

**Регургитација и алергија на  
кравји протеини кај доенчиња**

---

**Проф д-р Елизабета  
Зисовска**

# Регургитација претставува...

---

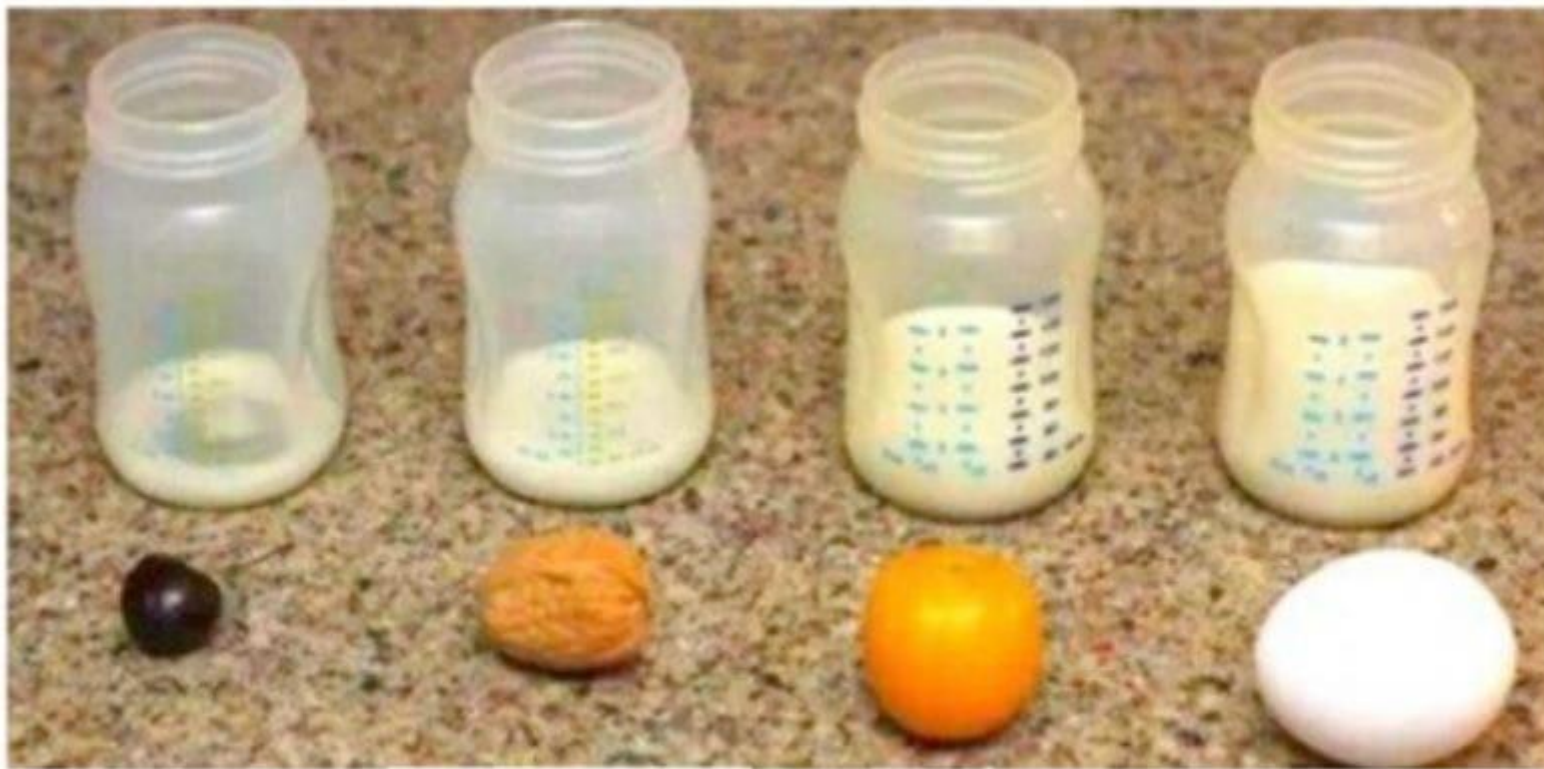
- Враќање на желудечна содржина назад во хранопроводникот (езофагусот) и некогаш во устата, што се случува без напор, кај околу 50% од децата до 3 месеци, кога и волуменот на желудникот е мал.
- Многу често и во стручните кругови регургитацијата се меша со повраќање. Технички, и медицински, повраќањето претставува исфрлање на храната со експулзија, проследено со повеќе напор, се случува под притисок, и е понепријатно. Вообичаено вклучува гадење, нагласен звук и содржината излегува во млаз.



# Дефиниции

Регургитација	Пасажа во обратна насока на претходно голтната храна од желудникот во орофарингс
Повраќање	Експулзија на вратена содржина од желудник преку устата
ГЕР	Несакано враќање на гастрична содржина во езофагус
ГЕРБ GERD	Симптоми или компликации од киселата гастрична содржина во езофагус или орофарингс

# Големина на желудникот кај доенчињата



Прв ден  
колку преша  
5-7 мл

трет ден  
колку орев  
22-27 мл

по една недела  
колку кајсија  
45-60 мл

на еден месец  
колку јајце  
80-150 мл



- Се јавува најчесто кога мускулот меѓу езофагусот и желудникот е помлитав, а притисокот на содржината во желудникот е повисок отколку заедничкиот притисок на мускулот на затвораот на езофагусот, градниот кош и грлото.

---
- Вообичаено, во регургитираната содржина има несварено млеко, делумно дигерирано, плунка и кисели секрети од желудникот на доенчето.
- Почеста е при:
  - **Исхрана со шише**
  - **Внесување на прекумерна количина на млеко**

