nadal niedoceniana. Jedyne opublikowane dotychczas stanowisko dotyczące alergii i nietolerancji pokarmowej opracowane przez polską grupę ekspertów ukazało się w 1997 r.¹⁸⁰.

Podsumowanie 11.

Choroby przewlekłe, w tym choroby alergiczne, cechuje długotrwałość, nawrotowość i uciążliwość objawów chorobowych. W perspektywie finansowania opieki zdrowotnej, sytuacji chorego, jego rodziny i otoczenia, choroba przewlekła jest poważnym problemem społeczno-ekonomicznym. Do chorób takich należy alergologia pokarmowa, która powoduje obniżenie jakości życia



chorującego dziecka lub pacjenta dorosłego oraz ich rodzin, co wpływa negatywnie na stan psychoemocjonalny chorego oraz zaburza jego kontakty społeczne.

Alergia pokarmowa generuje również koszty ekonomiczne, ponoszone przez różne podmioty (publiczne i prywatne) uczestniczące w życiu społeczeństwa.

Koszty bezpośrednie choroby obciążają zarówno chorych i ich rodziny (wydatki związane ze specjalnym żywieniem i opieką nad chorymi dziećmi, leczeniem, dojazdami, poszukiwaniem informacji o chorobie), jak i sektor publiczny (wydatki na świadczenia zdrowotne i leki). Koszty pośrednie ponoszone przez samych chorych lub ich rodziców mierzone są w kategoriach utraconej szansy (czas utracony na korzystanie z opieki medycznej, poszukiwanie informacji o chorobie, utracona możliwość wykonywania pracy zarobkowej, utracona możliwość wypoczynku), a ponoszone przez sektor publiczny to głównie koszty utraconej produktywności oraz wydatki w sferze zabezpieczenia społecznego. Kosztem niewymiernym choroby jest obniżona jakość życia chorych i ich rodzin.

Do zmniejszenia kosztów społeczno-ekonomicznych alergii pokarmowej konieczne są działania edukacyjne pozwalające na zwiększenie poziomu wiedzy na temat właściwego rozpoznawania choroby i zasad jej leczenia (głównie dietą eliminacyjną). Powinny one dotyczyć: rodziców chorych dzieci, chorych dorosłych, ich rodzin, personelu zajmującego się zawodowo opieką i edukacją zdrowotną, osób i instytucji zajmujących się produkcją i dystrybucją żywności oraz żywieniem, a także personelu instytucji opiekuńczo-edukacyjnych.

Zależności pomiędzy chorobą przewlekłą, jaką jest alergia pokarmowa, a jakością życia chorych i kosztami generowanymi przez tę chorobę ponoszonymi zarówno przez chorych i ich rodziny, jak i gospodarke powinny być w naszym kraju przedmiotem badań prospektywnych. Wskazane jest również podjęcie działań edukacyjnych adresowanych do różnych kręgów społeczeństwa. ■

prof. zw. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski

*Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny*

17-274 Białystok, ul. Waszyngtona 17

tel. +48 85 742 22 71, faks + 48 85 742 38 41

maciej.kaczmarski@umb.edu.pl

Słownik pojęć zastosowanych w tekście

AAF (amino acid formula) – mieszanka mlekozastępcza, w której frakcję białkową zastąpiono zestawem syntetycznych aminokwasów

aktywna immunosupresja – hamowanie aktywności komórek przez interakcje z innymi komórkami produkującymi cytokiny supresyjne lub limfocytami idiotypowo swoistymi, które rozpoznają receptor dla określonego antygeny

alergen – substancja o cechach i właściwościach antygeny, potencjalnie szkodliwa dla tych osób, u których wywołuje stan uczulenia organizmu

alergia – przejaw nadwrażliwości organizmu ze specyficzną odpowiedzią immunologiczną na swoisty alergen; istotą alergii jest jakościowo zmieniona reaktywność tkanek organizmu, oparta na reakcji antygen – przeciwciało lub antygen – komórka immunologicznie kompetentna

alergia krzyżowa – jednoczesna nadwrażliwość organizmu na alergeny pokarmowe, powietrzno pochodne lub kontaktowe wykazujące homologię sekwencji aminokwasowej, zwłaszcza w obrębie epitopów

alergia pokarmowa – przejaw nadwrażliwości organizmu w formie szerokiego spektrum dolegliwości klinicznych (jedno- lub wielonarządowych) wywołanych spożytym lub spożywanym pokarmem (alergenem pokarmowym), który zapoczątkowuje i/lub podtrzymuje reakcję immunologiczną organizmu

