



CẬP NHẬT

chẩn đoán và điều trị dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em

HÀ NỘI, NĂM 2022

BAN BIÊN TẬP



GS.TS.BS. Nguyễn Gia Khánh
Chủ tịch Hội Nhi Khoa Việt Nam



GS.TS.BS. Nguyễn Công Khanh
Chủ tịch danh dự Hội Nhi khoa Việt Nam



PGS.TS.BS. Khu Thị Khánh Dung
Phó Chủ tịch Hội Nhi Khoa Việt Nam



PGS.TS.BS. Lê Thị Minh Hương
Nguyên Phó Giám Đốc Bệnh viện Nhi Trung Ương
Chủ tịch chi hội Miễn dịch - Dị ứng Nhi Khoa



TS.BS. Hoàng Lê Phúc
Phó Chủ tịch Hội Tiêu hóa, Gan mật & Dinh dưỡng nhi
Việt Nam



PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Việt Hà
Trưởng khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhi Trung Ương



TS. BS. Lưu Thị Mỹ Thục
Trưởng khoa Dinh dưỡng, Bệnh viện Nhi Trung Ương



TS. BS. Nguyễn Thị Thu Hậu
Trưởng khoa Dinh dưỡng, Bệnh viện Nhi Đồng 2

THƯ KÝ BIÊN SOẠN

ThS.BS. Bạch Thu Phương
Bệnh viện Nhi Trung ương

Cnh. Chu Ngọc Lan
Bệnh viện Nhi Trung ương

Dị ứng đạm sữa bò khá phổ biến ở trẻ em nhỏ với nhiều biểu hiện lâm sàng đa dạng khiến dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh khác và ảnh hưởng nhiều tới tình trạng dinh dưỡng và phát triển của trẻ, những trường hợp nặng cần được cấp cứu kịp thời.

Với những thành tựu nghiên cứu mới trên thế giới đã làm sáng tỏ những hiểu biết về dị ứng thực phẩm nói chung và dị ứng đạm sữa bò ở trẻ nhỏ cũng như những biện pháp chẩn đoán điều trị dinh dưỡng và dự phòng dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em nhỏ.

Xuất phát từ nhu cầu cập nhật những kiến thức mới về dị ứng đạm sữa bò ở trẻ nhỏ, Hội Nhi khoa Việt Nam hợp tác với Công ty Reckitt - Mead Johnson Nutrition Việt Nam mời các Giáo sư, Phó Giáo sư, Tiến sĩ là các chuyên gia đầu ngành dinh dưỡng, tiêu hóa, dị ứng nhi khoa tại Việt Nam biên soạn cuốn **CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ Ở TRẺ EM**.

Nội dung cuốn sách nhằm cập nhật những kiến thức mới về dịch tễ học, cơ chế bệnh sinh chẩn đoán dinh dưỡng điều trị và dự phòng dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em. Cuốn sách sẽ giúp chúng ta giải đáp được những câu hỏi về lâm sàng chẩn đoán và ứng dụng thực tế các biện pháp chẩn đoán và điều trị mới về dị ứng đạm sữa bò. Hy vọng cuốn sách sẽ là một tài liệu tham khảo hữu ích để các thầy thuốc nhi khoa tham khảo và giúp ích được phần nào trong chẩn đoán điều trị, phòng bệnh dị ứng đạm sữa bò ở trẻ nhỏ.

Hội Nhi khoa Việt Nam xin trân trọng cảm ơn các tác giả trong Ban biên tập và Công ty Reckitt - Mead Johnson Nutrition Việt Nam đã xuất bản cuốn sách và xin trân trọng giới thiệu tới quý độc giả.

Mong nhận được sự phản hồi và góp ý của quý độc giả.



GS.TS.BS. Nguyễn Gia Khánh
Chủ tịch Hội Nhi khoa Việt Nam



Mục lục

Chương 1. Tình trạng dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em	8
Dịch tễ học.....	8
Các biểu hiện của dị ứng thực phẩm và 'Hành trình dị ứng'.....	8
Tác động của dị ứng thực phẩm ở trẻ đối với chất lượng cuộc sống.....	10
Cơ chế bệnh sinh của dị ứng đạm sữa bò và khả năng dung nạp.....	10
Chương 2. Dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em: Chẩn đoán và quản lý	16
Biểu hiện lâm sàng của tình trạng dị ứng đạm sữa bò.....	16
Chẩn đoán.....	19
Các xét nghiệm chẩn đoán.....	19
Kiểm soát tình trạng dị ứng đạm sữa bò.....	20
Sữa công thức thủy phân.....	22
Xu hướng trong các chiến lược ăn kiêng để ngăn ngừa dị ứng.....	25
Chương 3. Nhận biết sớm dị ứng đạm sữa bò bằng công cụ CoMiSS®	26
Mục đích sàng lọc sớm triệu chứng dị ứng đạm sữa bò.....	26
CoMiSS® là gì?.....	26
CoMiSS® là công cụ giúp:.....	26
Đối tượng có thể sử dụng CoMiSS®.....	26
Cách sử dụng CoMiSS®.....	26
Cách tính điểm CoMiSS®.....	27
Ý nghĩa của kết quả CoMiSS®.....	28
Chương 4. Vai trò lợi khuẩn, đặc biệt LGG® trong dị ứng đạm sữa bò	29
Cải thiện hệ vi khuẩn đường ruột với <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	29
Chương 5. Vai trò của EHCF+LGG® trong kiểm soát dị ứng đạm sữa bò	36
Lợi ích ngắn hạn: Điều trị các triệu chứng dị ứng đạm sữa bò.....	36
Lợi ích trung hạn của EHCF+LGG®: Khả năng dung nạp.....	37
Kinh tế - y tế: EHCF là chiến lược điều trị đầu tay cho trẻ bị dị ứng đạm sữa bò do có hiệu quả hơn về mặt chi phí.....	46
Kết luận	49
Tài liệu tham khảo	50

Danh mục bảng

Bảng 1.	Các tế bào miễn dịch quan trọng tạo ra cân bằng nội môi trong hệ miễn dịch đường ruột (phỏng theo Brandtzaeg 2010).....	12
Bảng 2.	Biểu hiện triệu chứng ở trẻ dưới 1 tuổi nghi mắc dị ứng đạm sữa bò (Venter 2017).....	16
Bảng 3.	Các dấu hiệu có thể xuất hiện trên đường tiêu hóa khi khởi phát tình trạng dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE (Meyer 2019).....	17
Bảng 4.	Đặc điểm của các biểu hiện tình trạng dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE ở trẻ bú mẹ (Meyer 2019).....	17
Bảng 5.	Các nghiên cứu khảo sát dị ứng đạm sữa bò như một yếu tố nguy cơ đối với rối loạn tiêu hóa chức năng ở trẻ em (Pensabene 2018).....	18
Bảng 6.	Peptide và các đặc điểm gây dị ứng còn lại của các loại sữa công thức thủy phân toàn phần được báo cáo trong các nghiên cứu so sánh (phỏng theo và theo sự cho phép của DuPont 201228, © Hiệp hội Dinh dưỡng, được xuất bản bởi Nhà xuất bản Đại học Cambridge).....	23
Bảng 7.	Khuyến cáo sử dụng sữa công thức tùy theo biểu hiện dị ứng đạm sữa bò (Sackesen 2019, dựa trên các hướng dẫn điều trị đã được cập nhật).....	24
Bảng 8.	Bảng đánh giá CoMiSS®.....	27
Bảng 9.	Tác dụng của probiotic chống lại dị ứng thực phẩm (phỏng theo Berni Canani 2019).....	32
Bảng 10.	Tỷ lệ mắc của tất cả các loại rối loạn tiêu hóa chức năng đều thấp hơn ở nhóm EHCF+LGG® so với nhóm EHCF (phỏng theo Nocerino 2019).....	44
Bảng 11.	Tóm tắt các nghiên cứu đánh giá hiệu quả - chi phí tương đối của các loại sữa công thức ít gây dị ứng khác nhau, là chiến lược đầu tay trong điều trị tình trạng dị ứng đạm sữa bò.....	47

