



Rola hydrolizatów białek mleka krowiego i mieszanek aminokwasowych w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry u niemowląt i młodszych dzieci – stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci i Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego

The Role of Cow's Milk Hydrolysates and Amino Acid Formulae in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Infants and Toddlers – The Position Statement of the Polish Allergy Society, Polish Dermatological Society, Food Allergy Section of the Polish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Polish Pediatric Society

Marek Kulus¹, Anna Bręborowicz², Anna Zawadzka-Krajewska¹, Joanna Narbutt³, Andrzej Kaszuba³, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska⁴, Teresa Jackowska⁵, Elżbieta Jarocka-Cyrta⁶, Andrea Horvath⁷

¹ Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵ Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Collegium Medicum, Wydział Lekarski Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Olsztyn

⁷ Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

W związku ze wzrastającą częstością chorób alergicznych i zmianą ich obrazu klinicznego, w tym atopowego zapalenia skóry (AZS), oraz brakiem zaktualizowanego polskiego stanowiska w tej dziedzinie grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego zorganizowała w grudniu 2018 r. debatę na ten temat. Niniejszy dokument stanowi zwięzłe podsumowanie tego spotkania i jest opracowaniem zasad postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dziecka z AZS, ze szczególnym uwzględnieniem roli hydrolizatów i mieszanek aminokwasowych.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2019 ■ T. 16 ■ 573-583 ■ DOI:10.17443/SMP2019.16.05

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY ■ POKARM ■ ALERGIA ■ LECZENIE ■ MIESZANKA AMINOKWASOWA ■ HYDROLIZATY BIAŁEK MLEKA KROWIEGO ■ WYTYCZNE

ABSTRACT

The increasing morbidity of allergic diseases, change in their clinical manifestation, including atopic dermatitis (AD), and the lack of updated Polish guidelines in this field, prompted the group of experts from the Polish Society of Allergology, Polish Dermatological Society, Food Allergy Section of the Polish Paediatric Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Polish Pediatric Society to organize a debate on this topic in December 2018. This paper is a comprehensive conclusion from this meeting. It provides a summary of the recommended diagnostic and therapeutic procedures in children with AD. The role of cow's milk hydrolysates and amino acids in children with AD is discussed in detail.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2019 ■ T. 16 ■ 573-583 ■ DOI:10.17443/SMP2019.16.05

KEY WORDS: ■ ATOPIC DERMATITIS ■ FOOD; ALLERGY ■ DISEASE MANAGEMENT ■ AMINO ACID FORMULAE ■ COW'S MILK HYDROLYSATE FORMULAE ■ GUIDELINES

Wstęp

W związku ze wzrastającą częstością chorób alergicznych i zmianą ich obrazu klinicznego, w tym atopowego zapalenia skóry (AZS), oraz brakiem zaktualizowanego polskiego stanowiska w tej dziedzinie grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego zorganizowała w grudniu 2018 r. debatę na ten temat. Ekspertki zwrócili uwagę m.in. na nadrozpoznowalność AZS, zwłaszcza w najmłodszej grupie wiekowej, przypisywanie zbyt często zmianom zapalnym skóry podłoża alergicznego, z pominięciem innych mechanizmów prowadzących do pojawiania się i zaostrzania zmian skórnych oraz wprowadzania z tego powodu zbyt restrykcyjnych, nieopartych żadnymi badaniami diet eliminacyjnych, co może wpływać na stan odżywienia chorych dzieci i skutkować zaburzeniami w ich długofalowym rozwoju.

Konsekwencją tego spotkania i dyskusji panelowej było wypracowanie obecnego stanowiska dotyczącego AZS u niemowląt i dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem roli hydrolizatów białek mleka krowiego i aminokwasów w tej grupie pacjentów.

Definicja AZS

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną, charakteryzującą się silnym świądem oraz suchością skóry. Zmiany skórne przyjmują postać grudek wysiękowych zlokalizowanych na zapalnym podłożu. W trakcie trwania

choroby dochodzi do lichenifikacji, często widoczne są nadżerki i przeczosy. Pacjenci w trakcie prawidłowo prowadzonej terapii wchodzą w okres remisji klinicznych, których czas trwania jest trudny do przewidzenia.

Epidemiologia

W ostatnich latach zaobserwowano wzrost zachorowań na AZS. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych choroba dotyczy ponad 20% populacji dziecięcej i ok. 0,9% populacji dorosłych¹⁻⁶. W 60% przypadków choroba rozwija się w pierwszych 2 latach życia dziecka, a w ponad 80% – do 5. roku życia⁷. AZS ma zazwyczaj przebieg łagodny, wymagający jedynie codziennego stosowania emolientów i okresowo terapii przeciwzapalnej, jednak w ok. 20-30% przypadków przyjmuje postać umiarkowaną do ciężkiej^{4,5}.

Patogeneza AZS

Rozpoznanie AZS może sugerować dominujący udział IgE-zależnej reakcji immunologicznej w patogenezie choroby. Jednak w świetle aktualnej wiedzy patogeneza AZS jest znacznie bardziej złożona i związana przede wszystkim z defektem bariery naskórkowej i odporności wrodzonej^{4,5}.

W złożonej patogenezie AZS za kluczowe uznaje się^{4,5}:

- zaburzenia bariery naskórkowej;
- podłoże genetyczne (w tym mutacje w genie kodującym filagrynę);
- dysfunkcję układu immunologicznego;
- zaburzenia mikrobiomu skóry;
- czynniki środowiskowe.