Езофагус

Дијафрагма



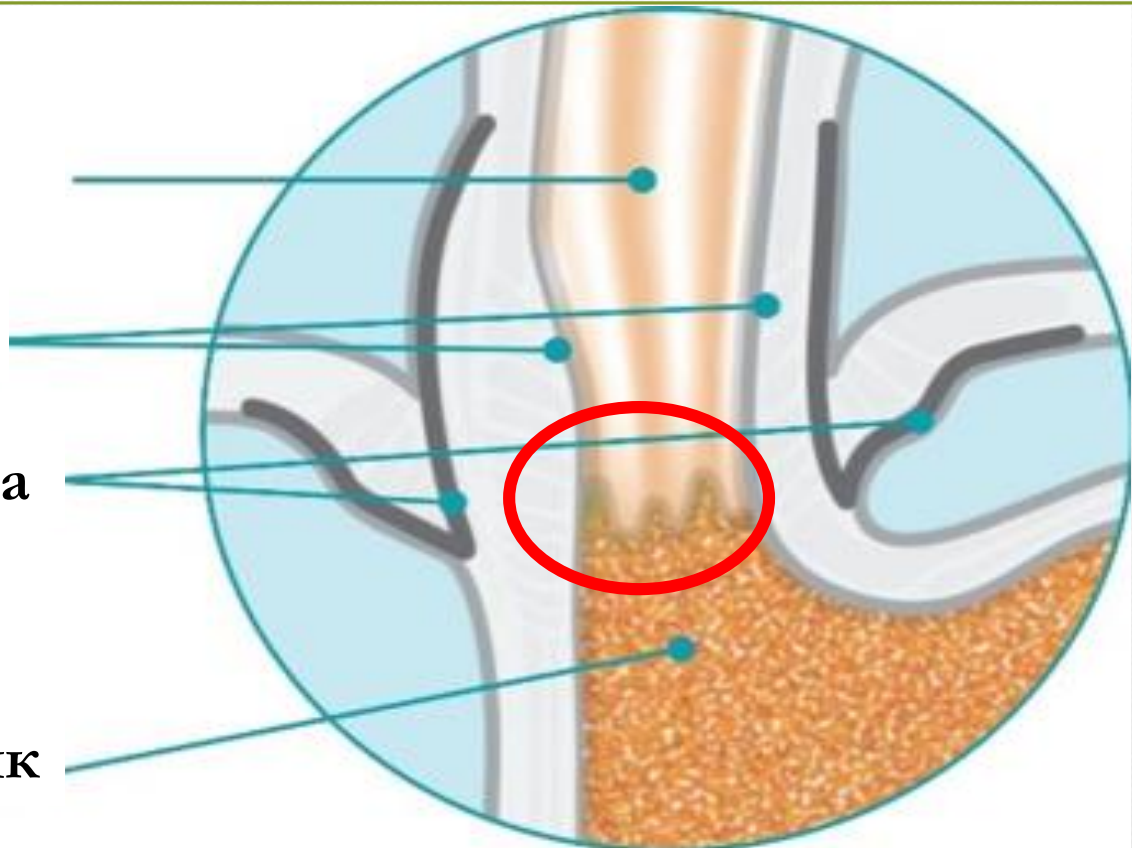


езофагус

Сфинктер на долен  
дел од езофагус

дијафрагма

желудник



Притисок на содржината во желудникот  $>$  вкупен притисок  
(мускул затворач на езофагусот + притисок на дијафрагмата +  
притисок на градниот кош)

# Критериуми за дијагноза на функционална регургитација

- Регургитација без болест = функционална доенечка регургитација.
- Функционалната регургитација кај доенче е дефинирана од педијатриската работна група во Рим, како појава која се манифестира:
- **Најмалку 3 недели на регургитација на желудечна содржина од стомакот**
- **Се случува најмалку два пати дневно за време на доенечкиот период**
- **Се јавува само во тек на првата година од животот**



# Definitions

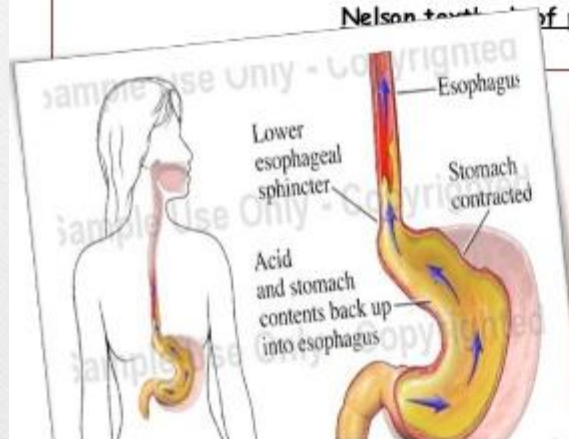
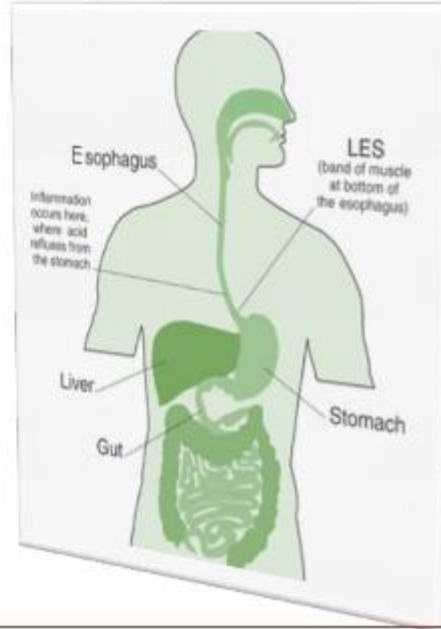
## GER

Passage of gastric contents into the esophagus with or without regurgitation or vomiting.

NASPGHAN GUIDELINES 2009:49:498-547.

Retrograde movement of gastric contents across the lower esophageal sphincter (LES) into the esophagus.

Nelson textbook of pediatrics 19<sup>th</sup> e-



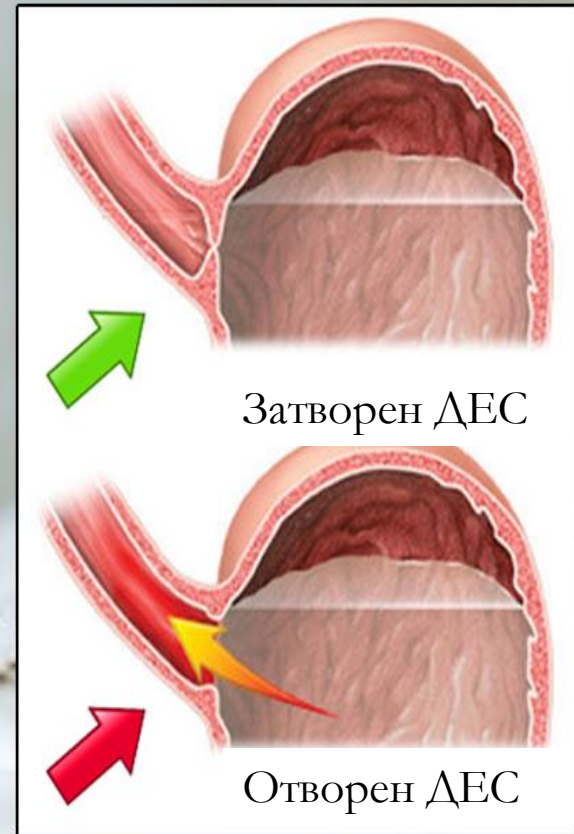
## Regurgitation (spitting-up)

Effortless movement of stomach contents into the esophagus and mouth.

Nelson textbook of pediatrics\_19<sup>th</sup> e-







# Нефармаколошка терапија од прва линија

Прва линија на третман:

---

- **Положба на телото – исправена. Да се избегнува играње и прекумерни движења после хранење**
- **Стратегија на исхрана – мали чести оброци, да се избегнува млеко непосредно пред спиење**
- **Згуснувач на млекото – фабрички припремено**
- **Хидролизирано млеко – има корист без потврдени докази**



ALEXANDER FINCK, MD, and LAURA MORRIS, MD, MSPH, FAAFP,  
University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri  
*Am Fam Physician.* 2019 Oct 1;100(7):437.