anafilaksja – swoista antygenowo odpowiedź immunologiczna, w której pośredniczą przede wszystkim przeciwciała klasy IgE; reakcja zagrażająca życiu ze względu na gwałtowne rozszerzenie naczyń (spadek ciśnienia) i skurcz mięśni gładkich (w tym oskrzeli)

anergia klonalna – stan niereaktywności limfocytów T, które pomimo ekspozycji na antygen nie są zdolne do efektywnej odpowiedzi immunologicznej

antygen – substancja obca dla organizmu powodująca wytworzenie swoistej odpowiedzi immunologicznej, tj. przeciwciał reagujących z komórkami immunologicznie kompetentnymi poprzez swoiste receptory zlokalizowane na tych komórkach

atopia – genetycznie uwarunkowana (osobnicza lub rodzinna) odpowiedź immunologiczna polegająca na zdolności organizmu do systematycznego wytwarzania przeciwciał uczulających w klasie IgE, po zadziałaniu zwyczajowej dawki alergenu środowiskowego

cytokiny – termin podstawowy dla cząsteczek rozpuszczalnych, które pośredniczą w reakcjach między komórkami

DBPCFC (*double blind placebo controlled food challenge*) – podwójnie zaślepiąca prowokacyjna próba pokarmowa z użyciem placebo

delecja klonalna – eliminacja określonych klonów limfocytów w pewnym stadium ich dojrzewania

efekt cytotoksyczny – zdolność do zabijania komórek

eHF (*extensively hydrolyzed formula*) – mieszanka mlekozastępcza o wysokim stopniu hydrolizy frakcji białkowej

epitop – pojedyncza determinanta antygenowa; określona sekwencja aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym; czynnościowo jest ona częścią antygeny, który łączy się z paratopem przeciwciała

GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) – tkanka limfoidalna związana z jelitem

hapten – mała cząsteczka, która może działać jak epitop, lecz nie jest zdolna sama w sobie do wywołania odpowiedzi przeciwciał

HRF (*rice hydrolyzed formula*) – mieszanka mlekozastępcza, hydrolizat ryżowy

HSF (*soy hydrolyzed formula*) – mieszanka mlekozastępcza, hydrolizat sojowy

immunogeny – mający zdolność wywoływania odpowiedzi immunologicznej, w której uczestniczą m.in. limfocyty T i B

immunomodulacja – biologiczne możliwości oddziaływania na układ immunologiczny organizmu poprzez: stymulację (immunostymulacja), hamowanie (immunosupresja) lub działania korygujące reaktywność immunologiczną (immunoregulacja)

immunoterapia – podanie alergenu przyczynowego do organizmu uczulonego w dawce zwiększającej się, w odpowiednich odstępach czasowych i odpowiednią drogą (doustną, podskórną, podjęzykową) w celu odczulania organizmu (desensytyzacji), co prowadzi do uzyskania trwałej tolerancji immunologicznej i klinicznej na ten alergen

interleukiny – grupa cząsteczek odgrywających rolę w przekazywaniu sygnałów między komórkami układu odpornościowego

kompleks immunologiczny – produkt reakcji antygen – przeciwciała, który także może zawierać składowe dopełniacza

ligand – cząsteczka wiążąca lub łącząca

LC-PUFA (*long-chain polyunsaturated fatty acids*) – długołańcuchowe wielonasycone kwasy tłuszczowe

MALT (*mucosal-associated lymphoid tissue*) – tkanka limfoidalna powiązana z błonami śluzowymi

MCT (*medium-chain triglycerides*) – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

multiple food allergy (nadwrażliwość wielopokarmowa) – jednoczesna nadwrażliwość organizmu na dwa lub więcej alergenów pokarmowych

nadwrażliwość – obiektywnie odtwarzalne objawy wywołane ekspozycją organizmu na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe

nadwrażliwość pokarmowa – przejaw niezdolności organizmu do wytworzenia i podtrzymywania tolerancji immunologicznej spożywanych produktów pokarmowych lub „naruszenia lub załamania” wcześniej istniejącej tolerancji

niepożądana reakcja na pokarmy – powtarzalne i odtwarzalne dolegliwości kliniczne występujące u niektórych osób (niezależnie od wieku) po spożyciu pokarmu (pokarmów) lub związków dodawanych do żywności

odpowiedź immunologiczna pierwotna – (komórkowa lub humoralna) następująca po pierwszym zetknięciu się organizmu z danym antygenem

odpowiedź immunologiczna wtórna – następuje po wtórnym lub kolejnym zetknięciu organizmu z danym antygenem