Za znaczeniem mechanizmów IgE-zależnych w immunopatogenezie AZS przemawiają: wykrywanie u znacznego odsetka chorych swoistych dla alergenów przeciwciał, obecność specyficznych klonów limfocytów T dla alergenów powietrzno pochodnych, jak również pokarmowych w skórze oraz we krwi obwodowej, nacieczenia eozynofilowe skóry i uwalnianie wysokiego stężenia histaminy w teście *in vitro* po prowokacji uczulającym pokarmem⁸. Stwierdzono również spontaniczne uwalnianie histaminy u chorych poddanych przewlekłej ekspozycji na uczulający pokarm. Alergeny mogą zatem odpowiadać za pojawianie się lub nasilenie objawów, ale dotyczy to tylko części chorych, a wykazanie obecności swoistych przeciwciał IgE nie zawsze oznacza ich istotne znaczenie kliniczne. Wyniki prób prowokacji podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo dowodzą, że alergeny pokarmowe mogą zaostrzać objawy u 33 do 63% chorych^{4,5,9}. Odsetek ten jest wyższy u chorych diagnozowanych w ośrodkach alergologicznych niż dermatologicznych, prawdopodobnie wskutek bardziej selektywnej kwalifikacji chorych.

Wśród alergenów pokarmowych w ponad 90% dominują: mleko krowie, jajo kurze, orzechy ziemne, pszenica, soja, orzechy i/lub ryby. Udział poszczególnych alergenów pokarmowych w zaostrzaniu objawów AZS zmienia się w zależności od wieku, analogicznie do zmieniającego się spektrum uczuleń na pokarmy (**Tabela 1**)^{3-5,10}. U niemowląt i dzieci do wieku szkolnego dominujące znaczenie mają alergeny białek mleka krowiego. U dzieci starszych i dorosłych większą rolę zaczynają odgrywać alergeny powietrzno pochodne.

U ok. 1/3 chorych naturalny przebieg choroby jest korzystny, a objawy ustępują do 3. r.ż. Częściej dotyczy to chorych uczulonych na białko jaja, mleko i pszenicę. Alergia na orzechy ziemne, orzechy, ryby, owoce morza wiąże się z gorszym rokowaniem¹. Sugeruje się, że nieprzestrzeganie zalecanego reżimu dietetycznego zmniejsza szansę ustąpienia uczulenia.

Objawy skórne po ekspozycji na pokarm mogą być jedyną manifestacją uczulenia lub elemen-

tem reakcji wielonarządowej¹⁻⁵. Wczesna reakcja IgE-zależna przebiega pod postacią rumienia, pokrzywki, obrzęku naczyń ruchowego, świądu i obserwowana jest najczęściej do 2 godz. po spożyciu pokarmu. U części pacjentów w przebiegu reakcji IgE-zależnej występuje odpowiedź późna^{3,5}. U ok. 25% chorych z AZS po kilkunastu godzinach do kilku dni po spożyciu pokarmu może wystąpić reakcja IgE-niezależna manifestująca się poza objawami ze strony przewodu pokarmowego nasileniem zmian skórnych typowych dla AZS^{3,5}. Ok. 40% dzieci chorych na AZS i wykazujących reakcje na pokarm prezentuje oba typy reakcji – IgE-zależną i IgE-niezależną^{3,5}. Typ reakcji może mieć pewne znaczenie prognostyczne. Objawy uczulenia w mechanizmie IgE-niezależnym ustępują wcześniej niż w IgE-zależnym.

Obraz kliniczny, rozpoznanie i różnicowanie

Rozpoznanie AZS opiera się na kryteriach klinicznych^{3,5}. Najczęściej w praktyce stosowane są kryteria rozpoznania ustalone w 1980 r. przez Hanifina i Rajkę (**Tabela 2**)¹¹. Nie ma żadnych swoistych markerów laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie. Badanie histopatologiczne skóry jest także mało przydatne, ponieważ pozwala stwierdzić jedynie cechy wyprysku (spongioza) i nie weryfikuje rozpoznania.

W 1994 r. Williams i wsp. zaproponowali prostsze kryteria diagnostyczne, tzw. *UK Working Party's Diagnostic Criteria*, użyteczne do stosowania u dzieci¹². Rozpoznanie AZS opiera się na obecności kryterium obligatoryjnego i 3 z 5 kryteriów dodatkowych (**Tabela 3**).

Fenotypy i przebieg naturalny AZS

W AZS u dzieci podkreśla się zmienność obrazu klinicznego i przebiegu choroby. U większości objawy chorobowe ustępują już w wieku przedszkolnym, jednak u pewnego odsetka chorych mogą być obserwowane dłużej lub po okresie remisji nawracać w wieku dorosłym³⁻⁵. Rodouit i wsp. z gru-

Tabela 1. Najczęściej uczulające pokarmy w zależności od wieku¹⁰

Niemowlęta	Dzieci od 2. do 10. r.ż.	Dzieci > 10. r.ż.
Mleko krowie Jaja Pszenica Soja	Mleko krowie Jaja Orzechy ziemne Orzechy Ryby Owoce morza Sesam Kiwi	Orzechy ziemne Orzechy Ryby Owoce morza Pokarmy związane z pyłkami