**Thickened Feedings for Infants with regurgitation  
and/or Gastroesophageal Reflux**

---

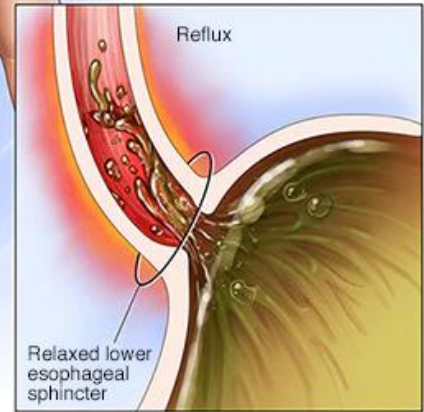
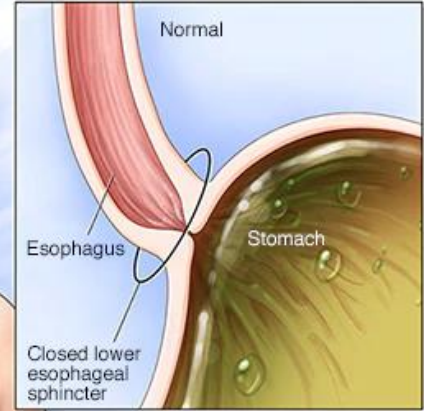
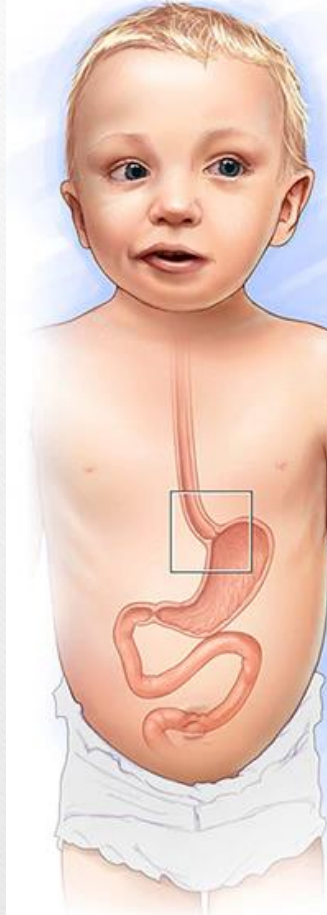
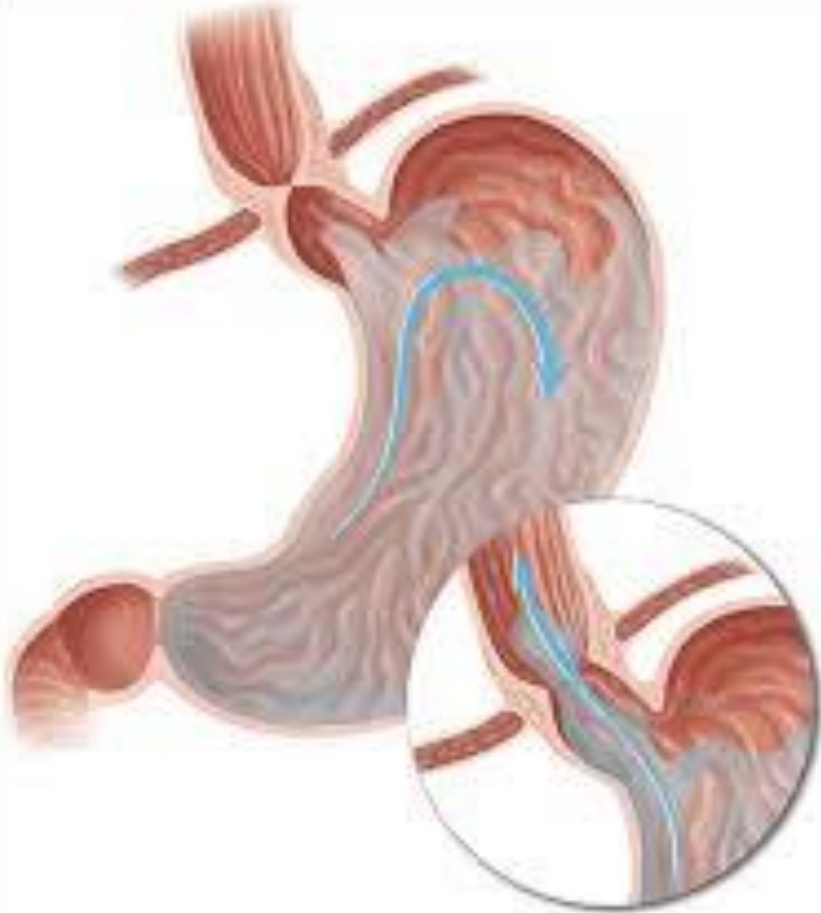
- **Evidence-Based Answer**
- Bottle-fed infants with frequent regurgitation and reflux should be given thickened formula feedings.
- **Strength of Recommendation: A**, based on consistent meta-analyses of randomized controlled trials [RCTs].)
- Thickened formula feedings moderately decrease occurrences of regurgitation and parent-reported symptoms, and they improve weight gain compared with non-thickened formula feedings.

Salvatore S, Savino F, Singendonk M, Tabbers M, Benninga MA, Staiano A, Vandenplas Y. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition*. 2018 May;49:51-56. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.010. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29495000.

---

- **Results:** Based on the literature review, thickened formulas reduce regurgitation, may improve reflux-associated symptoms, and increase weight gain.
- However, clinical efficacy is related to the characteristics of the formula and of the infant.
- **Commercial thickened formulas are preferred over the supplementation of standard formulas with thickener because of the better viscosity, digestibility, and nutritional balance.**
- Rice and corn starch, carob bean gum, and soy bean polysaccharides are available as thickening agents.
- Hydrolyzed formulas have recently shown promising additional benefit.





# Корист/штета од згусната млечна формула

## Корист:

---

- ги намалува епизодите на регургитација
- ја зголемува енергетската вредност на оброкот и има потреба од помала количина на храна
- помалата количина на храна причинува помал притисок на мускулот сфинктер меѓу езофагусот и желудникот.
- децата спијат помирно и подолго

## Несакани ефекти

- постои опасност од прехранување.



# Исход

- Доенчето е во добра здравствена состојба, иако се повторувани епизодите; нема оштетување на слузницата ни на езофагусот ни на усната празнина.
- Отсутни се нагони за повраќање, крвавење, одбивање на храна, или проблеми со дишењето
- Скоро половина од доенчињата ги исполнуваат овие критериуми за функционална регургитација.
- Состојбата полесно се повлекува до крајот на првата година со претходно споменатите мерки.
- Голем број на непотребни педијатриски прегледи

# Кога да се побара помош од доктор

- 
- Кога доенчето не накачува во тежина
  - Регургитира, но почнува да вложува поголем напор
  - Регургитира зеленкаста или жолта содржина
  - Се слева крвава содржина или има хематински наслаги
  - Одбива да прима храна после регургитацијата
  - Има крв во столицата
  - Има потешкотии во дишењето или други знаци на болест
  - Почнува да регургитира после шестиот месец
  - Плаче подолго од вкупно 3 часа дневно и е понадрзнето отколку вообичаено
  - Има помалку мочани пелени од вообичаено (дехидрирано)



# Алергија на протеини од кравјо млеко

- Друг функционален проблем е алергијата на протеините од кравјото млеко (АПКМ).
- Најчеста алергиска реакција на храна кај доенчињата. Се појавува кога:
  - имуниот систем на доенчето реагира абнормално на протеините во кравјото млеко и други животнски храни, вообичаено во доенечкиот период.
  - имуниот систем по грешка го препознава протеинот во кравјото млеко како штетна супстанција и го напаѓа.
- Оваа имунолошка реакција може да му наштети на желудникот и цревата, и кај доенчињата во првата година од животот се среќава во 2-3%, а кај децата до 6-тата година веќе се намалува на помалку од 1%.