OIT (*oral immunotherapy*) – doustne podanie alergenu w celu wywołania tolerancji immunologicznej w organizmie

patogen – organizm powodujący chorobę

pHF (*partially hydrolyzed formula*) – mieszanka mlekozastępcza o częściowej hydrolizie frakcji białkowej

prezentacja antygeny – proces, za pomocą którego pewne komórki organizmu (komórki prezentujące antygen) prezentują na powierzchni antygen dający się rozpoznać przez limfocyty

prime, priming – powodowanie pierwotnego uczulenia organizmu na antygen

przetwarzanie (obróbka) antygeny – przekształcanie antygeny do postaci, która może być rozpoznawana przez komórki immunologicznie kompetentne

PTS – punktowe testy skórne

receptor – cząsteczka powierzchni komórki, która wiąże się w sposób swoisty ze szczególną cząsteczką pozakomórkową

SF (*soy formula*) – mieszanka mlekozastępcza oparta na izolowanej frakcji białka sojowego

SLIT (*sublingual immunotherapy*) – podjęzykowe podanie alergenu w celu wywołania tolerancji immunologicznej w organizmie



SOTI (*specific oral tolerance induction*) – podaż specyficznego (przetworzonego) alergenu w celu wywołania przejściowej lub trwałej tolerancji immunologicznej organizmu

swoistość i pamięć immunologiczna – dwie cechy odporności nabytej; układ odpornościowy odpowiada efektywniej na drugie lub kolejne zetknięcie z danym antygenem

testy skórne – reakcja skóry na wstrzyknięcie lub kontakt z antygenem, alergenem

tolerancja immunologiczna – antygenowo specyficzna supresja humoralnej i komórkowej odpowiedzi organizmu, w następstwie wcześniejszej ekspozycji doustnej, podskórnej lub śluzówkowej na ten antygen

tolerancja kliniczna – brak odpowiedzi organizmu na ekspozycję przyczynowym antygenem, nawet po długim czasie abstynencji

żywność – zbiór biologicznie aktywnych substancji (związków, składników) o istotnym znaczeniu dla życia człowieka, pełniących nie do końca poznane funkcje fizjologiczno-metaboliczne w jego organizmie.

Podziękowania

Publikacja objęta grantem naukowym firmy Mead Johnson Nutrition – „ALERNI – program edukacyjny, poświęcony alergii pokarmowej u dzieci”.

Piśmiennictwo

- Ortolani C, Vighi G. Definition of adverse reaction to food. *Allergy* 1995; (20 Suppl):8–13.
- Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–824. Erratum in *Allergy* 2001;56:1229.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl T, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–36.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for 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.
- Wróblewska B. Wielka ósemka alergenów pokarmowych. *Terapia* 2002;4:15 [za] Report of the FAO Technical Consultation on Food Allergies. Rome: Food Agriculture Organisation of the United Nations 1995.
- Food Allergies. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN) Information Note No. 3/2006. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_03_allergy_June06_en.pdf.
- FAO/WHO Food Standards. Foods derived from biotechnology CAC/GL 44–203. Available at: <http://www.codexalimentarius.net>.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:803–5.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Alergia na pokarmy – postępy minionej dekady: styczeń 1998 – January 2008. *Med Prakt Pediatr* 2008;6:15–23.
- Vandenplas Y. Optimizing the diagnosis and management of cow's milk allergy within primary care. *Eur Pediatr Rev* 2009;3:1–4.
- Fiocchi A, Brozek J, Schunemann 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.

- Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46.
- Eggesbo M. The prevalence of CMA/CMI in young children. *Allergy* 2001;56:393–402.
- Høst A. Cow's milk allergy. *J R Soc Med* 1997; (Suppl 30):34–9.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567–73.
- Kaczmarek M, Cudowska B, Bandzul K i wsp. Częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt w regionie północno-wschodniej Polski. The prevalence of food allergy in infants in north-east Poland. *Nowa Pediatria* 1999;4:26–8.
- Kaczmarek M, Korotkiewicz-Kaczmarek E, Bobrus-Chociej A. Aspekty epidemiologiczne, kliniczne i społeczne alergii pokarmowej. Część I. Aspekty epidemiologiczne. Epidemiological, clinical and social aspects of food allergy. Part I. Epidemiological aspects. *Przegl Pediatr* 2008;38:215–7.
- Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004;34: 1534–41.
- Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner W, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290–5.
- Wysocka M, Jędrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML. Nadwrażliwość na pokarmy wśród dorosłych mieszkańców łodzi – badanie ankietowe. *Alergia Astma Immunol* 2007;4:191–9.
- Majkowska-Wojciechowska B, Wardzyńska A, Łuczynska M i wsp. Nadwrażliwość na pokarmy w populacji dzieci szkolnych w łodzi – wyniki badań ankietowych w projekcie „EuroPrevall”. Food hypersensitivity in the population of school children in Łódź – results of the “EuroPrevall” surveys. *Alergia Astma Immunol* 2009;14:35–44.
- Rymarczyk B, Gluck J, Józwiak P, et al. Częstość występowania i charakterystyka reakcji nadwrażliwości na pokarmy w populacji śląskiej – badania ankietowe. Incidence and variety of clinical manifestation of food hypersensitivity in the population of Silesia – a questionnaire based study. *Alergia Astma Immunol* 2009;14:248–51.
- Lis G, Bręborowicz A, Cichoń-Jarosz, et al. Increasing prevalence of asthma in school children – ISAAC Study (International Studies of Asthma and Allergies in children). *Pneumonol Alergol Pol* 2003;71:336–43.
- Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;65:482–90.
- Kamer B, Raczynska J, Sobczyńska K. Częstość występowania chorób alergicznych u niemowląt i młodszych dzieci w populacji łódzkiej. *Ped Pol* 1999;74:665–8.
- Kamer B, Raczynska J, Sobczyńska K, et al. Częstość występowania alergii pokarmowej u niemowląt i małych dzieci w populacji łódzkiej. Materiały II Sympozjum Naukowego. Dziecko Łódzkie. Problemy zdrowotne i psychospołeczne populacji wieku rozwojowego. Łódź 31 maja 2001.
- Rudziński E. *Alergeny*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008.
- Wąsowska-Królikowska K, Krogulska A. Alergia przewodu pokarmowego u dzieci; przebieg kliniczny, diagnostyka, leczenie. *Gastrointestinal food allergy in children*. *Przegl Pediatr* 2006;36:125–33.
- Gocki J, Bartuzi Z. Charakterystyka alergenów pokarmowych. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton, Łódź 2006;17–33.
- Kucharska E, Bober J, Ogoński T. Molecular, cellular and physiological mechanisms of immunological hyperresponsiveness/sensitization to food. In: *Chemical and biological properties of food allergens*. Jędrzychowski L, Wichers HJ (eds.). CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton 2010;1–43.
- Wróblewska B, Jędrzychowski L. Changes in immunoreactivity and allergenicity of milk allergens during technological process. In: *Chemical and biological properties of food allergens*. Jędrzychowski L, Wichers HJ (eds.). CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton 2010;206–12.
- Baumgartner S, Schubert-Ullrich P. Egg allergens. In: *Chemical and biological properties of food allergens*. Jędrzychowski L, Wichers HJ (eds.). CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton 2010;213–22.
- Samartín S, Marcos A, Chandra RK, et al. Food hypersensitivity. *Nutrition Research* 2001;21:473–97.