Tabela 2. Kryteria rozpoznania AZS wg Hanifina i Rajki¹¹

Kryteria większe:
<ul style="list-style-type: none"> ■ świąd skóry ■ przewlekły i nawrotowy przebieg choroby ■ typowe umiejscowienie zmian skórnych ■ atopia u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
Kryteria mniejsze:
<ul style="list-style-type: none"> ■ suchość skóry (<i>xerosis</i>) ■ rybia łuska/rogowacenie przymieszkowe/nadmierne bruzdowanie dłoni ■ dodatnie wyniki punktowych testów skórnych/nadwrażliwość natychmiastowa ■ podwyższone stężenie IgE ■ wczesny początek choroby ■ nawracające zakażenia skóry ■ nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp ■ zapalenie czerwieni wargowej (<i>cheilitis</i>) ■ nawrotowe zapalenie spojówek ■ stożek rogówki (<i>keratokonus</i>) ■ zaćma podtorebkowa ■ zacienienie skóry wokół oczu ■ objaw Denniego i Morgana (fałd oczny) ■ biały dermografizm ■ przedni fałd szyjny ■ świąd skóry po spoceniu ■ nietolerancja pokarmów ■ nietolerancja wełny ■ zaostrzenie zmian skórnych po stresie ■ rumień twarzy ■ łupież biały ■ akcentacja mieszków włosowych

Tabela 3. Kryteria rozpoznania AZS u dzieci wg UK Working Party's Diagnostic Criteria¹²

Kryterium obligatoryjne:
<ul style="list-style-type: none"> ■ świąd skóry
Kryteria dodatkowe (≥ 3):
<ul style="list-style-type: none"> ■ zajęcie dołów łokciowych lub podkolanowych lub szyi lub skóry w okolicy stawów skokowych, do 10. roku życia zmiany wypryskowe na policzkach ■ osobniczy wywiad atopowy (astma, alergiczny nieżyt nosa), a u dzieci do 4. r.ż. rodzinny wywiad atopowy u krewnych pierwszego stopnia ■ suchość skóry w okresie ostatniego roku ■ zmiany wypryskowe po stronie zgięciowej, a u dzieci do 4. r.ż. zmiany na policzkach i na wyprostnych powierzchniach kończyn ■ początek do 2. r.ż. (kryterium nie dotyczy dzieci poniżej 4. r.ż.)

py badaczy PASTURE postulują istnienie 4 fenotypów AZS⁷. Dwa z nich dotyczą dzieci, u których objawy AZS pojawiają się przed ukończeniem 2. r.ż. Pierwszy, obserwowany u 9,2% dzieci, ma charakter przemijający, a drugi, dotyczący 6,5% – przebieg przewlekły. Fenotyp trzeci – późny – występuje po 2. r.ż. u 4,8% dzieci. Fenotyp czwarty obejmował 79,5% badanych dzieci, u których nie obserwowano typowych objawów lub występowały one jedynie sporadycznie. Obserwacje te mogą ułatwiać tłumaczenie niejednorodności przebiegu marszu

alergicznego u dzieci w późniejszym okresie. Autorzy wykazali, że pierwsze dwa wczesne fenotypy AZS mogą mieć związek z alergią pokarmową. Jest on silniejszy dla fenotypu drugiego, przewlekłego (OR: 7,79; 95% CI: 3,42-17,73), niż pierwszego, przemijającego (OR: 3,71; 95% CI: 1,66-8,26)⁷. Zaobserwowano związek pomiędzy fenotypem drugim, przewlekłym, a późniejszym występowaniem astmy (OR: 2,87; 95% CI: 1,31-6,31)⁷. Fenotyp AZS trzeci, późny, wykazywał jedynie powiązanie z ryzykiem występowania alergicznego nieżytu nosa.

Różnicowanie AZS

U dzieci najmłodszych – szczególnie gdy rodzinny wywiad atopowy jest ujemny – w różnicowaniu należy uwzględnić szereg jednostek chorobowych, takich jak^{3,5}:

- łojotokowe zapalenie skóry – u noworodków i niemowląt bywa bardzo często mylone z AZS; w tym typie zapalenia zmiany chorobowe lokalizują się głównie w okolicy skóry owłosionej głowy i na twarzy, i klinicznie mogą bardzo przypominać AZS; w różnicowaniu należy zwrócić uwagę na ujemny wywiad atopowy w rodzinie, zajęcie okolicy pieluszkowej, wczesne (często w pierwszych dniach, tygodniach życia) pojawienie się zmian, a następnie ich ustępowanie w pierwszych miesiącach życia;
- zakażenie skóry (m.in. świerzp, liszajec, zakażenie grzybicze) – należy pamiętać, że uszkodzona bariera naskórkowa u dzieci z AZS może predysponować do takich nadkażeń i odpowiadać za gorsze wyniki leczenia miejscowego;
- zapalenie pęcherzowe i złuszczone skóry (ang. *staphylococcal scalded skin syndrome*, SSSS), którego czynnikiem etiologicznym jest gronkowiec złocisty, a dokładnie produkowana przez niego egzotoksyna niszcząca naskórek (epidermolizyna);
- genodermatozy, do których należą jednostki z kręgu rybich łusek (*ichthyosis*) i pęcherzowego odzielania się naskórka (*epidermolysis bullosa*) oraz zespół Comèla-Nethertona;
- łuszczyca;
- niedobór składników odżywczych – np. niedobór cynku, zwłaszcza u dzieci na bardzo restrykcyjnych dietach;
- wrodzone niedobory odporności (zespół Omenna, Wiskott-Aldricha, zespół hiper-IgE);
- zaburzenia metaboliczne (fenyloketonuria);
- nowotwory złośliwe (histiocytoza komórek Langerhansa, chłoniak T-komórkowy skóry).

Przyczyny zaostrzeń AZS

Przyczynami najczęściej zaostrzającymi przebieg AZS są zakażenia, alergeny oraz fizyczne i chemiczne czynniki drażniące^{3,5}. U pacjentów z AZS, ze względu na predyspozycje genetyczne i zaburzenie budowy bariery naskórkowej, często obserwuje się nadkażenia bakteryjne (m.in. *Staphylococcus aureus*), wirusowe (wirus opryszczki, mięczak zakaźny) oraz grzybicze (m.in. *Malassezia* spp.).