Danh mục hình

Hình 1.	Các phản ứng dị ứng thực phẩm và giống như dị ứng thực phẩm (phỏng theo Meyer, Muraro, Venter, Burks).....	9
Hình 2A.	Hành trình dị ứng qua trung gian IgE được đề xuất trước đây; Hình 2B. Hành trình dị ứng không qua trung gian IgE mới được đề xuất; và Hình 2C. Hành trình dị ứng qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE tích hợp (phỏng theo Bergman 1997 và theo sự cho phép của Meyer 2019, © 2018 EAACI và John Wiley and Sons A/S. Công bố của John Wiley and Sons Ltd.).....	10
Hình 3.	Nguy cơ mắc dị ứng ở trẻ tùy thuộc vào tiền sử gia đình (Koplin 2013).....	11
Hình 4.	Sinh bệnh học miễn dịch của dị ứng đạm sữa bò: Đáp ứng dị ứng với thực phẩm qua trung gian IgE (phỏng theo Ontiveros 2014).....	12
Hình 5.	Sinh bệnh học miễn dịch của dị ứng đạm sữa bò: đáp ứng qua trung gian IgE, đáp ứng không qua trung gian IgE, hoặc trẻ có thể dung nạp qua đường miệng (phỏng theo Crittenden 2005).....	13
Hình 6.	Kim tự tháp dị ứng thực phẩm (phỏng theo Berni Canani 201967, Meyer 2019).....	14
Hình 7.	Các câu hỏi quan trọng để khai thác tiền sử bệnh tập trung vào nguy cơ gây dị ứng (phỏng theo Venter 2017).....	19
Hình 8.	Đề cương tập cho trẻ dị ứng đạm sữa bò uống sữa tại nhà theo iMAP (phỏng theo Venter 2017).....	20

Hình 9.	Sơ đồ xử trí nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò ở trẻ dưới 1 tuổi.....	21
Hình 10.	Các loại test được sử dụng để đánh giá hiệu quả của sữa công thức đối với quản lý chế độ ăn của trẻ dị ứng đạm sữa bò (phỏng theo Rosendal 2000).....	22
Hình 11.	Phương pháp tiếp cận toàn diện của EHF+ LGG® trong kiểm soát chế độ ăn uống ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò (Majamaa 1997)	29
Hình 12.	LGG® là dòng vi khuẩn mang lại nhiều lợi ích và cũng được nghiên cứu nhiều nhất, có các đặc tính sinh lý khác biệt so với các loại probiotic khác cùng chi (phỏng theo Kankainen)	31
Hình 13.	Điều trị viêm da cơ địa với LGG® (phỏng theo Viljanen 2005).....	32
Hình 14.	Số lượng <i>Bacteroides</i> trong hệ vi khuẩn của trẻ khỏe mạnh so với trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE (phỏng theo Berni Canani 2018).....	33
Hình 15.	Biểu đồ hộp so sánh số lượng vi khuẩn <i>Bacteroides</i> (A) và nồng độ butyrate trong phân (B) của trẻ khỏe mạnh, trẻ đang dị ứng đạm sữa bò và trẻ dị ứng đạm sữa bò sau khi điều trị bằng sữa công thức thủy phân (phỏng theo Berni Canani 2018)	34
Hình 16.	Tác dụng có lợi của LGG® đối với cơ chế gây bệnh của dị ứng đạm sữa bò (phỏng theo Cozensa 2015)	34
Hình 17.	EHCF giúp giảm tình trạng đau bụng colic do chế độ ăn chỉ trong vòng 2 ngày (phỏng theo Lothe 1989).....	36
Hình 18.	EHCF+LGG® cải thiện sự phục hồi sau viêm đại tràng do dị ứng đạm sữa bò thông qua giảm viêm ruột và giảm mất máu trong phân (phỏng theo Baldassarre 2010).....	37
Hình 19.	Ảnh hưởng của LGG® đối với khả năng dung nạp ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò: (A) số trẻ đạt được khả năng dung nạp tại các mốc thời gian 6 tháng và 12 tháng, và (B) xác suất dị ứng đạm sữa bò bị kéo dài, do loại dị ứng đạm sữa bò và chế độ ăn can thiệp (tái bản từ Berni Canani 2012, © (2012) với sự cho phép của Elsevier)	38
Hình 20.	Bổ sung LGG® vào EHCF giúp tăng khả năng dung nạp và được duy trì theo thời gian (phỏng theo Berni Canani 2017)	39
Hình 21.	Khả năng dung nạp đạt được với các loại sữa công thức khác nhau sau 12 tháng ở trẻ dị ứng đạm sữa bò nói chung (A), hoặc trẻ dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE (B) và trẻ dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE (C) (tái bản theo Berni Canani 2013, © (2013) với sự cho phép của Elsevier)	40
Hình 22.	Mô hình mới về Hành trình dị ứng không qua trung gian IgE (phỏng theo và theo sự cho phép của Meyer 2019 ¹⁷ , © 2018 EAACI và John Wiley and Sons A/S. Công bố của John Wiley and Sons Ltd.).....	41
Hình 23.	Tỷ lệ tích lũy các triệu chứng dị ứng ở trẻ có tiền sử gia đình bị dị ứng, trẻ được cho ăn EHCF (không có LGG®), hoặc các loại sữa công thức khác, hoặc được bú sữa mẹ (phỏng theo Oldaeus 1997, © (1997) với sự cho phép của BMJ Publishing Group Ltd).....	42
Hình 24.	EHCF+LGG® làm giảm sự phát triển của các biểu hiện dị ứng ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò sau 3 năm sử dụng (tái bản theo Berni Canani 2017, © (2017) với sự cho phép của Elsevier)	43
Hình 25.	EHCF bổ sung LGG® bảo vệ trẻ khỏi các loại rối loạn tiêu hóa chức năng về sau (tái bản theo Nocerino 2019, © (2019) với sự cho phép của Elsevier)	43
Hình 26.	Trẻ sơ sinh có nguy cơ cao được nuôi ăn bằng EHCF giúp giảm một nửa nguy cơ bệnh lý dị ứng so với sữa công thức thông thường trong năm đầu đời (Von Berg 2003).....	45
Hình 27.	Tác động của các loại sữa công thức khác nhau ở trẻ có nguy cơ trong 4 tháng đầu đời đối với tỷ lệ mắc tích lũy của hen phế quản, viêm mũi dị ứng và chàm cho đến năm 15 tuổi (phỏng theo Von berg 2016)	46

Tình trạng dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em

Dịch tễ học

Dị ứng thực phẩm là hiện trạng khá phổ biến, với tỷ lệ được báo cáo lên đến 10% ở các nước phát triển.¹⁻⁴ Dữ liệu dịch tễ học gần đây nhất cho thấy dị ứng thực phẩm đang gia tăng ở một số khu vực ở các nước đang phát triển.⁵

Tỷ lệ dị ứng thực phẩm thực sự rất khó xác định do sự khác biệt về dân số và phương pháp nghiên cứu, cũng như sự khác biệt về độ tuổi, dân tộc và khu vực địa lý.^{2,6} Thêm vào đó, việc xác nhận dị ứng trong các nghiên cứu trên dân số mục tiêu quy mô lớn thường phức tạp vì trên thực tế, dị ứng thực phẩm có thể qua trung gian IgE (immunoglobulin E, một loại kháng thể được tạo ra chống lại kháng nguyên thực phẩm), hoặc không qua trung gian IgE (mà qua trung gian tế bào, không qua kháng thể), hoặc kết hợp cả 2 loại (qua/không qua trung gian IgE).⁷ Tỷ lệ dị ứng thực phẩm tự báo cáo về cơ bản cao hơn đáng kể so với tỷ lệ dị ứng thực phẩm được xác nhận bằng các phương pháp được y học công nhận, như test thử thách dung nạp qua đường miệng hoặc test lấy da (xem mô tả chi tiết trong phần 'Chẩn đoán' của tài liệu này).^{2,3}