- ³⁴ Zagórecka E. Nadwrażliwość na substancje dodatkowe dodawane do żywności. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton, Łódź 2006;160–75.
- ³⁵ Cudowska B. Reakcje krzyżowe a nadwrażliwość pokarmowa. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton, Łódź 2006;59–68.
- ³⁶ Vieths S, Scheurers, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:47–68.
- ³⁷ Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981–9.
- ³⁸ Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881–90.
- ³⁹ Bindslev-Jensen C. Allergy risk of genetically engineered foods. *Allergy* 1998;53:58–61.
- ⁴⁰ Berstein JA, Berstein IL, Bucchini L, et al. Clinical and laboratory investigation of allergy to genetically modified foods. *Environ Health Perspect* 2003;111:1114–21.
- ⁴¹ Strobel S, Hourihane O'B. Gastrointestinal allergy: clinical symptoms and immunological mechanism. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12 (Suppl. 14):43–6.
- ⁴² Bischoff SC, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy. New insight into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005;128:1089–113.
- ⁴³ Sybilski AJ. Rozwój chorób atopowych w okresie prenatalnym i wczesnego dzieciństwa. Prenatal and postnatal onset of allergic diseases. *Nova Paediatrica* 2006;2:46–50.
- ⁴⁴ Coombs RRA, Gell PGH. The classification of allergic reactions underlying disease. In: *Clinical aspects of immunology*. 1st ed. Gell PGH, Coombs RRA (eds.). Blackwell Scientific Publications. Oxford 1963;317–37.
- ⁴⁵ Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a reinterpretation. *Trends Immunol* 2003;24:376–9.
- ⁴⁶ Chandra RK, Gill B, Kumari S. Food allergy and atopic disease; pathogenesis, diagnosis, prediction of high risk prevention. *Ann Allergy* 1993;71:495–502.
- ⁴⁷ Høst A, Husby S, Osterballe P. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663–70.
- ⁴⁸ Eljasiewicz E, Kaczmarski M, Krasnow A, et al. Objawy kliniczne nadwrażliwości pokarmowej u dzieci karmionych piersią. Clinical symptoms of atopic diseases in breast-feeding infants. *Nova Paediatrica* 2000;4:11–5.
- ⁴⁹ Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in children. *Pediatrics* 2003;111:1609–16.
- ⁵⁰ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16–25.
- ⁵¹ Kaczmarski M. Nadwrażliwość pokarmowa u dzieci i młodzieży. Food hypersensitivity in children and youth. *Stand Med Pediatr* 2009;6:379–98.
- ⁵² Matuszewska E, Kaczmarski M. Postaci kliniczne nadwrażliwości pokarmowej u dzieci. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton, Łódź 2006;69–78.
- ⁵³ Wahn U. What drives the allergic march. *Allergy* 2000;55:591–9.
- ⁵⁴ Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631–7.
- ⁵⁵ Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence. A cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:280–5.
- ⁵⁶ Clein N. Cow's milk allergy in infants and children. *Int Arch Allergy App Immunol* 1958;13:245–56.
- ⁵⁷ Kaczmarski M. Postaci kliniczne alergii na białka mleka krowiego. Clinical forms of cow milk protein intolerance in children. *Pol Tyg Lek* 1989;44:81–5.
- ⁵⁸ Hosking CS, Heine RG, Hill D. The Melbourne milk allergy study – two decades of clinical research. *ACI International* 2000;12:198–205.
- ⁵⁹ Vandenplas Y, Brueton M, Dupont CH, et al. Guidelines for diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902–8.
- ⁶⁰ Eigenmann PA. The spectrum of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:265–71.
- ⁶¹ Zapolska B, Szczepański M, Roślan K, et al. Hematological reactions in children with food allergy. *Rocz Akad Med Białystok* 1999;40:561–6.