U 30% dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią AZS czynnikami zaostrzającymi przebieg choroby są alergeny pokarmowe. Częstość występowania reakcji na pokarm zależy od wieku i nasilenia zmian skórnych. U dorosłych nie potwierdzono korzyści ze stosowania diety eliminacyjnej¹³. Alergeny powietrzno pochodne częściej by-

wają przyczyną zaostrzeń u dzieci starszych i młodzieży¹⁴.

Badania diagnostyczne u dzieci chorych na AZS z podejrzeniem alergii na pokarmy

Wskazaniem do rozpoczęcia badań diagnostycznych jest niepełna odpowiedź na optymalne leczenie miejscowe. Diagnostyka w kierunku alergii na pokarmy u chorych na AZS nie odbiega od standardów diagnostycznych przyjętych w innych postaciach alergii. Postępowanie obejmuje wywiad, badanie przedmiotowe, punktowe testy skórne, oznaczenia swoistych dla alergenów IgE (sIgE), diagnostyczne diety eliminacyjne i doustne testy prowokacji^{1,2,4,5}.

Wykrycie sIgE świadczy jedynie o uczuleniu, a związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy obecnością przeciwciał a zaostrzeniami zmian skórnych powinien być zawsze potwierdzony próbą eliminacji i prowokacji⁵. Wartość predykcji dodatniej stężenia sIgE jest niska. Brak alergenowo swoistych IgE pomaga jednak w wykluczeniu alergii na pokarmy w mechanizmie IgE-zależnym^{15,16}. Występowanie swoistych przeciwciał IgE dla alergenów pokarmowych jest częstsze u dzieci, u których pierwsze objawy skórne pojawiły się przed 3. miesiącem życia i u dzieci z ciężką postacią choroby¹⁶.

Podobnie punktowe testy skórne (ang. *skin prick tests*, SPT) mają wysoką wartość predykcji ujemnej (90%), ale małą wartość predykcji dodatniej (< 50-60%)^{5,17}. Dodatni wynik SPT lub podwyższone stężenie sIgE znajduje potwierdzenie w teście prowokacji tylko u ok. 40% chorych.

Zastosowanie atopowych testów płatkowych (ang. *atopy patch test*, APT) pomimo doniesień wskazujących na korzystną wartość predykcji dodatniej w stosunku do reakcji późnych pozostaje kontrowersyjne ze względu na brak standaryzacji i niewystarczającą powtarzalność^{4,5,18}. Zalecenia amerykańskie (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) i Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) nie rekomendują wykonywania APT w diagnostyce alergii pokarmowej^{19,20}.

Podstawą rozpoznania uczulenia na pokarmy jest próba eliminacji podejrzanego alergenu, a następnie doustna próba prowokacji^{1,2,4,5,20,21}. EAACI zaleca przeprowadzenie diagnostycznej próby prowokacyjnej u pacjentów²⁰:

- z rozpoznaniem AZS i wywiadem reakcji natychmiastowej przeciwko jednemu i/lub większej liczbie alergenów pokarmowych;
- z przetrwałymi zmianami o umiarkowanym i/lub ciężkim nasileniu AZS, bez wywiadu reakcji natychmiastowych na pokarm i brakiem dowodów na bezpośredni związek pomiędzy pokarmami a reakcjami typu opóźnionego;

- z przetrwałymi zmianami AZS, których rodzice/opiekunowie wskazują na konkretny pokarm jako czynnik wyzwalający nasilenie zmian, jednak bez oczywistych natychmiastowych reakcji.

W przypadkach trudnych i wątpliwych diagnostycznie zalecana jest zaślepiona (w stosunku do rodzica i osoby przeprowadzającej próbę) doustna próba prowokacji^{2,15,22}. Test prowokacji doustnej przeprowadzony metodą podwójnie ślepa kontrolowana placebo jest uznawany za złoty standard diagnostyki. Wykonywanie testu może być jednak przeciwwskazane w przypadkach potwierdzonej anafilaksji w następstwie ekspozycji na podejrzany pokarm. Testy prowokacyjne powinny być wykonywane przez wykwalifikowany personel, z zapewnieniem możliwości leczenia ostrej anafilaksji, w okresie stabilizacji zmian skórnych i z obiektywną oceną za pomocą skali punktowej, np. SCORAD (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*). Eksperti przychylają się do stanowiska, że powtórna konsultacja i ewentualne rozszerzenie lub powtórzenie diagnostyki powinny dotyczyć dzieci z AZS będących na diecie eliminacyjnej, które prezentują objawy zaburzeń stanu odżywienia i zahamowania wzrastania^{2,23}. Przewidywanie rozwoju tolerancji w przypadku alergii IgE-zależnej może ułatwiać regularne oznaczanie stężenia alergenowo swoistych IgE i wykazanie spadku ich wartości. Testy skórne pozostają dodatnie mimo rozwoju klinicznej tolerancji pokarmu.

Leczenie AZS

Ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter AZS cele terapeutyczne skierowane są na 2 podstawowe elementy: kontrolę procesu chorobowego i wprowadzenie pacjenta w remisję kliniczną, a następnie leczenie podtrzymujące, mające na celu zapobieganie nawrotom. Każde obecnie stosowane leczenie jest terapią objawową.

Niezależnie od czasu rozpoznania AZS i etapu postępowania terapeutycznego niepodważalną zasadą jest przestrzeganie kilku reguł^{3,4}:

- unikanie czynników zaostrzających proces chorobowy;
- regularne stosowanie emolientów w celu poprawy budowy i funkcji bariery naskórkowej;
- stosowanie terapii przeciwzapalnej w okresie zaostrzenia zmian zapalnych;
- edukacja chorych i rodziców/opiekunów na temat istoty choroby, modelu leczenia i potencjalnych działań niepożądanych.