# Централен нервен систем - ЦНС



- Централна сензибилизација
- Променети патисхта за болка
- Дисмотилитет на ГИТ

Инервација на цревата

Бактериски молекули

Th-2 cytokines  
(IL-5, IL-4, IL-13)

Адренергички нерви

T-cell

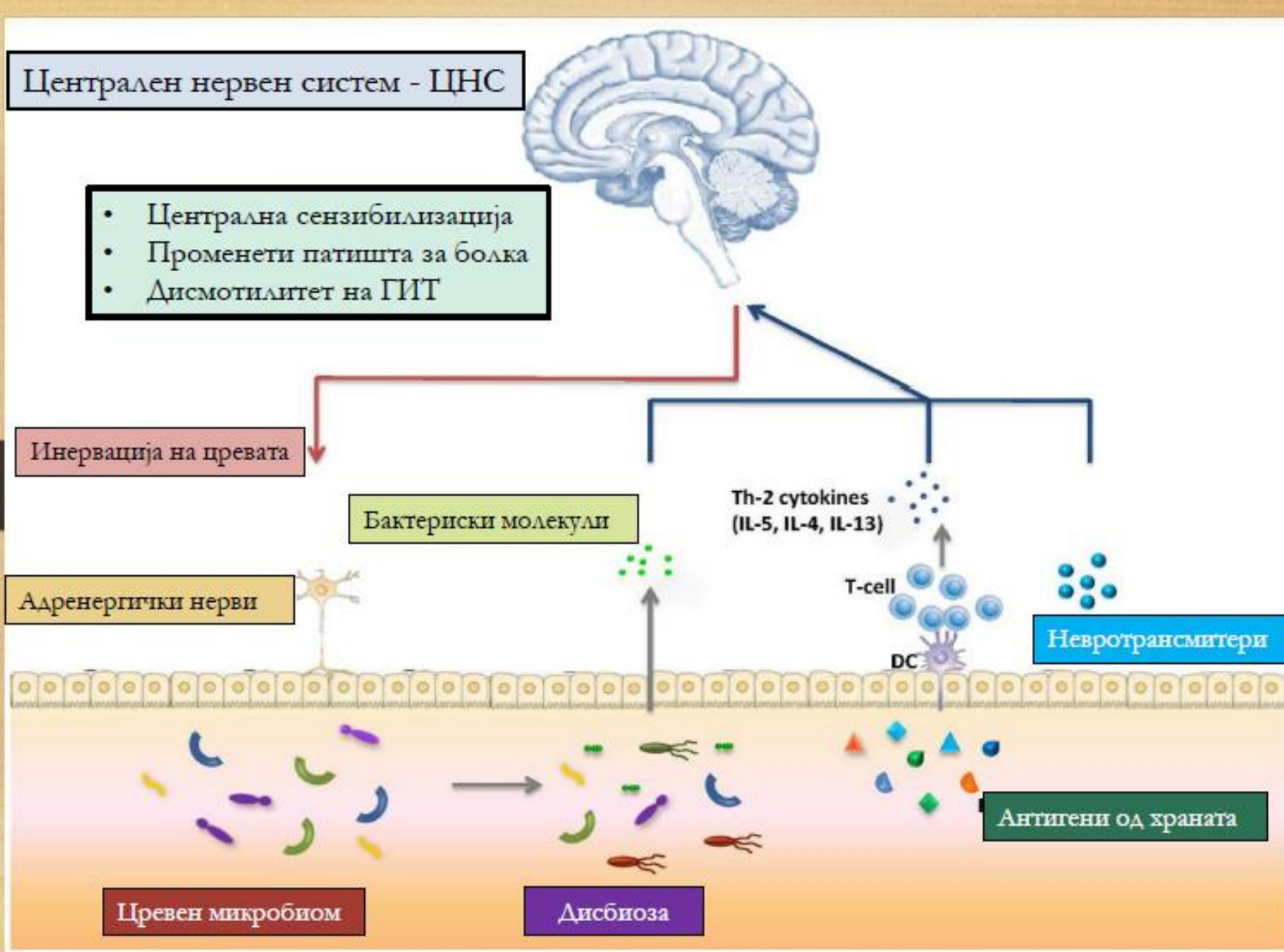
DC

Невротрансмитери

Антигени од храната

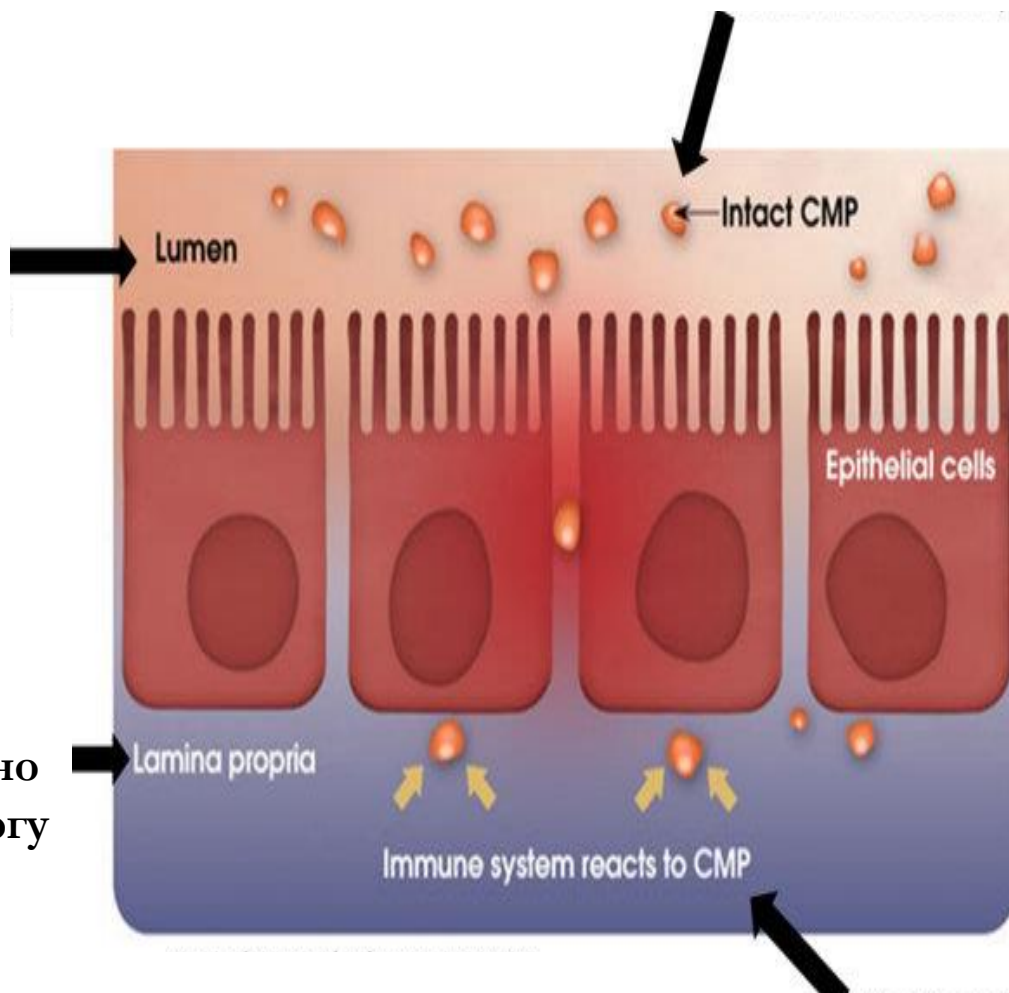
Цревен микробиом

Дисбиоза





## Протеини на кравјо млеко (казеин/сурутка)



Лабаво сврзно  
ткиво со многу  
клетки  
од имун  
систем

Казеинот и сурутката се  
детектирани како „опасни“ кои го  
провоцираат имуниот одговор