- ⁶² Bahna S. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:414–20.
- ⁶³ Kaczmarski M, Wasilewska J, Lasota M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy. *Rocz Akad Med Białystok* 2005;50:27–8.
- ⁶⁴ Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983;38:167–72.
- ⁶⁵ Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988;61:47–52.
- ⁶⁶ Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin N Am* 2006;90:97–127.
- ⁶⁷ Dupont Ch, Heyman M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; Suppl 30: S50–7.
- ⁶⁸ Lyngkaran N, Davis K, Robinson MJ, et al. Cows' milk protein-sensitive enteropathy: an important contributing cause of secondary sugar intolerance in young infants with acute infective enteritis. *Arch Dis Child* 1979;54:39–43.
- ⁶⁹ Savilahi E. Food induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; Suppl 30: S61–6.
- ⁷⁰ Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:949–66.
- ⁷¹ Semeniuk J, Kaczmarski M. Gastroesophageal reflux in children and adolescents. Clinical aspects with special respect to food hypersensitivity. *Adv Med Sci* 2006;2:322–6.
- ⁷² Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formula in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062–8.
- ⁷³ Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11–28.
- ⁷⁴ Burks W. Diagnosis of allergic reactions to food. *Pediatr Ann* 2000;29:744–55.
- ⁷⁵ Wasilewska J, Kaczmarski M. Trudności i pomyłki w rozpoznawaniu nadwrażliwości pokarmowej. *Klin Pediatr Alergol Wieku Rozw* 2000;8:207–9.
- ⁷⁶ Høst A, Andrae S, Charkin S. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–69.
- ⁷⁷ Lieberman JA, Sicherer SH. The diagnosis of food allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:439–43.
- ⁷⁸ Kaczmarski M. Testy diagnostyczne, prowokacyjna próba pokarmowa (kiedy, u kogo?) i leczenie dietą eliminacyjną w nadwrażliwości pokarmowej u dzieci i młodzieży. Diagnostic tests, food challenge test (when and in whom?); elimination diet treatment (why, how long?) in food hypersensitivity in children and adolescents. *Przegl Pediatr* 2006;36:93–6.
- ⁷⁹ Binslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges with immediate reactions to foods – position paper from the EAACI. *Allergy* 2004;59:690–7.
- ⁸⁰ Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, et al. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865–70.
- ⁸¹ Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, et al. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905–12.
- ⁸² Rance F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;4:35–49.
- ⁸³ Niggemann B. When is oral food challenge positive. *Allergy* 2010;65:2–6.
- ⁸⁴ Kaczmarski M, Cudowska B, Korotkiewicz-Kaczmarska E. Clinical methods for diagnosis of food allergies. W: *Chemical and biological properties of food allergens*. Jędrychowski L, Wichers HJ (red.). CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton 2010;127–45.
- ⁸⁵ Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenge to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1541–6.
- ⁸⁶ García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnostics of immediate hypersensitivity to cow's milk proteins in infant. *J Allergy Clin Immunol* 200;107:185–95.
- ⁸⁷ Boyano-Martínez, García-Ara C, Díaz-Pena JM. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304–9.
- ⁸⁸ Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:213–25.
- ⁸⁹ Turnjamaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN. Present status of atopy patch tests. *Allergy* 2006;61:1377–84.