Preparaty emolientowe stanowiące podstawę leczenia AZS to dermokosmetyki zawierające^{3,4}:

- składniki tłuszczowe, wnikające w skórę i wbudowujące się w struktury lipidowe cementu międzykomórkowego, których celem jest uszczelnianie przestrzeni międzykomórkowych;

- substancje będące substratem do wytworzenia lipidów cementu – wielonienasycone kwasy tłuszczowe;
- związki tworzące warstwę okluzyjną na powierzchni skóry;
- składniki higroskopijne wnikające w skórę lub pozostające na jej powierzchni.

Celem stosowania emolientów jest przywrócenie roli bariery naskórkowej, działanie przeciwświądowe, przeciwzapalne, immunomodulujące, normalizacja hiperprolifracji pozapalnej, zmniejszenie kolonizacji oraz przywrócenie prawidłowej mikrobioty skóry³. Zaobserwowano, że regularne leczenie emolientami powoduje redukcję ilości stosowanych miejscowo preparatów glikokortykosteroidowych. Brak efektu terapeutycznego emolientów wynika przede wszystkim z ich niedostatecznego stosowania. Emolienty powinny być stosowane nieprzerwanie, także w okresie remisji klinicznej. Badania przeprowadzone u noworodków wskazały na możliwość wykorzystania emolientów jako profilaktyki pierwotnej rozwoju AZS, szczególnie w rodzinach obciążonych atopią²⁴.

Leczenie przeciwzapalne polega na miejscowym stosowaniu glikokortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Dobór preparatów (formuła, siła działania i czas) jest indywidualny i zależy od wieku pacjenta, rozległości zmian chorobowych, a także obecności innych chorób, w tym miejscowych nadkażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych.

Dieta eliminacyjna w AZS. Rola hydrolizatów białka mleka krowiego i mieszanek elementarnych

Wśród ekspertów brak jest zgodności co do roli diety eliminacyjnej w leczeniu dzieci z AZS^{2,4,5,25}. Wynika to m.in. z trudności w ścisłym przestrzeganiu diet eliminacyjnych (świadome lub nieświadome błędy popełniane przez pacjentów); braku długofalowej oceny stosowania tych diet; ryzyka działań niepożądanych związanych z eliminacją podstawowych pokarmów, zwłaszcza w najmłodszej grupie wiekowej (zahamowanie procesów wzrastania), oraz znacznego obniżenia jakości życia chorych i ich rodzin^{2,4}. Zalecenia postępowania formułowane przez towarzystwa często w niewystarczający sposób zwracają uwagę na specyfikę grupy dzieci najmłodszych, u których we wczesnym okresie rozwoju dochodzi do nabywania fizjologicznej tolerancji na pokarmy. Dodatkowo rodzice dzieci z AZS bardzo często (ok. 55%) uważają, że czynnikami wywołującymi zmiany skórne są alergeny pokarmowe, i podejmują próbę wprowadzenia diety eliminacyjnej nawet bez opinii lekarza²⁶. Dlatego eksperci różnych towarzystw (dermatologicznych, alergologicznych, gastroenterologicznych) zajmujących się opieką nad chorymi z AZS są zgodni, że przed podjęciem decyzji o wprowadzeniu diety

eliminacyjnej powinna być przeprowadzona diagnostyka, której zadaniem jest potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy pokarmem a zaostreniem AZS u konkretnego chorego^{2,4,23}.

Większość dzieci z łagodnym AZS nie wymaga stosowania żadnych eliminacji pokarmowych^{2,15,23}. Według obecnie dostępnych danych alergię na pokarmy udaje się udokumentować u ok. 30% dzieci młodszych z umiarkowaną i/lub ciężką postacią AZS, choć nie wiadomo, czy alergia jest czynnikiem pierwotnie wywołującym zmiany skórne, czy też do uczulenia dochodzi wtórnie, w wyniku wcześniejszego uszkodzenia bariery skórnej^{2,4,5,23}.

Ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy danym pokarmem a zaostreniami AZS bywa czasem niezwykle trudne². Wynika to z faktu, że wiele innych czynników środowiskowych może działać drażniaco na wrażliwą skórę pacjentów z AZS, w tym czynniki fizyczne (np. nagła zmiana temperatury), chemiczne (np. środki piorące, wybielacze, rozpuszczalniki, woda) lub biologiczne (np. roztozcze kurzu, mikrobiota), które często się bagatelizuje, przypisując mylnie zaostrenia AZS czynnikom pokarmowym. Dlatego zidentyfikowanie wszystkich możliwych czynników drażniących jest kluczowe w długotrwałym leczeniu pacjentów z AZS i niezbędne przed rozpoczęciem diagnostyki w kierunku alergii na pokarmy⁵.

Hydrolizaty białek mleka krowiego i mieszanki aminokwasowe

U dzieci z rozpoznaniem AZS o umiarkowanym i/lub ciężkim przebiegu oraz potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego (ABMK) leczeniem z wyboru jest dieta oparta na eliminacji mleka i wszelkich jego przetworów^{2,4,20,23,27,28}:

- w przypadku dzieci karmionych w sposób naturalny dieta bezmleczna powinna być zastosowana u matki karmiącej (należy pamiętać o odpowiedniej suplementacji wapniem i witaminą D);
- u dzieci karmionych w sposób mieszany lub sztuczny należy zastosować preparaty o znacz-

nym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (**Tabela 4**).