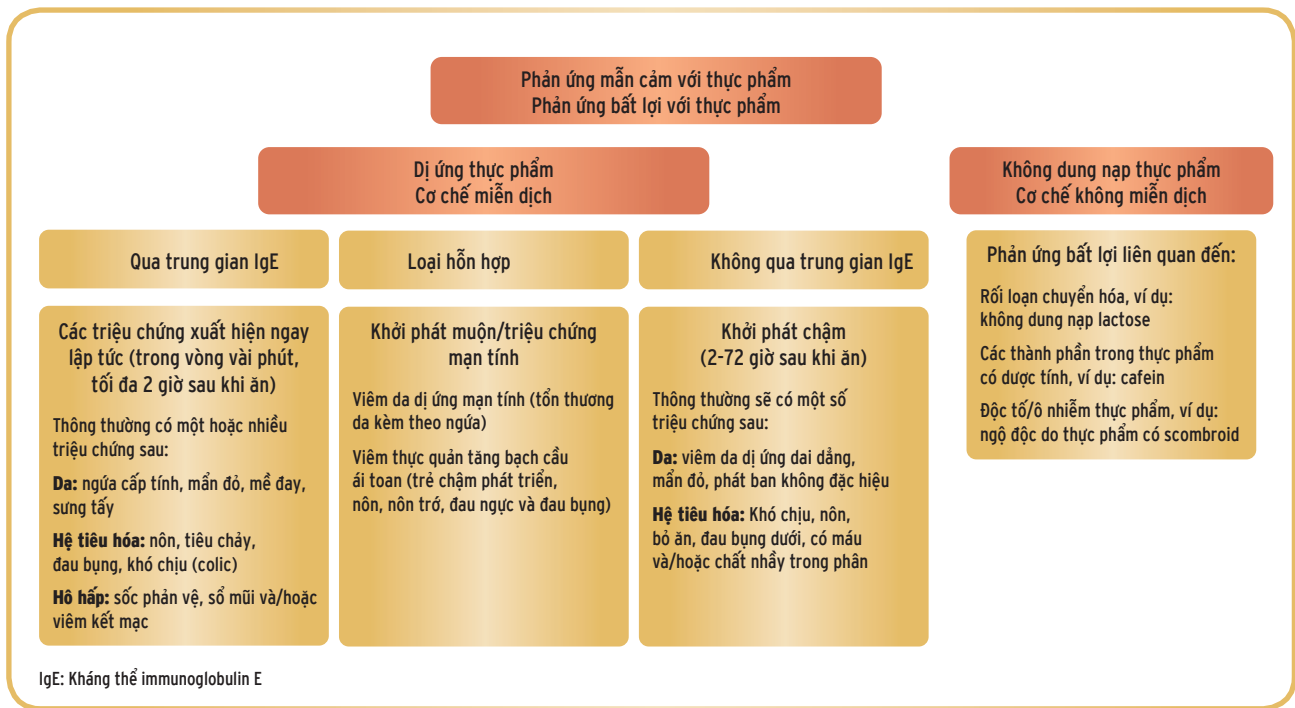
Dị ứng đạm sữa bò (CMA) là một trong những dạng dị ứng thực phẩm phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, với tỷ lệ ước tính chiếm từ 2% đến 3% giá trị thường được viện dẫn trong y văn.^{6,8} Tuy nhiên, con số này có thể rất khác nhau tùy thuộc vào độ tuổi và phương pháp chẩn đoán.⁶

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống ở châu Âu do Học Viện Dị Ứng Và Miễn Dịch Lâm Sàng Châu Âu (EAACI) thực hiện cho thấy, dựa trên các nghiên cứu từ năm 2000 đến năm 2012, tổng ước tính gộp về tỷ lệ dị ứng với sữa bò tự báo cáo ở tất cả các nhóm tuổi (6%) cao hơn so với các loại dị ứng thực phẩm thông thường khác: trứng (2,5%); lúa mì (3,6%); đậu phộng (0,4%); các loại hạt (1,3%); cá (2,2%); và động vật có vỏ (1,3%).⁹ Thực hiện các xét nghiệm dị ứng đạm sữa bò cho kết quả 0,3% trẻ dương tính với test lấy da, 4,7% với xét nghiệm IgE đặc hiệu, 0,6% với test thử thách qua đường miệng và trẻ càng nhỏ càng dễ mắc dị ứng đạm sữa bò.⁹ Một nghiên cứu của Canada cũng ghi nhận dị ứng đạm sữa bò là dị ứng thực phẩm tự báo cáo phổ biến nhất ở trẻ em (2,2%).¹⁰ Tại Hoa Kỳ, một nghiên cứu dựa trên kết quả từ các cuộc Khảo Sát về Sức Khỏe và Dinh Dưỡng Quốc Gia 2005-2006, với 8203 đối tượng tham gia đã hoàn thiện bảng nồng độ IgE trong huyết thanh tương ứng với từng loại thực phẩm, trong đó ước tính tỷ lệ dị ứng đạm sữa bò trên lâm sàng là 1,8% ở trẻ em từ 1 đến 5 tuổi.¹¹ Một nghiên cứu khác của Hoa Kỳ, dựa trên một cuộc khảo sát điện tử gửi đến các hộ gia đình, được thực hiện từ tháng 6 năm 2009 đến tháng 2 năm 2010, báo cáo tỷ lệ dị ứng đạm sữa bò trên trẻ em nói chung là 1,7%, cụ thể là 2,0% ở trẻ từ 0 đến 2 tuổi và 2,0% ở trẻ từ 3 đến 5 tuổi.¹²

Nghiên cứu EuroPrevall trên dân số trẻ dưới 2 tuổi được sinh trong cùng giai đoạn, (bao gồm hơn 12.000 trẻ sơ sinh ở 9 quốc gia Châu Âu) đã sử dụng một đề cương chẩn đoán nghiêm ngặt để tạo ra một tỷ lệ dị ứng đạm sữa bò đáng tin cậy, một tỷ lệ dị ứng tương đối giữa các quốc gia.¹³ Tỷ lệ dị ứng đạm sữa bò, được xác nhận bằng test thử thách qua đường miệng, ở trẻ dưới 2 tuổi dao động từ 1% ở Hà Lan và Anh, đến <0,3% ở Lithuania, Đức và Hy Lạp. Hầu hết trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE (76,4%). Một nghiên cứu thực hiện ở Israel, với phần lớn trẻ bị dị ứng đạm sữa bò, được xác nhận bằng test thử thách qua đường miệng, đã báo cáo tỷ lệ dị ứng đạm sữa bò tương tự qua trung gian IgE là 0,5%.¹⁴ Tại Trung Quốc, một nghiên cứu dựa trên dân số mục tiêu là trẻ em dưới 1 tuổi, đã báo cáo tỷ lệ dị ứng đạm sữa bò được xác nhận là 2,69%.¹⁵

Các biểu hiện của dị ứng thực phẩm và 'Hành trình dị ứng'

Biểu hiện triệu chứng dị ứng thực phẩm. Dị ứng thực phẩm qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE có các biểu hiện và thời gian khởi phát triệu chứng sau khi ăn khác nhau (**Hình 1**).^{7,16,17} Các đáp ứng qua trung gian IgE thường xảy ra ngay lập tức và có thể gây ảnh hưởng đến một số cơ quan đích, bao gồm da (ví dụ như mề đay [phát ban], ngứa, phù [sưng]), đường tiêu hóa (GI) (ví dụ như nôn, tiêu chảy) và/hoặc hệ hô hấp (ví dụ như khò khè, sốc phản vệ). Các đáp ứng không qua trung gian IgE xuất hiện lâu hơn (từ 2 giờ đến vài ngày) và các triệu chứng thường liên quan đến đường tiêu hóa (ví dụ: tiêu chảy, phân có máu, nôn, trẻ chậm lớn). Một

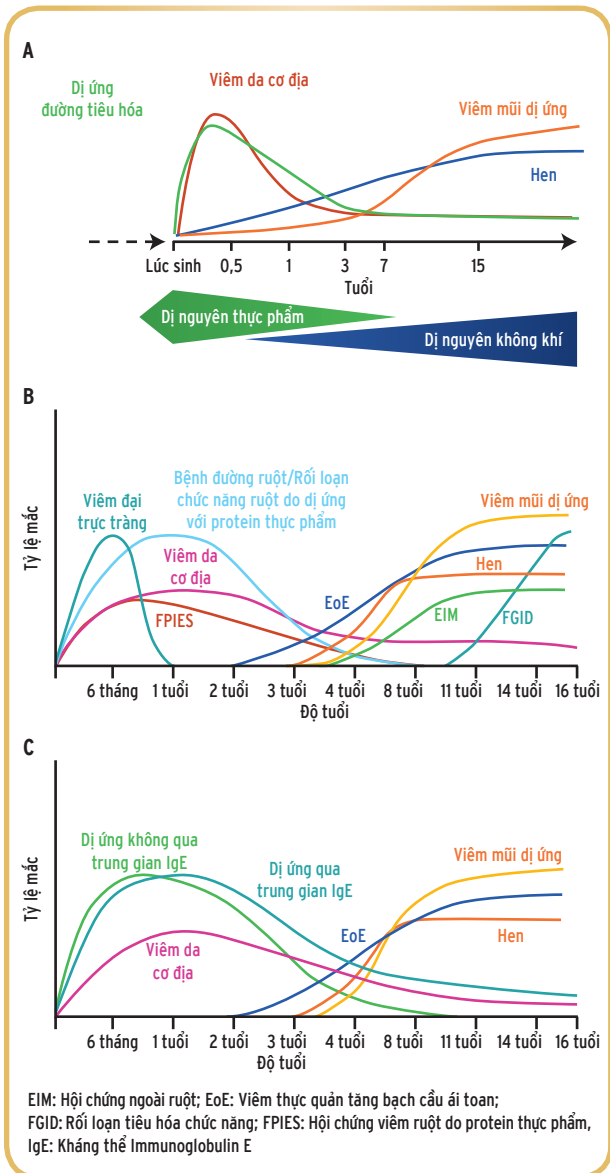


Hình 1. Các phản ứng dị ứng thực phẩm và giống như dị ứng thực phẩm (phỏng theo Meyer,¹⁷ Muraro,⁷ Venter,¹⁶ Burks²⁰)