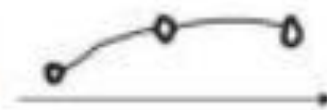
- Ризик факторите: анамнеза за алергии во семејството, како астма, егзем, или сезонски алергии.
  - Протективен фактор: доењето и мајчиното млеко
- 
- Постојат два типа на алергија на протеини на кравјо млеко:
    - **посредувана од Иг-Е (непосредна, брза реакција) и**
    - **одложена реакција која не е посредувана од Иг-Е.**
  - Двата типа на АПКМ имаат различна клиничка слика, додека заедничко им е тоа што се појавуваат обично во тек на првата недела од внесот на млечна формула која содржи протеини на кравјо млеко.



- **Дијагноза:**

- 
- Анамнеза
  - тест со храна,
  - кожни тестови,
  - серумско мерење на специфични антитела од типот на ИгЕ и
  - кожни лепенки.

## Одговор на имуниот систем на ГИТ



### Посредувано од Иг Е

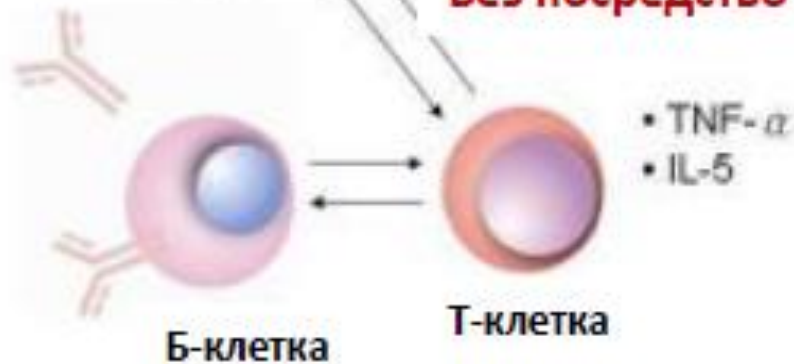


- Дигестија на протеини
- Процесирање на антигенот
- Некој антиген влегува во крвта

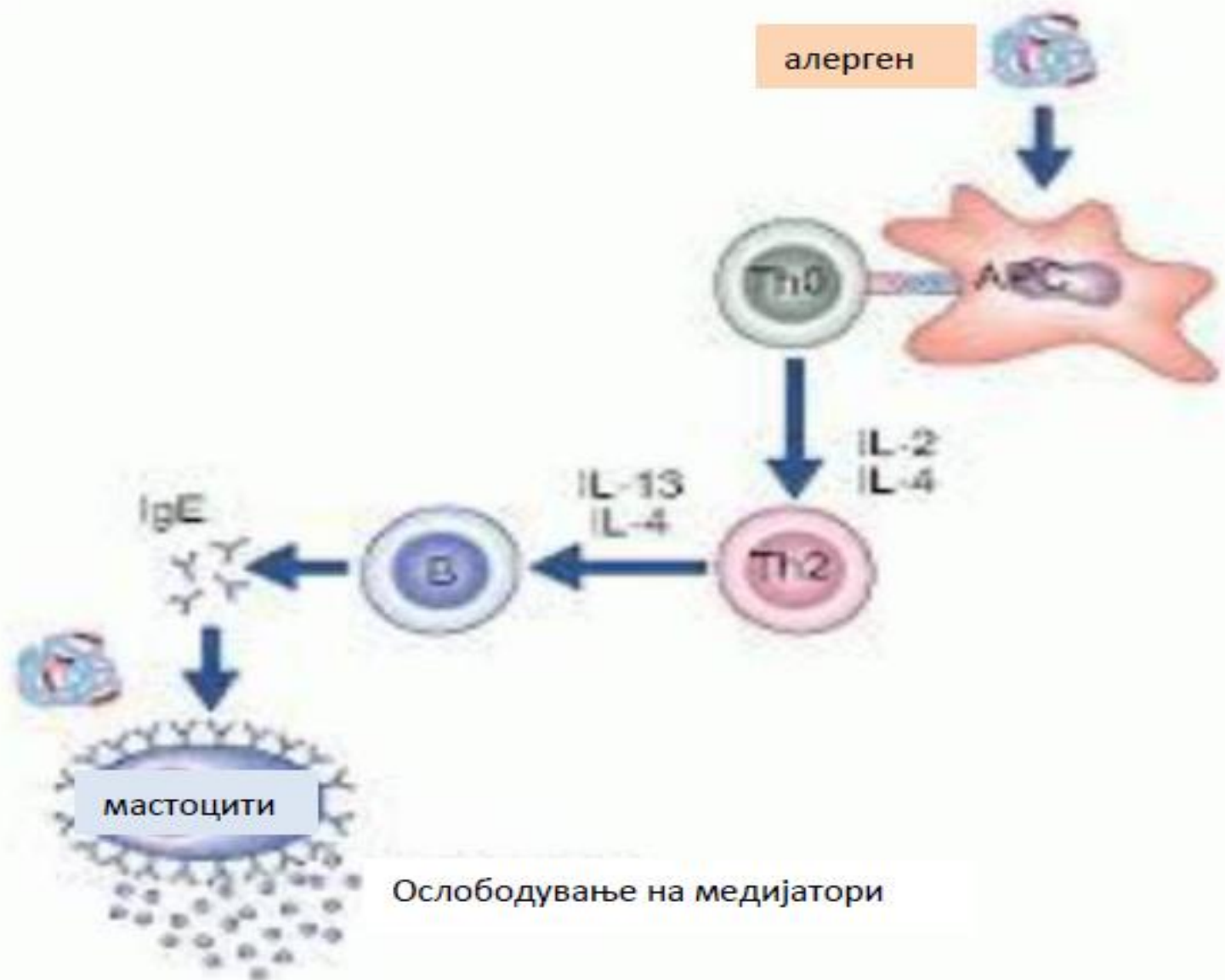


APC

### Без посредство на Иг Е







алерген

Th0

APC

IL-2  
IL-4

IL-13  
IL-4

B

IgE

мастоцити

Ослободување на медијатори

# Непосредни реакции – алергија посредувана од ИгЕ **-предизвик за педијатарот-**

---

- **Клиничка слика:** повраќање, дијареа, слузава и понекогаш крвава столица, абдоминална болка.
- **Ретко:** секреција од носот која е серозна, потешко дишење, кожен осип (раш).
- Некогаш дијагнозата се поставува на принцип на елиминација на алергенот (храната).
- Неспецифични знаци
- Без успех се обиди за давање на млечни формули од козјо или овчо млеко и соино млеко