Mieszanki o niewielkim stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (ang. *partially hydrolyzed formula*, PHF) zawierają oligopeptydy o masie molekularnej < 5 kDa i nie mają zastosowania w dietach eliminacyjnych z koniecznością wykluczenia białek mleka krowiego. Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (ang. *extensively hydrolyzed formula*, EHF) mogą zawierać peptydy o masie molekularnej mniejszej niż 3 kDa, a preparaty aminokwasowe – jedynie aminokwasy. Nie ma badań bezpośrednio porównujących skuteczność hydrolizatów w zależności od procenta, mogących różnić się pochodzeniem (hydrolizat kazeinowy lub serwatkowy) i związaną z tym ich potencjalnie różną alergiennością, wynikającą z różnych metod obróbki białka i zastosowanych w trakcie produkcji technologii. Zespół Valenty wykazał, że niektóre mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy mogą wywoływać *in vitro* śladową reakcję IgE-zależną²⁹. Takiej reakcji nie wywołują preparaty aminokwasowe. Tłumaczy to obserwacje Hill i wsp., którzy u blisko 10% chorych z ciężką ABMK i alergią wielowązową nadal stwierdzali objawy po zastosowaniu EHF³⁰. Kaczmarek i wsp. u dzieci chorych na AZS współistniejące z udokumentowaną ABMK wykazały, że odsetek ten może być jeszcze większy³¹.

Wybór mieszanek o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego jako pierwszej linii postępowania w diecie eliminacyjnej jest uzasadniony znacznie mniejszym ryzykiem alergizacji niż w przypadku zastosowania preparatów zawierających białka soi i w warunkach polskich ponad dwukrotnie niższymi kosztami w stosunku do mieszanek aminokwasowych³².

Postępowanie długofalowe u dziecka z AZS i potwierdzoną ABMK jest porównywalne do leczenia dzieci z innymi manifestacjami alergii na pokarm. Pacjent wymaga stałego monitorowania procesów wzrastania oraz oceny diety pod kątem niedoborów ilościowych i jakościowych^{15,20,22,23,27,28}. Dietę u dziecka w 1. r.ż. wprowadza się na okres wstępny 9 miesięcy lub do końca 12. m.ż., a następnie monitoruje

Tabela 4. Rekomendacje towarzystw dotyczące leczenia dietetycznego dzieci chorujących na AZS współistniejące z ABMK

	Wytyczne brytyjskie (BSACI) ²⁷		Wytyczne australijskie ³⁸		Wytyczne Światowej Organizacji Alergii (DRACMA) ³⁹		Wytyczne europejskie (ESPGHAN) ⁴⁰	
	1 wybór	2 wybór	1 wybór	2 wybór	1 wybór	2 wybór	1 wybór	2 wybór
AZS	EHF	AAF	EHF	AAF	EHF	AAF/MS	EHF	AAF

AAF – mieszanka aminokwasowa; AZS – atopowe zapalenie skóry; BSACI – British Society for Allergy & Clinical Immunology; DRACMA – Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; EHF – hydrolizat o znacznym stopniu hydrolizy; ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; MS – mieszanka sojowa

się nabywanie tolerancji mniej więcej co 6-12 miesięcy, dłużej u dzieci z alergią IgE-zależną.

Pojedyncze badania z randomizacją oceniające skuteczność mieszanek aminokwasowych w leczeniu dzieci z AZS i ABMK nie wykazują ich znaczącej przewagi nad hydrolizatami o znacznym stopniu hydrolizy białka³³⁻³⁶. Dlatego, według obecnych wytycznych, wskazania do zastosowania mieszanek aminokwasowych w tej grupie pacjentów są ograniczone i obejmują³⁷:

- chorych z ciężką postacią AZS i udowodnioną ABMK, którzy nie odpowiedzieli na leczenie preparatami o znacznym stopniu hydrolizy białka;
- chorych z ciężką postacią AZS, z podejrzeniem alergii na wiele pokarmów, zwłaszcza u dzieci z towarzyszącymi zaburzeniami procesów wzrastania;
- chorych z ciężką postacią AZS z zahamowaniem procesów wzrastania i/lub innymi klinicznymi i laboratoryjnymi cechami zaburzeń stanu odżywienia.

Należy podkreślić, że obecne na rynku różnego rodzaju „mleka” i napoje roślinne (ryżowe, sojowe, owsiane, kokosowe, migdałowe) nie są i nie mogą być alternatywą dla hydrolizatów białek mleka krowiego czy preparatów aminokwasowych. Nie spełniają bowiem norm unijnych co do składu i zapotrzebowania na podstawowe składniki odżywcze zapewniające optymalny rozwój dziecka, szczególnie w 1. r.ż.

PODSUMOWANIE

1. Alergia na pokarmy występuje u ok. 30% dzieci młodszych z umiarkowanym/ciężkim atopowym zapaleniem skóry (AZS) i dotyczy najczęściej podstawowych białek pokarmowych (mleko krowie, jajo kurze).
2. U dzieci z AZS i potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego (ABMK) i/lub jajo kurze dieta eliminacyjna w zakresie tych alergenów może wpłynąć na złagodzenie objawów AZS.
3. Każda dieta eliminacyjna u dzieci z AZS powinna być wcześniej potwierdzona doustną diagnostyczną próbą eliminacji i prowokacji.
4. U dziecka z AZS i potwierdzoną ABMK preparatami pierwszego wyboru są hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy.
5. Mieszanki aminokwasowe mają szczególne zastosowanie u dzieci z AZS i obejmują brak odpowiedzi na hydrolizat o znacznym stopniu hydrolizy białka oraz zaburzenia stanu odżywienia w przebiegu AZS i alergii na pokarm.
6. Każda dieta eliminacyjna stwarza ryzyko zaburzeń stanu odżywienia dziecka i znacznie pogarsza jakość życia pacjentów i ich rodzin, dlatego konieczne jest stałe monitorowanie procesów wzrastania oraz nabywania tolerancji.