tỷ lệ trẻ sơ sinh sẽ có biểu hiện của cả 2 loại đáp ứng qua trung gian IgE và đáp ứng không qua trung gian IgE (ví dụ như những trẻ bị viêm da cơ địa [AD] qua trung gian IgE cũng có những phản ứng trên đường tiêu hóa không qua trung gian IgE).¹⁷ Một số biểu hiện, chẳng hạn như viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (EoE), vẫn còn đang gây tranh cãi nên được phân loại là đáp ứng hỗn hợp hay đáp ứng không qua trung gian IgE.^{16,18,19}

Đôi khi khó phân biệt dị ứng thực phẩm và các phản ứng mẫn cảm với thực phẩm (ví dụ: không dung nạp lactose).^{19,21} Có nhiều loại không dung nạp lactose khác nhau tùy thuộc vào nguyên nhân nền. Không dung nạp lactose nguyên phát được xác định là có di truyền và do không có hoặc có quá ít enzyme lactase, dẫn đến lactose không được tiêu hóa và không thể hấp thu qua ruột.⁶ Không dung nạp lactose thứ phát xảy ra do viêm ruột hoặc ruột bị tổn thương cấu trúc, thường là do nhiễm trùng. Không dung nạp lactose thứ phát có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi và thường có thể hồi phục khi nguyên nhân nền được giải quyết hoặc điều trị.⁶ Các triệu chứng điển hình của không dung nạp lactose nguyên phát (khó chịu ở bụng, chướng bụng, đầy hơi, tiêu chảy) trùng lặp với các triệu chứng của dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE, nhưng triệu chứng khởi phát của không dung nạp lactose có xu hướng nhẹ hơn và tiến triển trong nhiều năm.⁶

Hành trình dị ứng. Dị ứng đạm sữa bò thường là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của ‘Hành trình dị ứng’. Khi được đưa ra lần đầu tiên, mô hình Hành trình dị ứng chỉ tập trung vào dị ứng qua trung gian IgE, lúc bắt đầu trẻ nhạy cảm với các chất gây dị ứng trong thực phẩm, theo thời gian trẻ chuyển sang nhạy cảm với các chất gây dị ứng trong không khí, với các biểu hiện ở đường hô hấp trên và dưới (**Hình 2A**).²² Tuy nhiên sau đó, một mô hình Hành trình dị ứng mới, không qua trung gian IgE đã được Meyer và cộng sự đề xuất (2019),¹⁷ mô hình này giúp hiểu thêm về cách mà dị ứng thực phẩm không qua trung gian IgE ở trẻ em có thể tiến triển thành bệnh đồng mắc với bệnh lý dị ứng, hoặc tiến triển thành rối loạn tiêu hóa chức năng (FGID) hoặc tiến triển thành các hội chứng ngoài ruột (EIM) sau này ở trẻ (**Hình 2B**).^{17,23,24} Sự trùng lặp giữa dị ứng qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE ngày càng rõ ràng hơn,²⁵ và dị ứng thực phẩm là do rối loạn tiêu hóa chức năng²³ và hội chứng ngoài ruột.^{24,26} Một mô hình liên kết giữa Hành trình dị ứng qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE (**Hình 2C**) nhấn mạnh các triệu chứng đường tiêu hóa và viêm da cơ địa thường xuất hiện sớm và cùng lúc, sau đó là sự xuất hiện các bệnh lý dị ứng đồng mắc, bao gồm hen và viêm mũi dị ứng, tương tự như Hành trình dị ứng qua trung gian IgE. Mô hình liên kết này cũng cho thấy làm thế nào viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan có thể xuất hiện sớm trong thời thơ ấu và tiếp tục sau tuổi vị thành niên.¹⁷



Hình 2A. Hành trình dị ứng qua trung gian IgE được đề xuất trước đây; **Hình 2B.** Hành trình dị ứng không qua trung gian IgE mới được đề xuất; và **Hình 2C.** Hành trình dị ứng qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE tích hợp (phỏng theo Bergman 1997²² và theo sự cho phép của Meyer 2019¹⁷, © 2018 EAACI và John Wiley and Sons A/S. Công bố của John Wiley and Sons Ltd.)

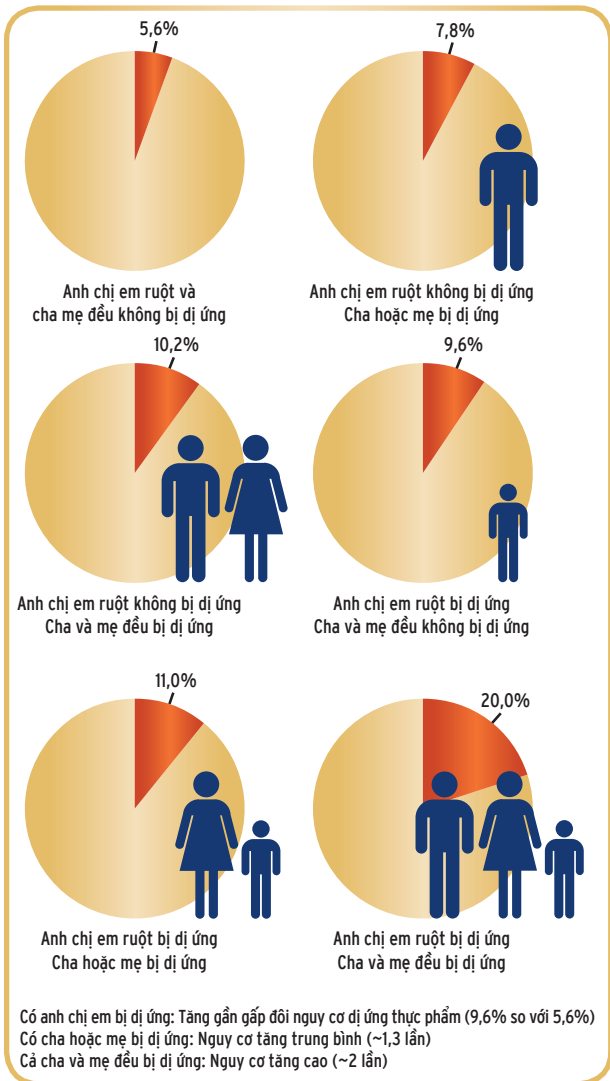
Tác động của dị ứng thực phẩm ở trẻ đối với chất lượng cuộc sống