# Знаци на АПКМ која е посредувана од ИгЕ

## Респираторен систем:

- Rhinoconjunctivitis
- Asthma (визинг, кашлица)
- ларингеален едем
- Отитис медиа со ефузија

## Клиничка манифестација

- брз, непосреден почеток во првиот час од контактот со ПКМ
- проследено со типични знаци на тип 1 хиперсензитивност, и иако ретка, можност за анафилакса

## Гастроинтестинален тракт

- орален алергиски синдром
- гадење и повраќање
- дијареа
- колики

## Кожа

- уртикарија
- атописчен дерматит
- ангиоедем

# Знаци на АПКМ која не е посредувана од ИгЕ

## Респираторен систем:

- катарално воспаление
- пулмонална хемосидероза (синдром на Heiner)

## Клиничка манифестација

- одложен почеток, неколку часа до неколку дена од контактот со ПКМ
- проследено со општи, неспецифични симптоми

## Гастроинтестинален тракт

- Гастроезофагеален рефлукс
- Транзитрна ентеропатија
- Ентеропатија со загуба на протеини
- Синдром на ентероколит
- Колитис со слуз и крв во фецес
- Опстипација
- Општи симптоми од ГИТ

## Мукокутани

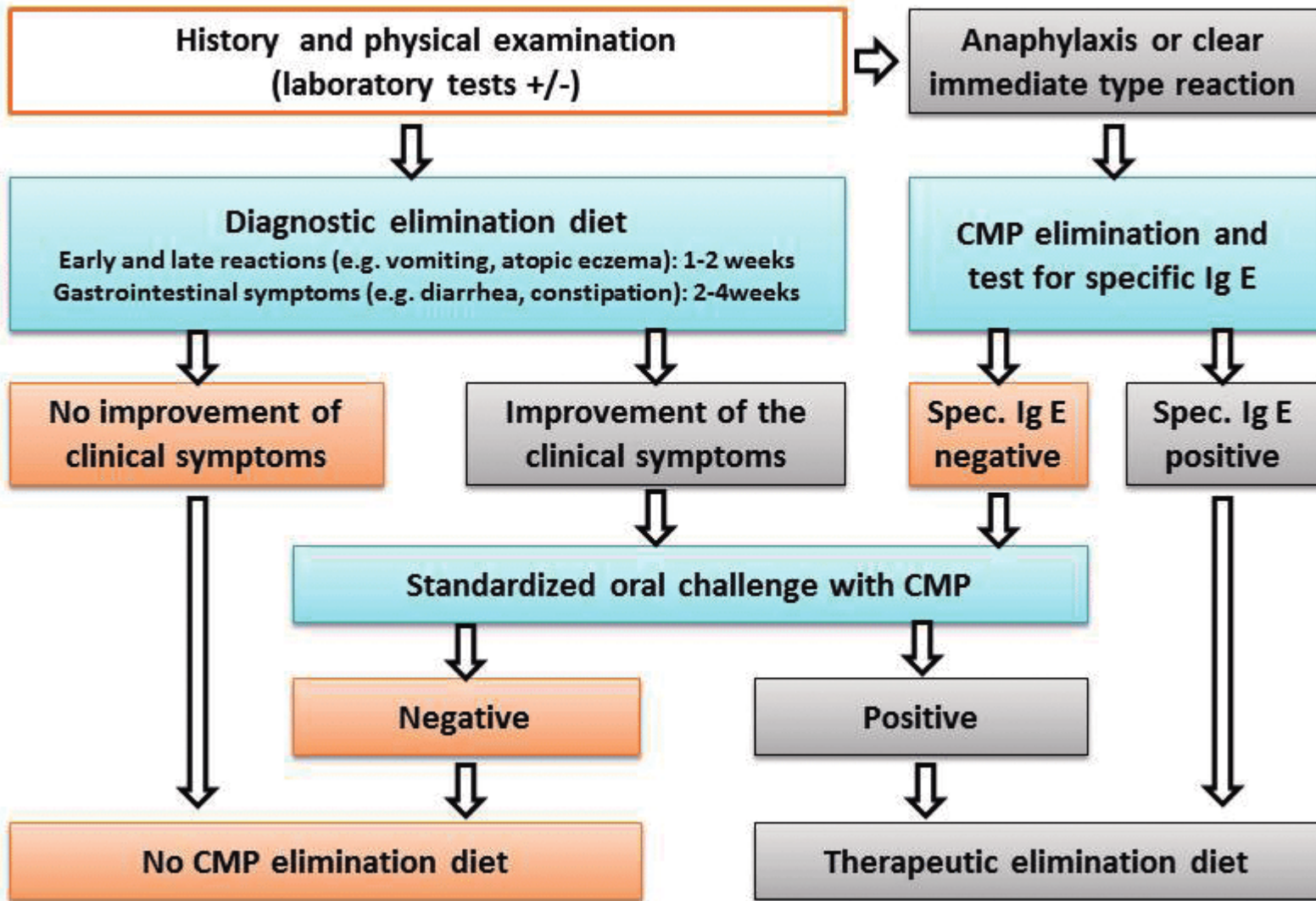
- уртикарија
- атошичен дерматит
- едем на кожа и слузница



- Алгоритмот на основното лекување зависно од симптомите.
- Има две опции:
- Ако е лесна до умерена алергиската реакција, терапевтската формула во прв ред вклучува **хидролизиран протеин** (разложен до микромолекули кои не го провоцираат имунолошкиот механизам). Се препорачува сите други храни да се елиминираат додека не се намали силниот имунолошки одговор кон протеините.
- Додека формулата **базирана на аминокиселини** е индицирана во следните случаи:
  - ако доенчето ја одбива формулата со хидролизиран протеин, но ја прифаќа другата млечна формула,
  - ако симптомите не се смируваат после 2-3 недели од внесот на млечна хидролизираната формула, или
  - ако односот корист/штета оди во прилог на формулата со аминокиселини.

- Состојбата на АПКМ сама по себе се повлекува кај повеќе од половината доенчиња во тек на првата година, а до 3 години кај повеќе од 90% од децата кои ја имале. Дел од доенчињата со алергиска конституција и понатаму ќе имаат алергија на повеќе видови храна
- За деца кои се на доење и се со силен имунолошки одговор, доењето и мајчиното млеко се храна од прв избор. Но, мајките за себе треба да избегнуваат храна, особено млечна, која може да провоцира силен имунолошки одговор, како за дијагностички цели, така и за исхрана во тек на првата година.
- Кај децата кои се комплетно на млечна формула, стриктно треба да се внимава да се воведат храна која не содржи протеини, од типот на хидролизирана млечна формула или базирана на аминокиселини.





Алгоритам за доенчиња со симптоми кои сугерираат алергија на протеини од кравјо млеко (АПКМ).