Profilaktyka

Mimo ogromnego postępu wiedzy w zakresie programowania żywieniowego oraz wpływu różnych modeli i zwyczajów żywieniowych na prewencję chorób alergicznych, w tym AZS związanego z alergią pokarmową, nie ma jasnych dowodów potwierdzających jednoznacznie skuteczność którejkolwiek z metod.

Obecnie w profilaktyce pierwotnej u dzieci z grupy ryzyka rozwoju alergii zalecane jest wyłączenie karmienia piersią przez pierwszych 6 m.ż. (min. 4 miesiące)^{1,41,42}. Przegląd *Cochrane* wykazał, że u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii karmienie wyłącznie piersią przez pierwsze 3 m.ż. wpływa pozytywnie na zmniejszenie ryzyka AZS (OR: 0,58; 95% CI: 0,41 do 0,92). Nie potwierdzono tego efektu w grupie dzieci z ryzykiem populacyjnym⁴³. Nie jest zalecana żadna profilaktyczna dieta eliminacyjna u matki karmiącej^{41,42,44}.

W przypadku braku możliwości karmienia naturalnego stanowisko ekspertów nie jest już tak zbieżne. Liczne przeglądy poświęcone tej problematyce przynoszą niespójne wnioski wynikające m.in. z różnej metodologii przeprowadzonych przeglądów i włączonych do analizy badań⁴⁵⁻⁴⁷. Najwięcej kontrowersji dotyczy roli hydrolizatów białek serwatkowych o nieznacznym stopniu hydrolizy białka. Na podstawie dostępnych danych (ograniczona liczba i bardzo słaba jakość) część towarzystw naukowych nie zaleca ich stosowania w profilaktyce pierwotnej chorób alergicznych, w tym AZS, w grupach ryzyka alergii⁴⁸⁻⁵⁰.

Najnowsze wytyczne towarzystw dermatologicznych wciąż dopuszczają stosowanie w grupach zwiększonego ryzyka atopii preparatów hipoalergenowych o udokumentowanej skuteczności klinicznej, nie precyzując jednak, które preparaty spełniają taki warunek^{3,4}. Potencjalnie mogą to być hydrolizaty kazeiny o znacznym stopniu hydrolizy, ale ich stosowanie w zapobieganiu alergii jest trudne ze względu na koszty.

W wielu krajach obowiązują jednak nadal wytyczne EAACI²⁰. W chwili opracowywania tego dokumentu trwały prace nad aktualizacją wytycznych EAACI, które mogą zmienić dotychczasowe podejście do profilaktyki pierwotnej alergii.

PODSUMOWANIE

1. W profilaktyce pierwotnej atopowego zapalenia skóry (AZS) zaleca się wyłączenie karmienia piersią przez pierwsze 4-6 miesięcy życia.
2. W Polsce, zgodnie z dotychczasowymi wytycznymi w przypadku braku możliwości karmienia naturalnego, u dzieci z wysokim ryzykiem atopii (krewni pierwszego stopnia z rozpoznaną alergią) dopuszczalne jest zastosowanie hydrolizatów białek mleka krowiego o udokumentowa-

nej skuteczności, po przedyskutowaniu z rodzicami potencjalnych korzyści i kosztów takiego postępowania.

3. W przypadku braku możliwości karmienia naturalnego u dzieci z ryzykiem populacyjnym wystąpienia atopii zalecana jest zwykła mieszanka mleka modyfikowanego.

Wprowadzanie pokarmów uzupełniających u niemowląt z AZS

U niemowląt z AZS alergia na białko jaja kurzego występuje 6 razy częściej, a alergia na orzechy ziemne 11 razy częściej w porównaniu z dziećmi bez AZS⁵¹. Hipoteza podwójnej ekspozycji na alergen (ang. *dual-allergen exposure hypothesis*) zakłada, że alergeny pokarmowe obecne w środowisku indukują uczulenie, przenikając przez uszkodzoną skórę, czego następstwem jest wystąpienie reakcji alergicznych po spożyciu pokarmu. Tolerancję immunologiczną można wywołać poprzez wczesną doustną ekspozycję na pokarmy. Różnorodność pokarmów uzupełniających ma protekcyjne działanie na wystąpienie AZS⁵². U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia alergii, w tym pacjentów z AZS, jednym z czynników ryzyka wystąpienia alergii na orzechy ziemne jest opóźnione wprowadzenie tego produktu do diety, natomiast wczesna ekspozycja – w 4.-6. miesiącu – zmniejsza ryzyko wystąpienia alergii⁵³. Podobną zależność obserwowano w przypadku białka jaja kurzego^{54,55}. W świetle najnowszych badań nie znajduje uzasadnienia opóźnione wprowadzenie pokarmów alergizujących. Nie wykazano korzystnego wpływu diety z eliminacją jajek, mleka czy też diety ograniczonej do kilku wybranych pokarmów na przebieg AZS w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów. Optymalny czas wprowadzenia, ilość i sposób przygotowania większości alergizujących pokarmów u dzieci z AZS wymagają dalszych badań.