Dị ứng thực phẩm gây gián đoạn cuộc sống thường nhật của trẻ em và gia đình và có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống (CLCS).²⁷⁻²⁹ Các triệu chứng liên quan đến dị ứng và gánh nặng của việc hạn chế thực phẩm trong chế độ ăn có thể ảnh hưởng đến các hoạt động gia đình, xã hội và sức khỏe tâm lý.^{27,30,31} Trong một nghiên cứu về các gia đình Thổ Nhĩ Kỳ có con bị dị ứng thực phẩm, thì dị ứng đạm sữa bò có liên quan đến điểm chất lượng cuộc sống đặc biệt kém trên thang điểm phụ “giới hạn trong chế độ ăn uống và những hạn chế về mặt xã hội”.³² Kén ăn và chế độ ăn hạn chế ở trẻ nhỏ bị dị ứng thực phẩm không qua trung gian IgE có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của các chức năng vận động/cảm giác ở miệng và cách mà trẻ phản ứng với thức ăn, kết quả thường thấy là trẻ chậm tăng trưởng.³¹ Một số triệu chứng, chẳng hạn như nôn dữ dội hoặc khó nuốt, có thể gây thương tổn đặc biệt cho trẻ và phiền muộn ở người chăm sóc trẻ.³¹ Những yếu tố này có thể ảnh hưởng đến cảm xúc của cha mẹ. Trong một cuộc khảo sát được thực hiện trên các cặp vợ chồng có con dị ứng đạm sữa bò ở Anh,³³ cho đến khi được chẩn đoán, trẻ được báo cáo phải chịu những tác động tiêu cực do khó ngủ, quấy khóc dai dẳng và đau bụng. Khoảng phân nửa số phụ huynh cảm thấy kiệt sức, căng thẳng hoặc lo lắng về sức khỏe của con mình, và một phần ba những ông bố phải trì hoãn việc đi làm trở lại. Cũng có báo cáo rằng anh chị em của những trẻ bị dị ứng đạm sữa bò ít được phụ huynh quan tâm. Có 46% các bậc phụ huynh cảm thấy khoảng thời gian cần thiết để chẩn đoán trẻ bị dị ứng đạm sữa bò đã làm ảnh hưởng đến mối quan hệ với đứa trẻ, họ cảm thấy khó chịu và thất vọng với đứa trẻ. Gần 40% phụ huynh tìm kiếm sự hỗ trợ từ chuyên gia y tế vì cảm thấy bị rơi vào trầm cảm.^{33, 34}

Cơ chế bệnh sinh của dị ứng đạm sữa bò và khả năng dung nạp

Tiền sử gia đình. Dị ứng xảy ra trong gia đình; nếu trong gia đình ruột thịt có nhiều hơn một người có tiền sử dị ứng (hen, chàm, viêm mũi dị ứng, dị ứng thực phẩm) thì trẻ sẽ có nguy cơ dị ứng thực phẩm cao hơn đáng kể (**Hình 3**).³⁵ Nếu chỉ có cha hoặc mẹ dị ứng, trẻ sẽ có nguy cơ cao hơn nếu người đó là mẹ.³⁵ Mặc dù các yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng nhưng không thể giải thích sự gia tăng nhanh chóng tỷ lệ mắc bệnh dị ứng quan sát được trong những thập kỷ gần đây và hiện đã có cơ sở cho rằng dị ứng là do sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố di truyền và môi trường.³⁶

Hệ vi khuẩn đường ruột. Lập trình miễn dịch xảy ra trước khi sinh và trong giai đoạn sớm của trẻ sơ sinh, có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng dung nạp đường miệng và khả năng trẻ mắc các bệnh lý dị ứng. Các lập luận về “sạch sẽ hay không nên quá sạch sẽ” hoặc “thiếu hụt vi khuẩn” đưa ra giả thuyết trẻ tiếp xúc sớm với vi khuẩn không gây bệnh thì khi lớn lên sẽ giảm tỷ lệ mắc các bệnh lý dị ứng.³⁷⁻³⁹



Hình 3. Nguy cơ mắc dị ứng ở trẻ tùy thuộc vào tiền sử gia đình (Koplin 2013³⁵)

Hàng rào niêm mạc đường tiêu hóa. Hệ miễn dịch trong niêm mạc đường tiêu hóa mỗi ngày đều tiếp xúc với số lượng lớn các kháng nguyên và thường xuyên ngăn chặn các phản ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên vô hại từ bên ngoài, như protein thực phẩm. Hàng rào niêm mạc đường tiêu hóa được cấu tạo bởi một lớp tế bào biểu mô liên kết chặt chẽ và được một lớp chất nhầy dày bao phủ. Khả năng co bóp của đường tiêu hóa giúp đẩy các chất bên trong dọc theo đường tiêu hóa, làm giảm thời gian tiếp xúc và giảm nguy cơ các vi khuẩn gây bệnh có thể sinh sôi và tích tụ.

Axit dạ dày, axit mật và peptidase làm biến tính hầu hết các protein ăn vào. Tính kháng nguyên của protein thực phẩm bị giảm đi do tác động của các enzyme tiêu hóa giúp phân hủy protein thành các axit amin và các polypeptide nhỏ không gây ra phản ứng miễn dịch. Tuy nhiên, một số protein, chẳng hạn như β -lactoglobulin bò có trong sữa bò, có thể tồn tại nguyên vẹn khi đến ruột non. Hàng rào niêm mạc rất quan trọng giúp hạn chế sự xâm nhập của các tác nhân có hại và mầm bệnh, nhưng đồng thời cũng cho phép hấp thụ các chất dinh dưỡng được ăn vào. Do đó, việc nhận biết và dung nạp các chất dinh dưỡng được ăn vào phải được thiết lập ngay sau khi sinh.

Các tế bào miễn dịch (**Bảng 1**) là một phần không thể thiếu của hàng rào đường tiêu hóa và bao gồm 80% tế bào miễn dịch trong toàn bộ cơ thể. Những tế bào miễn dịch chính là tế bào đuôi gai (DC), đại thực bào, tế bào B và T. Chúng cùng nhau tạo ra và duy trì trạng thái cân bằng miễn dịch nội môi nhờ đó các kháng nguyên thực phẩm và lợi khuẩn được nhận dạng liên tục khi chúng ta ăn vào, giúp không kích hoạt các phản ứng miễn dịch và phản ứng viêm có hại. Đặc điểm chính của cân bằng miễn dịch nội môi là sự cân bằng trong quần thể

Nhiều nghiên cứu những năm gần đây đã giúp phát hiện hệ vi khuẩn đường ruột là điểm kết nối chung của phơi nhiễm với mầm bệnh, điều chỉnh đáp ứng miễn dịch và sự xuất hiện của bệnh dị ứng.^{36,40,41} Một số bằng chứng gợi ý vi khuẩn có lẽ đã ngụ cư trong đường ruột của thai nhi khi còn trong bụng mẹ và sự đa dạng hệ vi khuẩn đường ruột của trẻ bắt đầu (thông qua tiếp xúc với hệ vi khuẩn của mẹ) trong quá trình sinh nở, trong những tháng đầu hệ vi khuẩn đường ruột của trẻ ít có thay đổi nhưng dần trở nên đa dạng cho đến khi trẻ được 1 đến 3 tuổi, khi đó hệ vi khuẩn đường ruột của trẻ sẽ giống như của người trưởng thành, với hàng trăm đến hàng nghìn loại vi khuẩn.⁴² Hệ vi khuẩn đường ruột phát triển nhanh chóng trong giai đoạn đầu đời có thể đóng vai trò quan trọng đến sự xuất hiện của dị ứng.⁴⁰ Nguy cơ dị ứng tăng lên nếu hệ vi khuẩn đường ruột bị mất cân bằng (rối loạn sinh học) do tăng hoặc giảm thành phần và số lượng của các loại vi khuẩn.^{40,42}

Sữa bò là một trong những thực phẩm đầu tiên mà trẻ tiếp xúc, trong đó dị ứng đạm sữa bò là khá phổ biến, về sau ở hầu hết trẻ đều có thể dung nạp sữa bò, tuy nhiên dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE sẽ làm mất nhiều thời gian hơn để trẻ có thể dung nạp. Trong nghiên cứu đoàn hệ sinh EuroPrevall, 100% trẻ bị dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE và 57% trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE đã dung nạp được sữa bò sau 1 năm từ khi được chẩn đoán.¹³ Tuy nhiên, cũng có các nghiên cứu từ một số nguồn tham khảo báo cáo có hơn 50% trẻ kéo dài dị ứng đạm sữa bò đến sau 5 tuổi.^{43,44}