- ⁹⁰ Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Rocznik Akad Med Białystok* 2005;50:261–7.
- ⁹¹ Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41–4.
- ⁹² Chapman J, Bernstein L, Rufus E, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96: S1–67.
- ⁹³ Kjellman NIM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique. *Clin Allergy* 1976;6:51–6.
- ⁹⁴ Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, et al. IgE-Mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007;51: 135–47.
- ⁹⁵ Roehr ChC, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;3:548–53.
- ⁹⁶ Wasilewska J, Kaczmarek M, Bartuzi Z. Rozpoznawanie alergii pokarmowej. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton, Łódź 2006;177–92.
- ⁹⁷ Mofidi S. Nutritional management of pediatric hypersensitivity. *Pediatrics* 2003;111:1645–53.
- ⁹⁸ Botey J, Eserverri JL, Dordal MT, et al. Alternative milk formulas in allergies to proteins in cow's milk. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;312:100–2.
- ⁹⁹ Bahna S. Critique of various dietary regimens in the management of food allergy. *Ann Allergy* 1986;57:48–52.
- ¹⁰⁰ Kaczmarek M. Leczenie nadwrażliwości pokarmowej. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton Łódź 2006;193–203.
- ¹⁰¹ Isolauri E, Sutas Y, Salo M, et al. Elimination diet in cow's milk; risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004–9.
- ¹⁰² Eggesbo M, Botten G, Stigum H. Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents. *J Pediatr* 2001;139:583–7.
- ¹⁰³ Kaczmarek M, Ołdak E, Taraszkiewicz F. Soybean protein intolerance in children. Nietolerancja białka sojowego u dzieci. *Pol Tyg Lek* 1988;43:816–21.
- ¹⁰⁴ Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Soy infant formulae and follow-on formulae. A commentary by the ESPGHN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352–61.
- ¹⁰⁵ Wang J. Management of the patient with multiple food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:271–7.
- ¹⁰⁶ Larramendi CH, Esteban M, et al. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy* 1992;47:490–4.
- ¹⁰⁷ David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1984;59:983–6.
- ¹⁰⁸ Barbie E, Gerarduzzi T, Longo G, et al. Fatal allergy as possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59:668–9.
- ¹⁰⁹ 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.
- ¹¹⁰ Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005;206:232–59.
- ¹¹¹ Weiner H. Oral tolerance: immune mechanism and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect* 2001;3:947–54.
- ¹¹² Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic disease in children. *Allergy Immunol* 2002;13 (Suppl 15):23–8.
- ¹¹³ Vanto T, Helppölä S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218–22.
- ¹¹⁴ Santos A, Dias A, Pineiro JA. Predictive factors for persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1127–34.
- ¹¹⁵ Sampaio G, Marinho S, Prates S, et al. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy* 2005;60:411–2.
- ¹¹⁶ Strobel S, Mowat A. Immune response to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998;19:173–81.
- ¹¹⁷ Herz U. Immunological basis and management of food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;4 (Suppl. 2): S54–7.
- ¹¹⁸ Bobrus-Chociej A, Kaczmarek M. Tolerancja pokarmowa. Food tolerance. *Przegląd Pediatr* 2010;40:63–7.
- ¹¹⁹ Chafen JJ, Newberry SJ, Riedel MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systemic review. *JAMA* 2010;303:1848–56.
- ¹²⁰ Ebisawa M. Management of food allergy in Japan „Food allergy management guideline 2008 (revision from 2005) and „guidelines for the treatment of allergic diseases in schools“. *Allergol Int* 2009;58:475–83.
- ¹²¹ Kruszewski J. Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny – definicja, przyczyny, epidemiologia, symptomatologia, postępowanie. Anafilaksja, anafilaktyczny szok – definicja, etiologia, epidemiologia, symptomatologia and treatment. *Stand Med Pediatr* 2009;6:399–413.
- ¹²² Eigenmann PA, Beyer K, Wesley Burks A, et al. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19 (Suppl 19):26–39.
- ¹²³ Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154–6.
- ¹²⁴ Narisety SD, Skripak JM, Steele P, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:610–2.
- ¹²⁵ Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320–2.
- ¹²⁶ Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitization more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011;96:259–64.
- ¹²⁷ Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:255–62.
- ¹²⁸ Bartuzi Z. Immunoterapia i probiotyki. W: *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton, Łódź 2006;204–8.
- ¹²⁹ Calder PC, Kremmyda LS, Vlachova M, et al. Is there a role for fatty acids in early programming of the immune system? *Proceed Nutr Soc* 2010;69: 373–80.
- ¹³⁰ Vassallo MF, Camargo CA. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217–22.
- ¹³¹ Kjellmann NIM. Prediction and prevention of atopic allergy. *Allergy* 1998;53:67–71.
- ¹³² Fiocchi A, Marteli A, de Chiara A, et al. Primary dietary prevention of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:3–13.
- ¹³³ Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; Suppl 16:4–5, 9–32.
- ¹³⁴ Schmidt E, Eden-Köhler J, Tonkaboni F, et al. Alimentary allergy prevention in infants with familial increased allergic risk: the effect of different feeding regimens in the first 6 months on atopic manifestations during the first year of life. A large scale feeding trial. In: *Intestinal immunology and food allergy*. Nestle Nutrition Workshop Series. de Weck AL, Sampson HA (eds.). Nestec Ltd, Vevey/Raven Press Ltd, New York 1995;34:231–48.
- ¹³⁵ Exl BM. Cow's milk protein allergy and possible means for its prevention. *Nutrition* 2001;17:642–51.
- ¹³⁶ Małaczyńska T. Możliwości interwencji pokarmowych w prewencji chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunol* 2010;15:61–71.
- ¹³⁷ Chandra RK, Gill B, Kumari S. Food allergy and atopic disease: pathogenesis, diagnosis, prediction of high risk and prevention. *Ann Allergy* 1993;71:495–502.
- ¹³⁸ Barclay L, Vega CH. Guidelines issued for nutritional options for early life may affect development of atopic disease. *Pediatrics* 2008;121:183–91.
- ¹³⁹ Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary product used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI, Committee on Hypoallergenic Formulas and the ESPGHN Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80–4.
- ¹⁴⁰ Sicherer SH, Burks AW. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:29–33.
- ¹⁴¹ Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional milk formulas. *Ann Allergy* 1991;7:129–32.
- ¹⁴² Rowe J, Kusel M, Holt BJ, et al. Prenatal versus postnatal sensitization