Zgodnie z wytycznymi towarzystw dermatologicznych u niemowląt zarówno z niskim, jak i wysokim ryzykiem wystąpienia alergii na pokarm, w tym z AZS, zalecane jest wprowadzenie pokarmów uzupełniających pomiędzy 4. a 6. m.ż.^{3,4}. Wprowadzenie pokarmów silnie alergizujących powinno być poprzedzone wprowadzeniem do diety innych pokarmów uzupełniających. Wprowadzanie pokarmów uzupełniających nie powinno wpływać na skrócenie czasu karmienia piersią.

W opublikowanych pracach dotyczących wprowadzania pokarmów stałych u dzieci z AZS najwięcej danych naukowych dotyczy jaja kurzego i orzechów ziemnych.

Wczesne wprowadzanie jaja kurzego w postaci gotowanej, nie surowej, może być rozważone u dzieci z AZS bez udowodnionej alergii na ten pokarm⁵⁶.

PODSUMOWANIE

1. U niemowląt z atopowym zapaleniem skóry (AZS), bez względu na stopień nasilenia, zaleca się wprowadzenie pokarmów uzupełniających w 4.-6. miesiącu życia.
2. U niemowląt z AZS dieta eliminacyjna jest wskazana jedynie w przypadku potwierdzonej alergii na dany pokarm.
3. Profilaktyczne zastosowanie diety z eliminacją pokarmów alergizujących nie wpływa na przebieg AZS.

dr hab. n. med. Andrea Horvath

✉ Klinika Pediatrii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A

andrea.hania@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

- 1 Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ i wsp. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008;188:109-112.
- 2 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H i wsp. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3:57-161.
- 3 Koletzko S, Niggemann B, Arato A i wsp. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-229.
- 4 Sicherer CH, Sampson HA. Food allergy: Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41-58.
- 5 <https://www.guidelinecentral.com/summaries/management-of-atopic-eczema-in-primary-care-a-national-clinical-guideline/> Management of atopic eczema in primary care A national clinical guideline. (SIGN Guideline No 125).
- 6 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i wsp. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.
- 7 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i wsp. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.

- 8 Cartledge N, Chan S. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach. *Curr Pediatr Rev* 2018;14:171-179.
- 9 Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:3-16.
- 10 Roduit C, Frei R, Depner M i wsp. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr* 2017;171:655-662.
- 11 Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010;30:289-307.
- 12 Rance F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: An Pac summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:17-25.
- 13 Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-819.
- 14 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Suppl.)* 1980;92:44-47.
- 15 Williams HC, Burney PG, Pembroke AC i wsp. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406-416.
- 16 Rhodes HL, Sporik R, Thomas P i wsp. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-725.
- 17 Breuer K, Wulf A, Constien A i wsp. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59:988-994.
- 18 Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-192.
- 19 Nguyen TA, Leonard SA, Eichenfield LF. An update on pediatric atopic dermatitis and food allergies. *J Pediatr* 2015;167:752-756.
- 20 Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L i wsp. Food allergy in infants with atopic dermatitis: limitations of food-specific IgE measurements. *Pediatrics* 2015;136:1530-1538.
- 21 Edwards KP, Martinez BA. Atopy patch testing for foods: a review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:435-443.
- 22 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allerg Clin Immunol* 2010;126(Suppl. 6):1-58.
- 23 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K i wsp. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025.
- 24 Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwonka-Szaflarska M i wsp. Position paper of Food Allergy Section the Polish Society of Allergology on the diagnosis and management of food allergies. *Pol J Allergol* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2017.09.002>
- 25 Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA i wsp. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-728.
- 26 Lewis-Jones S, Muggleston MA. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:1263-1264.
- 27 Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1723-1734.
- 28 Robinson R, Singh A. Controversies in allergy: food testing and dietary avoidance in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:35-39.
- 29 Johnston GA, Bilbao RM, Graham-Brown RA. The use of dietary manipulation by parents of children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1186-1189.
- 30 Luyt D, Ball H, Makwana N. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-672.
- 31 Venter C, Brown T, Meyer R. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP – an International Interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy* 2017;7:26-35.
- 32 Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I i wsp. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy* 2017;72:416-424.
- 33 Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM i wsp. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386-394.
- 34 Kaczmarski M, Wasilewska J, Lasota M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy. *Rocz Akad Med Białymst* 2005;50:274-278.
- 35 Zeiger RS, Sampson HA, Bock S i wsp. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-622.
- 36 Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S i wsp. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550-557.
- 37 Canani RB, Nocerino R, Frediani T i wsp. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:632-638.
- 38 Niggemann B, Binder C, Dupont C i wsp. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *PAI* 2001;12:78-82.
- 39 Niggemann B, von Berg A, Bollrath C i wsp. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *PAI* 2008;19:348-354.
- 40 Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:383-399.
- 41 Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K i wsp. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15:e1002507.
- 42 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics* 2019;143(4):pii:e20190281.
- 43 Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(1);CD005203.
- 44 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 of Systematic Reviews* 2006(3);CD000133.
- 45 Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, i wsp. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i974.
- 46 Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD003664.
- 47 Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J* 2017;10:27.
- 48 di Mauro G, Bernardini R, Barberi S i wsp. Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organ J* 2016;9:28.



- ⁴⁹ ASCIA Guidelines for infant feeding and allergy prevention. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). 2016. <https://www.allergy.org.au/patients/allergy-prevention>
- ⁵⁰ Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 2017;66:248-264.
- ⁵¹ Lack G. Epidemiological risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:133.
- ⁵² Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ i wsp. HealthNuts Study Investigators. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015;45:255-264.
- ⁵³ Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A i wsp. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-1192.
- ⁵⁴ Du Tui G, Roberts G, Sayre PH i wsp. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-813.
- ⁵⁵ Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M i wsp. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-392.
- ⁵⁶ Natsume O, Kabashima S, Nakazato J i wsp. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-286.