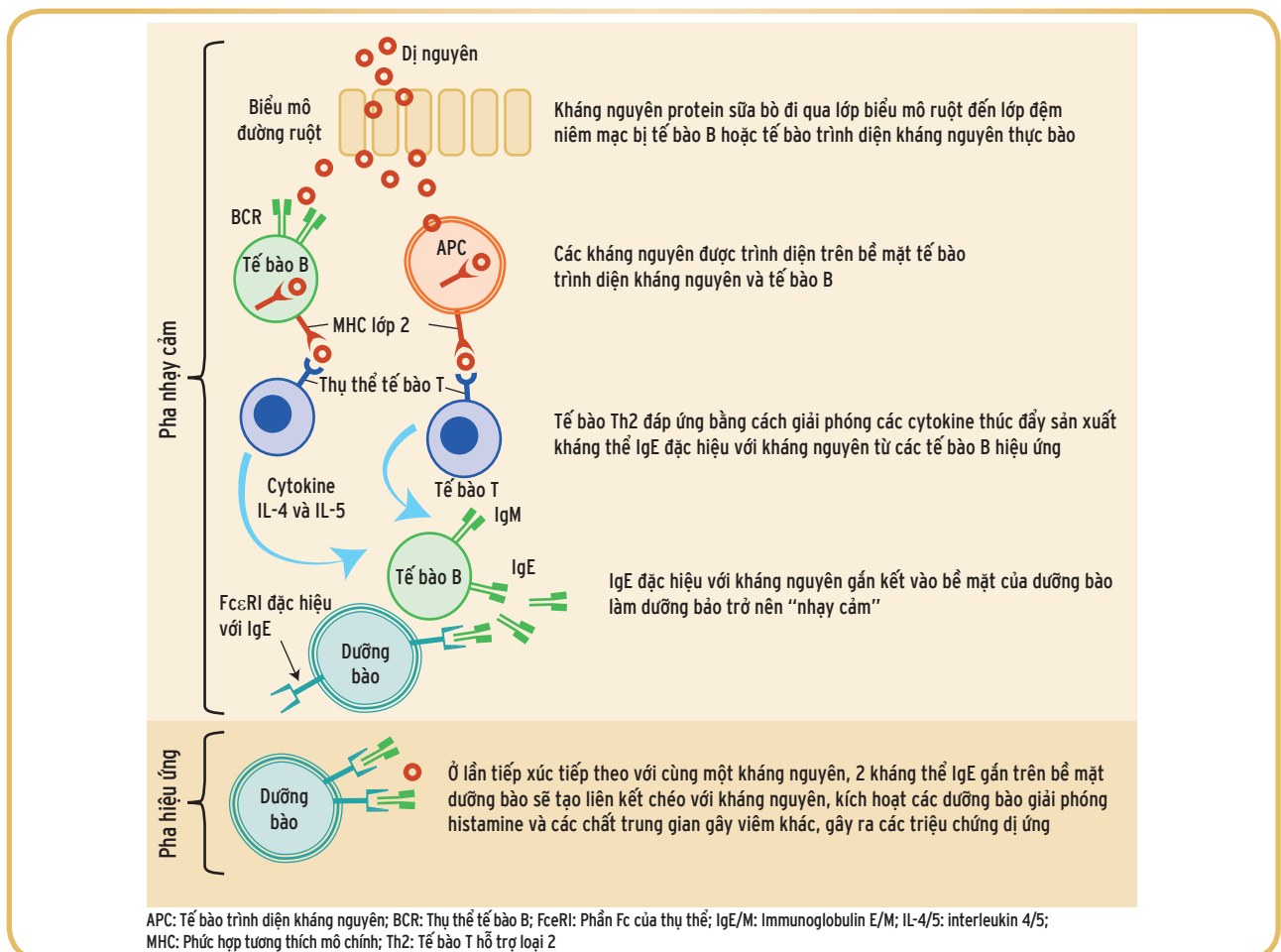
tế bào T, khi đó các tế bào T điều hòa (Treg) chiếm ưu thế, còn tế bào T hỗ trợ loại 1 (Th1) và tế bào T hỗ trợ loại 2 (Th2) (có vai trò trung gian cho các phản ứng viêm) ở trạng thái ức chế tương đối.⁴⁵

Bảng 1. Các tế bào miễn dịch quan trọng tạo ra cân bằng nội môi trong hệ miễn dịch đường ruột (phỏng theo Brandtzaeg 2010⁴⁵)

Nhóm phụ	
Tế bào T chưa trưởng thành có thể biệt hóa thành:	
	Treg: tế bào T điều hòa
	Th1: tế bào T hỗ trợ loại 1
	Th2: tế bào T hỗ trợ loại 2
	Th17: tế bào T hỗ trợ loại 17
Tế bào B chưa trưởng thành có thể biệt hóa thành tế bào lympho và tiết ra:	
	IgM
	IgA
	IgG
	IgE

Các đáp ứng dị ứng phụ thuộc IgE và không phụ thuộc IgE. Khi các kháng nguyên thực phẩm vượt qua hàng rào niêm mạc, hệ miễn dịch sẽ dung nạp các kháng nguyên qua đường miệng (trạng thái không đáp ứng) hoặc nhận dạng các kháng nguyên này là có hại và tạo ra đáp ứng miễn dịch gây viêm.

Sinh bệnh học miễn dịch của tình trạng dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE bao gồm hai giai đoạn (**Hình 4**): (1) hệ miễn dịch trở nên nhạy cảm và tiết ra các kháng thể IgE để chống lại protein sữa bò, đồng thời IgE cũng gắn vào bề mặt của dưỡng bào hoặc bạch cầu ái kiềm; (2) tái tiếp xúc với đạm sữa bò làm kích hoạt pha



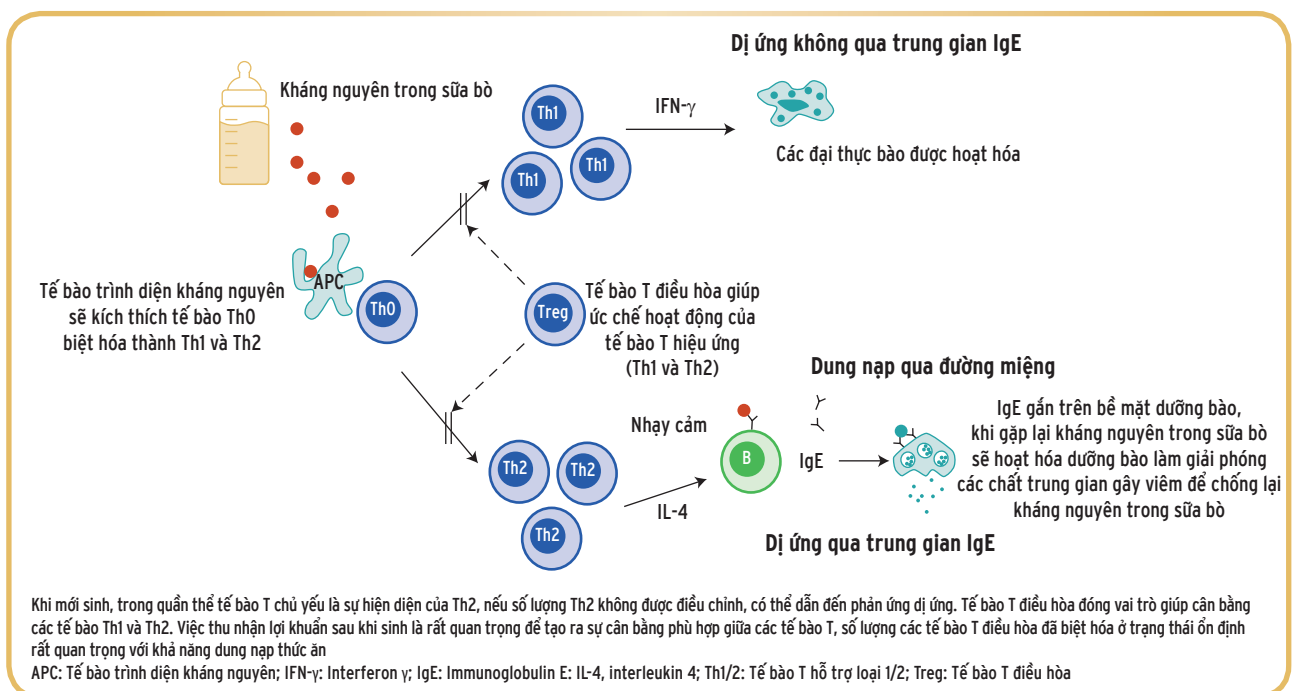
Hình 4. Sinh bệnh học miễn dịch của dị ứng đạm sữa bò: Đáp ứng dị ứng với thực phẩm qua trung gian IgE (phỏng theo Ontiveros 2014⁴⁶)

hoạt hóa, khi đó IgE gắn trên bề mặt dưỡng bào liên kết với các điểm nhận dạng trên đạm sữa bò (vị trí liên kết kháng nguyên - kháng thể), gây ra sự giải phóng histamine và phản ứng quá mẫn tức thời.⁴⁶