# Комбинација на повеќе нарушувања на ГИТ

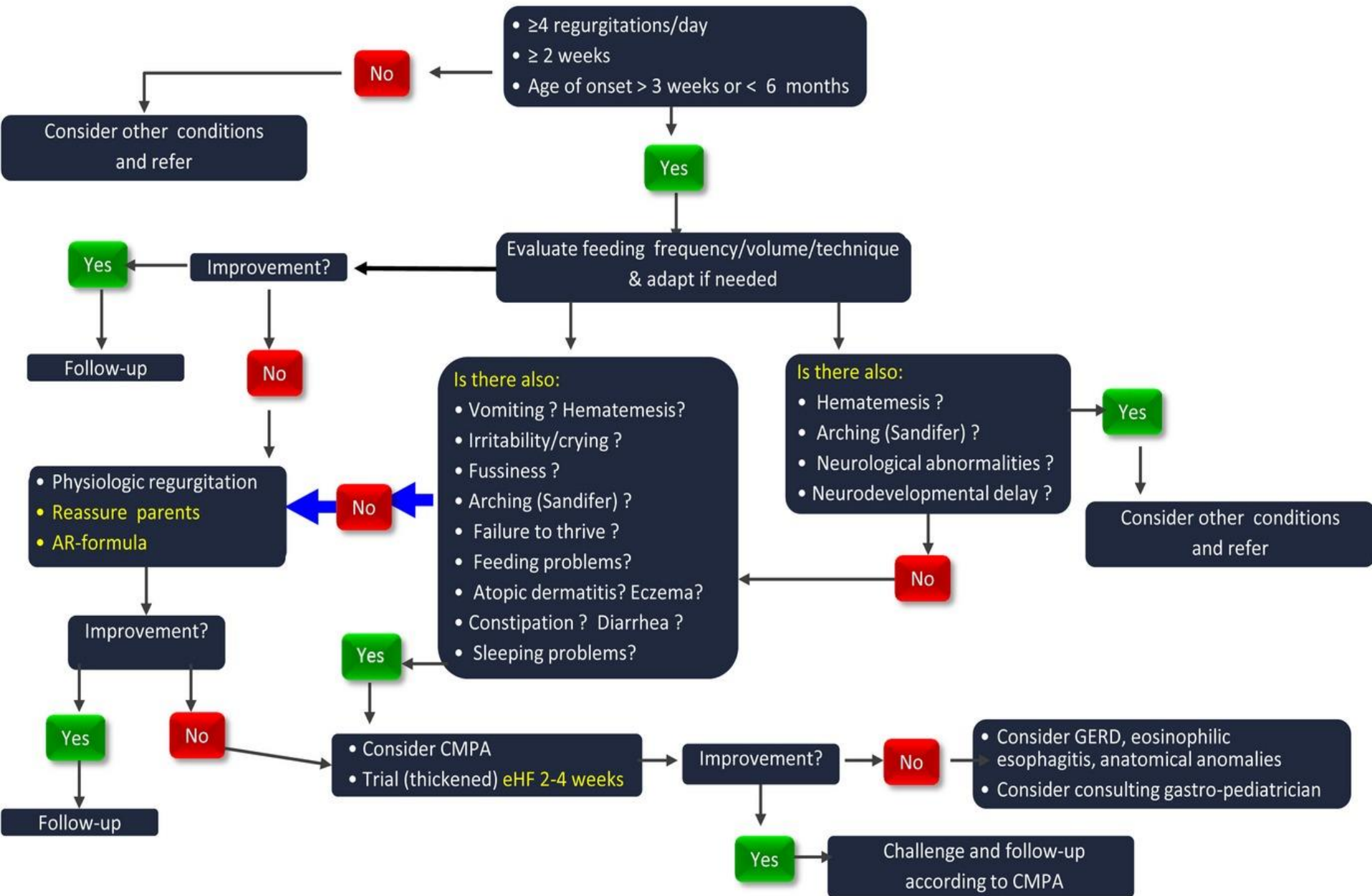
## Проблеми кај доенчиња со комбинирани гастроинтестинални проблеми

---

- Овие доенчиња претставуваат вистински предизвик за педијатрите и семејствата во однос на изборот на храна.
- Во оваа група на нарушувања спаѓаат комбинации на регургитација, алергии, интолеранции и просто неприфаќање на вкус и конзистенција на млека.
- За ваквите сложени состојби, треба да се трага за специјални формули кои ќе одговорат на сите потреби или да се прават клинички испитувања за пронаоѓање на нови млечни формули, кои во ваквите случаи се истовремено и храна и лек.



# Функционални нарушувања на горнодигестивниот систем



# Резиме

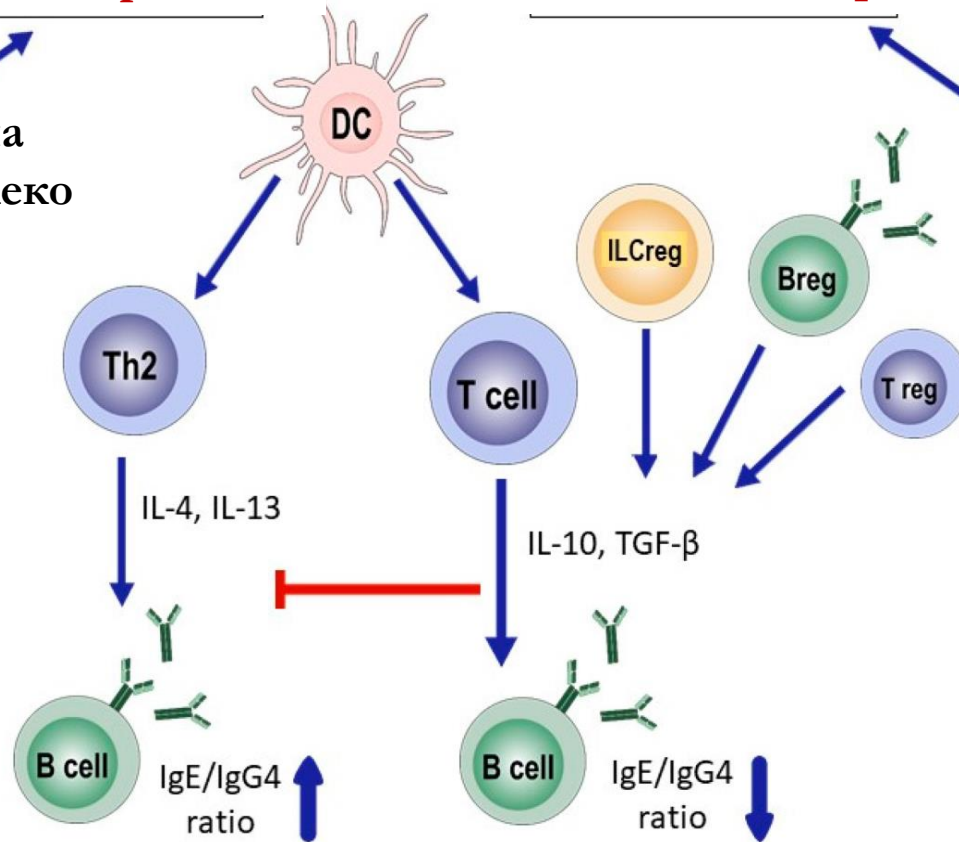
- Справувањето со алергиите на протеини во храната станува сериозен дел од напорите во јавното здравство.
- Алергиите можат да доведат до животозагрозувачка состојба и сериозно го засегаат квалитетот на животот. Брза, прецизна и веродостојна дијагноза е основниот чекор во избегнувањето на тешките алергиски реакции, а особено алергиите на протеините на кравјо млеко. Овој процес е многу тежок со оглед на комплексната интеракција од генетската основа, околината и микробиотите.
- Во таа насока, протеомите претставуваат чекор напред во истражувањата на исхраната и алергиите на млеко. Кога наодите од истражувањата ќе се интегрираат со клиничките наоди, се добива надеж во подобро разбирање на патофизиологијата, дијагнозата, терапијата и прогнозата на АПКМ.