- to environmental allergens in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1164–73.
- ¹⁴³ Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, et al. Effect of whey hydrolysate on prophylaxis of atopic diseases. *Ann Allergy* 1992;68:419–24.
- ¹⁴⁴ Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. 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.
- ¹⁴⁵ von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. GINI plus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until 6 years: long-term results from German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442–7.
- ¹⁴⁶ Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD000133; *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000132.
- ¹⁴⁷ Grimshaw KEC, Allen K, Edwards CA, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. *A EuroPrevall state of the art paper*. *Allergy* 2009;64:1407–16.
- ¹⁴⁸ Dobrzańska A, Kunachowicz H, Książyk J i wsp. Zalecenia dotyczące żywienia dzieci zdrowych w pierwszym roku życia, opracowane przez Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. pediatrii. *Stand Med* 2007;4:197–8.
- ¹⁴⁹ Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie suplementacji kwasu dokozaheksaenowego, innych kwasów tłuszczowych omega-3 w populacji kobiet ciężarnych, karmiących piersią oraz niemowląt i dzieci do lat 3. *Stand Med Pediatr* 2010;7:1–7.
- ¹⁵⁰ Camargo CA, Ingham T, Wickens K, et al. Cord blood 25OH – vitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing and asthma. *Pediatrics* 2011;127:180–7.
- ¹⁵¹ Birch EE, Khoury JC, Berseth CL, et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illness in children. *J Pediatr* 2010;156:902–6.
- ¹⁵² Altman DR, Chiamonte LT. Public perception of food allergy. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997;4:95–9.
- ¹⁵³ Ajala AR, Cruz AG, Faria JAF, et al. Food allergens: knowledge and practices of food handlers in restaurants. *Food Control* 2010;21:1318–21.
- ¹⁵⁴ Cummings AJ, Knibb RC, King RM, et al. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010;65:933–45.
- ¹⁵⁵ Kowalski M, Majkowska-Wojciechowska B, Wardzyńska A, et al. Stan wiedzy personelu szkół podstawowych na temat alergii na pokarmy. The level of food allergy knowledge among primary school personnel. *Alergia Astma Immunol* 2009;15:113–20.
- ¹⁵⁶ Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. Allergic status of school children with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:642–7.
- ¹⁵⁷ Gupta R S, Kim JS, Arnathan JA, et al. Food allergy knowledge, attitudes and beliefs: focus groups of parents, physicians and the general public. *BMC Pediatrics* 2008;8:1–10.
- ¹⁵⁸ Mikkelsen A, Lissner L, Borres MP. Milk allergy school: nutritional therapy in group for parents of children with cow's milk allergy/intolerance in Primary Health Care. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:86–90.
- ¹⁵⁹ WAO White Book on Allergy. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF (eds). 2011 World Allergy Organization.
- ¹⁶⁰ Baegna-Cagnani CE. The Global burden of asthma and allergic diseases: the challenge for the new century. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:297–8.
- ¹⁶¹ Allergic diseases as a public health problem in Europe. European Allergy White Paper. The UCB Institute of Allergy 2004. http://www.theucbinstituteofallergy.com/Images/europeanallergywp-summary_tcm114-11424.pdf.
- ¹⁶² Allergy. House of Lords Science and Technologic Committee. 6th Report of Session 2006–2007. Published by the Authorities of the House of Lords. London 2007. <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200607/ldselect/ldscitech/166/166i.pdf>.
- ¹⁶³ The economic impact of allergic disease in Australia: not to be sneezed at. Report by Access Economics Pty Limited for the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCA) 2007. <http://www.efanet.org/allergy/documents/EUSummitReportonAllergicDiseases.pdf>.
- ¹⁶⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2009 w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. Dz.U.09.212.1647 z dnia 14 grudnia 2009 r.
- ¹⁶⁵ Sładkewicz E, Nagy E, Lack G, et al. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. *J Med Econom* 2010;13:119–28.
- ¹⁶⁶ Sładkewicz E, Guest JF. Budget impact of managing cow milk allergy in the Netherlands. *J Med Econ* 2010;13:273–83.
- ¹⁶⁷ Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with general population and other diseases. *Allergy* 2010;65:238–44.
- ¹⁶⁸ Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:461–4.
- ¹⁶⁹ Bollinger ME, Dalquist LM, Mudd K, et al. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:415–21.
- ¹⁷⁰ Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Food hypersensitivity and quality of life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:279–87.
- ¹⁷¹ Miles S, Fordham R, Mills C, et al. A framework for measuring costs to society for IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2005;60:996–1003.
- ¹⁷² Kaczmarski M, Korotkiewicz-Kaczmarska E, Bobrus-Chociej A. Aspekty epidemiologiczne, kliniczne i społeczne alergii pokarmowej. Część III. Aspekty społeczne alergii pokarmowej. Epidemiological, clinical and social aspects of food allergy. Part III. Social aspects of food allergy. *Przegl Pediatr* 2009;39:139–42.
- ¹⁷³ de Blok BMJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, et al. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2007;62:733–7.
- ¹⁷⁴ Fox M, Voordouw J, Mugford M, et al. Social and economic costs of food allergies in Europe: development of a questionnaire to measure costs and health utility. *Health Res Educ Trust* 2009;44:1662–78.
- ¹⁷⁵ Kaczmarski M, Korotkiewicz-Kaczmarska E, Chranowska U. Znaczenie edukacji w procesie leczenia choroby przewlekłej ze szczególnym uwzględnieniem leczenia dietetycznego alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. The importance of education in the treatment of chronic disease, with particular consideration for dietary treatment of food allergy in children and adolescents. *Przegl Pediatr* 2010;40:9–15.
- ¹⁷⁶ 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. *MJA* 2008;188:109–12.
- ¹⁷⁷ Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. NICE clinical guideline 116. Developed by the Centre for Clinical Practice at National Institute for Health and Clinical Excellence. London 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13348/53214/53214.pdf>.
- ¹⁷⁸ Common food allergies. A Consumer's Guide to Managing the Risks. Edit. Canadian Food Inspection Agency (CFIA) and Health Canada, in consultation with Allergy/Asthma Information Association, Anaphylaxis Canada, Association Quebecoise des allergies alimentaires, Canadian Celiac Association and the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. www.inspection.gc.ca/english/fssa/labetai/allerg/allerge.pdf.
- ¹⁷⁹ About food allergy. Food Allergy and Anaphylaxis Network. <http://www.foodallergy.org/section/about-food-allergy>.
- ¹⁸⁰ Kaczmarski M, Kruszewski J, Czerwionka-Szaflarska M i wsp. Alergia i nietolerancja pokarmowa. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów. Sympozjum 1. Oficyna Wydawnicza UNIMED, Jaworzno 1997.