Cơ chế miễn dịch không qua trung gian IgE chưa được hiểu rõ, chủ yếu do đáp ứng qua trung gian tế bào gây ra và dường như có liên quan đến tình trạng viêm qua trung gian tế bào Th1 và sự gián đoạn hoạt động của tế bào Treg.^{47,48} Kết quả là gây ra sự mất cân bằng, các tế bào viêm hoạt hóa tế bào T làm giải phóng nhiều cytokine và chemokine dẫn đến tình trạng viêm mạn tính ở đường tiêu hóa và đường hô hấp.⁴⁸ Trong đường tiêu hóa, sự gia tăng tính thấm trong quá trình viêm có thể dẫn đến một vòng luẩn quẩn giữa tăng tiếp xúc với kháng nguyên và tình trạng viêm mạn tính.⁴⁸ Các bằng chứng mới cho thấy viêm đường tiêu hóa giai đoạn sớm, ví dụ do dị ứng đạm sữa bò, có thể dẫn đến rối loạn tiêu hóa chức năng ở trẻ em.^{79,80} Dị ứng đạm sữa bò là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của hội chứng viêm ruột do protein thực phẩm (FPIES), một dạng dị ứng không qua trung gian IgE.⁴⁸

Khả năng dung nạp qua đường miệng. Test dung nạp thức ăn qua đường miệng làm biệt hóa tế bào T chưa trưởng thành, tạo ra lượng lớn các tế bào T điều hòa đặc hiệu với loại thức ăn đó, các tế bào T điều hòa đi vào tuần hoàn làm trung gian để dung nạp loại thức ăn đó.⁴⁹ Ngoài ra, các tế bào Th1 và Th2 bị ức chế và trở lại trạng thái cân bằng.⁴⁵ Rối loạn hoạt động của tế bào T điều hòa dường như là nền tảng cần thiết cho dị ứng đạm sữa bò vì cảm ứng dung nạp niêm mạc ở trẻ có liên quan đến sự gia tăng tế bào lympho T điều hòa (**Hình 5**).^{50,51}

Cơ chế di truyền biểu sinh, chế độ ăn, và hệ vi khuẩn đường ruột. Các bằng chứng tích lũy cho thấy những thay đổi di truyền biểu sinh (do cấu trúc gen bị thay đổi, hoạt động của gen tăng cường hoặc ức chế, làm thay đổi biểu hiện gen) có thể là nguyên nhân chính gây dị ứng đạm sữa bò.⁵³ Sự methyl hóa ADN (gắn thêm gốc methyl vào gen) là cơ chế di truyền biểu sinh, đóng vai trò quan trọng trong sự biệt hóa của tế bào T.^{54,55} Di truyền biểu sinh ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò đã chỉ ra gắn thêm gốc methyl vào điểm đặc hiệu trên gen có liên quan đến dị ứng đạm sữa bò.⁵³ Khả năng dung nạp ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE được quyết định bằng việc gắn thêm gốc methyl vào vùng gen khởi động sản xuất cytokine của Th1 và Th2.⁵⁶ Sự khác biệt giữa trẻ bị dị ứng đạm sữa bò tự nhiên và trẻ phát sinh dị ứng đạm sữa bò cho thấy sự cải biên di truyền biểu sinh là một quá trình động, luôn thay đổi trong suốt tiến trình của bệnh.⁵⁶ Forkhead box P3 (FoxP3) là yếu tố phiên mã chính, FoxP3 tham gia điều chỉnh số lượng tế bào T điều hòa⁵⁷ và do đó, đóng vai trò quan trọng trong việc dung nạp thực phẩm và dị ứng thực phẩm.⁵⁸⁻⁶² Nồng độ FoxP3 ở mức thấp ở trẻ bị hen và trẻ dị ứng



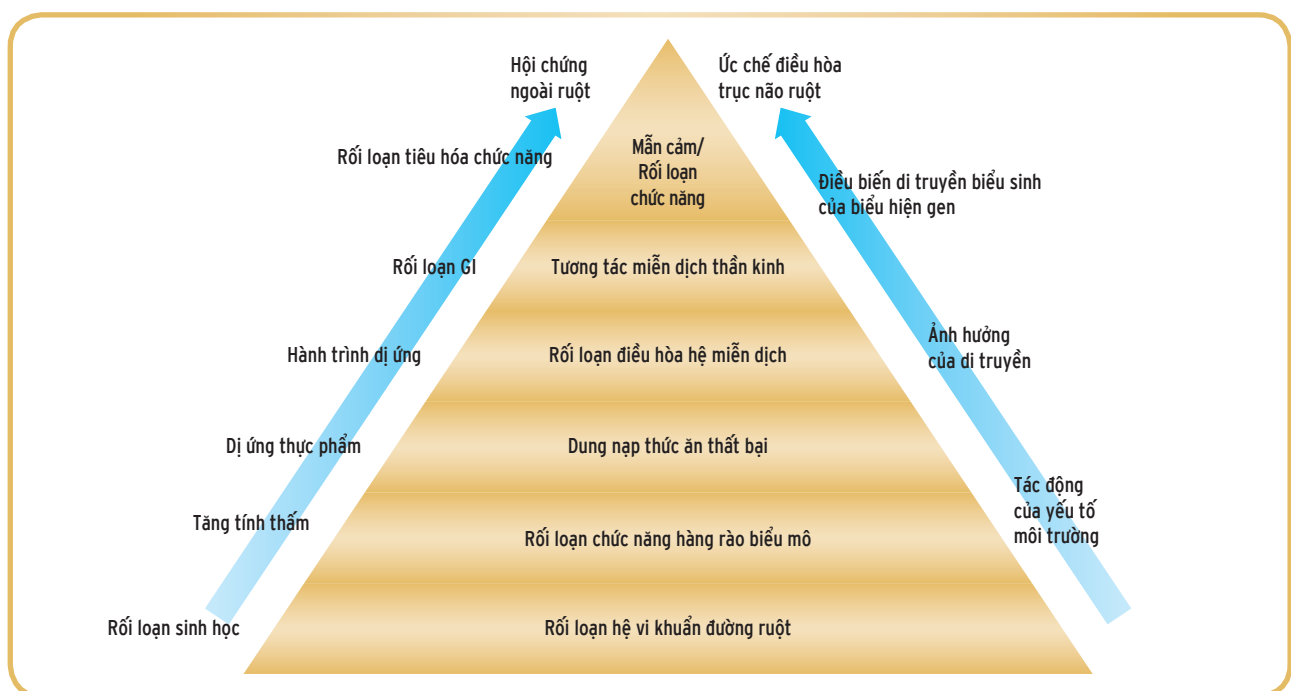
Hình 5. Sinh bệnh học miễn dịch của dị ứng đạm sữa bò: đáp ứng qua trung gian IgE, đáp ứng không qua trung gian IgE, hoặc trẻ có thể dung nạp qua đường miệng (phỏng theo Crittenden 2005⁵²)

thực phẩm.⁶³ Gắn gốc methyl vào vùng đặc hiệu (TSDR) trên gen mã hóa FoxP3 của tế bào T điều hòa làm thay đổi chức năng của tế bào T điều hòa và thay đổi tình trạng dị ứng; cụ thể, khi gắn gốc methyl vào gen thì FoxP3 bị ức chế, còn khi khử gốc methyl thì các tế bào T điều hòa được biệt hóa và ở trạng thái ổn định.^{64,65} Một số nghiên cứu chỉ ra khử gốc methyl ADN của TSDR trên FoxP3 giúp giảm nhạy cảm dị ứng, hen⁵⁸ và khả năng dung nạp ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE.⁶⁶

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy di truyền biểu sinh điều chỉnh biểu hiện gen trong quá trình biệt hóa các tế bào miễn dịch, di truyền biểu sinh chịu ảnh hưởng trực tiếp của chế độ ăn hoặc ảnh hưởng gián tiếp của sự thay đổi ở hệ vi khuẩn đường ruột do thay đổi thói quen ăn uống và yếu tố môi trường.⁶⁷ Các axit béo chuỗi ngắn (SCFA) đóng một vai trò quan trọng, đặc biệt là butyrate được sản xuất bởi các chủng vi khuẩn đặc hiệu trong hệ vi khuẩn đường ruột.⁶⁸

Butyrate được cho là có vai trò khởi phát quá trình khử methyl trên gen mã hóa FoxP3,⁶⁹ trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE có nồng độ butyrate trong phân thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh.^{70,71} Thiếu hụt gen mã hóa quá trình lên men butyrate được tìm thấy trong hệ vi khuẩn của trẻ 3 tháng tuổi, các trẻ này về sau bị xuất hiện dị ứng.⁷² Một nghiên cứu gần đây đã cung cấp thêm bằng chứng về tầm quan trọng của các axit béo chuỗi ngắn cho thấy trẻ em có hàm lượng butyrate cao ít có khả năng dị ứng thực phẩm hoặc viêm mũi dị ứng và ít có khả năng mắc bệnh hen khi trẻ từ 3 đến 6 tuổi.⁷³ Do đó, can thiệp bằng dinh dưỡng để điều chỉnh sự thiếu hụt butyrate có lẽ là phương pháp tiềm năng để điều trị bệnh dị ứng.⁷⁴