## Алергиски реакции

## Реакции на толеранција

Протеини на кравјото млеко

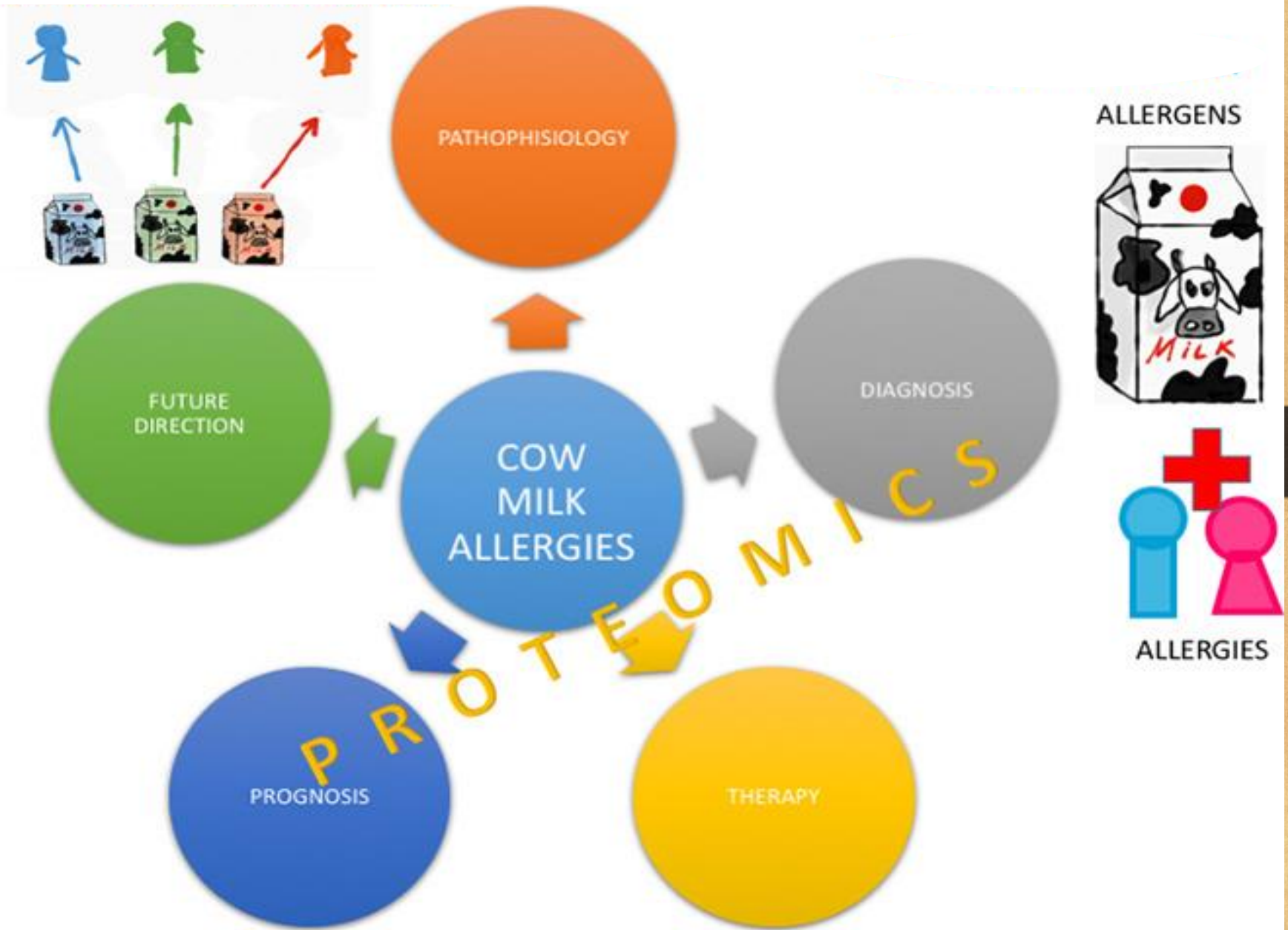


Имуноterapia на алергените  
Модифицирани протеини на кравјо млеко  
-третирани со топлина  
-хидролизирани

## Протеоми за идентификација на алергените во млекото

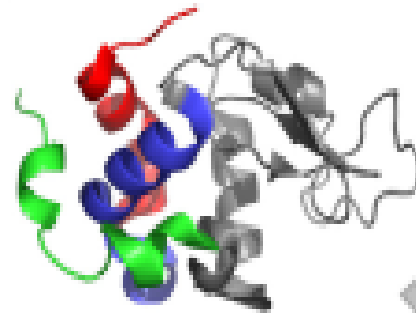
- Протеоми за подобрување на безбедноста на храната и откривање на скриени алергени
- Нови перспективи за подобрување на терапијата
- Идни насоки: биомаркери за имуноterapia и метапротеоми

# ПЕРСОНАЛИЗИРАНА ИСХРАНА



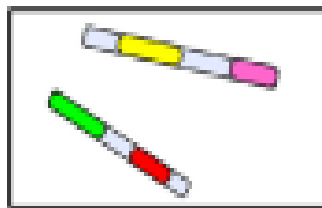


# Специфична имунотерапија на АПКМ



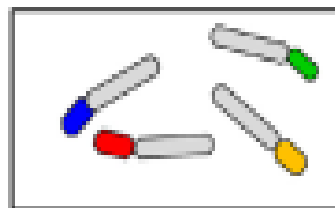
Див тип на алерген со  
епитопи од Б и Т  
клетки

1) хипоалергени



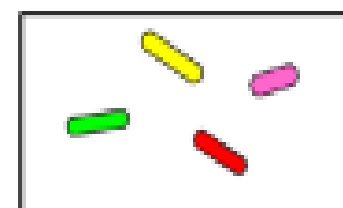
+ T cell epitopes  
- IgE epitopes

2) Пептиди нереактивни  
на ИгЕ



- T cell epitopes  
- IgE epitopes

3) Т-клетки реактивни  
пептиди



+ T cell epitopes  
- IgE epitopes

# Клучни пораки

- Регургитацијата е функционално нарушување, кое само по себе се повлекува рано во доенечката возраст;
- Прва линија на справување е соодветна положба, згусната млечна формула, подобра стратегија на исхрана, евентуален внес на хидролизирана млечна формула
- Алергијата на протеини од кравјо млеко може да се јави и кај доени деца и кај тие хранети со млечна формула, а ја има во две форми: посредувана од ИгЕ и да не биде посредувана од ИгЕ
- Клиничката слика е многу варијабилна, од лесни симптоми, до животозагрозувачка состојба, кога во лекување се вклучуваат повеќе профили
- Во справување со состојбата се користи хидролизирано млеко или основа на аминокиселини
- Многу истражувања се одвиваат во насока на промена на имунолошката реакција на доенчето кон алергените во кравјото млеко, што ветуваат побрза дијагноза и имунотолеранција





Благодарам на  
вниманието