Tóm lại, các bằng chứng mới cho thấy rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột trong giai đoạn sơ sinh có thể là một biến cố ban đầu quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của dị ứng đạm sữa bò. Những thay đổi trong chức năng hàng rào đường ruột và lập trình các tế bào miễn dịch, làm mất đi tính chiếm ưu thế của tế bào T điều hòa và mất đi sự cân bằng giữa các đáp ứng qua trung gian Th1 và Th2, trẻ sẽ có xu hướng dị ứng với các kháng nguyên trong thực phẩm. Sự rối loạn điều hòa hệ miễn dịch lúc ban đầu này được điều chỉnh theo cơ chế di truyền biểu sinh đến một mức độ nào đó và có thể dẫn đến Hành trình dị ứng, trẻ sau này sẽ xuất hiện dị ứng trên đường hô hấp và rối loạn tiêu hóa chức năng (**Hình 6**). Ức chế điều hòa trực não-ruột-miễn dịch-nội tiết-hệ vi khuẩn là điều kiện khiến trẻ bị dị ứng đạm sữa bò xuất hiện rối loạn tiêu hóa chức năng trong tương lai.²³



Hình 6. Kim tự tháp dị ứng thực phẩm (phỏng theo Berni Canani 2019⁶⁷, Meyer 2019¹⁷)

Tình trạng dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em: Các điểm chính

- Có đến 2-3% trẻ em bị dị ứng đạm sữa bò trong 2 năm đầu đời
- Dị ứng đạm sữa bò có các biểu hiện khác nhau tùy thuộc vào cơ chế miễn dịch (qua trung gian IgE, không qua trung gian IgE, hỗn hợp qua trung gian IgE/không qua trung gian IgE)
- Trong nghiên cứu EuroPrevall trên dân số trẻ được sinh trong cùng giai đoạn, dị ứng đạm sữa bò được xác nhận bằng phương pháp chẩn đoán nghiêm ngặt, 100% trẻ bị dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE và 57% trẻ dị bị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE đã dung nạp được sữa bò sau 1 năm kể từ khi chẩn đoán
- Dị ứng đạm sữa bò đóng vai trò quan trọng dẫn đến tiến triển bệnh viêm mũi dị ứng, hen và các rối loạn chức năng liên quan trong suốt thời thơ ấu (còn gọi là Hành trình dị ứng)
- Dị ứng xảy ra là do sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố di truyền, văn hóa xã hội và môi trường
- Thành phần và tính đa dạng của hệ vi khuẩn đang phát triển và cơ chế di truyền biểu sinh tác động trực tiếp đến các tiến trình miễn dịch dẫn đến bệnh dị ứng
- Khả năng dung nạp với protein sữa bò đòi hỏi sự thay đổi đáp ứng miễn dịch từ phản ứng dị ứng qua trung gian Th2 sang phản ứng dung nạp, bao gồm tạo ra các tế bào T điều hòa biệt hóa, ổn định
- Butyrate, một axit béo chuỗi ngắn được sản xuất bởi các chủng vi khuẩn chọn lọc trong hệ vi sinh vật đường ruột, có vai trò bảo vệ trong bệnh dị ứng

Dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em: Chẩn đoán và quản lý

Biểu hiện lâm sàng của tình trạng dị ứng đạm sữa bò

Bước đầu tiên trong chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò là nhận dạng các triệu chứng. Từ đó, có thể thiết lập chẩn đoán, thông qua đánh giá kỹ lưỡng tiền sử lâm sàng, bao gồm hỏi phụ huynh/người chăm sóc trẻ về bệnh sử, xác định loại dị ứng, tiếp theo dùng các xét nghiệm chẩn đoán để xác nhận dị ứng.

Triệu chứng khởi phát. Các triệu chứng xảy ra trùng hợp khi bổ sung sữa bò vào chế độ ăn của trẻ, sữa bò thường được bổ sung sau một thời gian trẻ bú mẹ, ngoài ra các triệu chứng cũng có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ hoàn toàn nếu trong sữa mẹ có đạm từ sữa bò.^{75,76} Ngoài đường ăn uống, các phản ứng dị ứng cũng có thể khởi phát khi trẻ hít phải thức ăn (sữa) và hoặc tiếp xúc với thức ăn (sữa) qua da.⁷

Như đã đề cập trong phần trước, các triệu chứng có thể xuất hiện trong vòng vài phút sau khi uống sữa (phản ứng tức thời, qua trung gian IgE) hoặc có thể chậm hơn, sau khi uống từ 2 giờ đến vài ngày (không qua trung gian IgE).^{8,16} Sự hiện diện của IgE không đủ để kết luận trẻ bị dị ứng thực phẩm vì trẻ sơ sinh có thể nhạy cảm với đạm sữa bò (IgE dương tính) nhưng không có triệu chứng lâm sàng sau khi trẻ được cho ăn sữa bò.²¹ Ngoài ra, ở một số trẻ sơ sinh có thể có triệu chứng biểu hiện trễ gợi ý trẻ bị dị ứng không qua trung gian IgE nhưng xét nghiệm vẫn dương tính với IgE.⁷⁶

Biểu hiện triệu chứng. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng đạm sữa bò có thể bao gồm các triệu chứng trên da, đường tiêu hóa và/hoặc đường hô hấp. Các nghiên cứu trên trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò không chọn lọc cho thấy, các triệu chứng trên da và đường tiêu hóa là phổ biến nhất, với khoảng 50% trẻ có biểu hiện chàm cơ địa và 25% đến 50% trẻ có biểu hiện các triệu chứng trên đường tiêu hóa.⁸ **Bảng 2** tóm tắt các các triệu chứng tương ứng với từng loại dị ứng đạm sữa bò.¹⁶ Mặc dù có các triệu chứng đặc trưng cho từng loại dị ứng đạm sữa bò, nhưng cũng có sự trùng lặp đáng kể. Ví dụ, viêm da cơ địa dai dẳng có thể xảy ra ở dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE, không qua trung gian IgE và loại hỗn hợp, nhưng trong dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE, trẻ có thể có biểu hiện “bùng phát” cấp ngay sau khi uống sữa bò.¹⁶

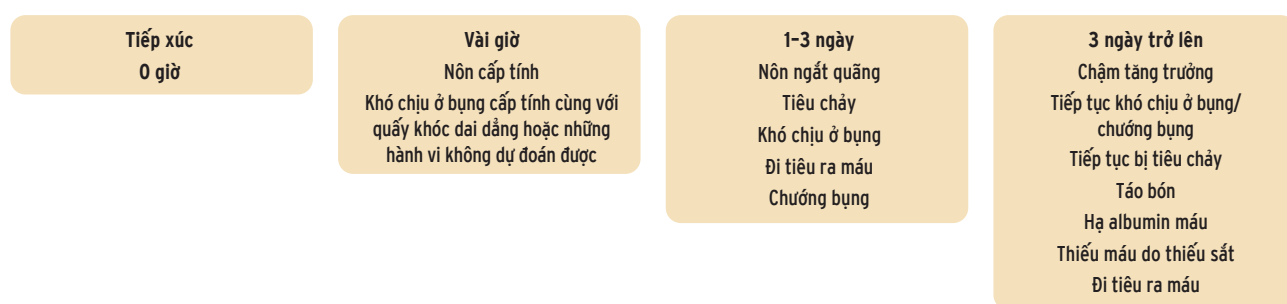
Bảng 2. Biểu hiện triệu chứng ở trẻ dưới 1 tuổi nghi mắc dị ứng đạm sữa bò (Venter 2017¹⁶)

Loại dị ứng đạm sữa bò	Không qua trung gian IgE Trẻ bú sữa công thức, bú sữa mẹ hoàn toàn hoặc khi trẻ bắt đầu bú hỗn hợp	Qua trung gian IgE Trẻ chủ yếu bú sữa công thức hoặc khi trẻ bắt đầu bú hỗn hợp
Thời gian khởi phát triệu chứng	2-72 giờ sau khi cho ăn	Trong vòng vài phút (tối đa 2 giờ) sau khi cho ăn
Triệu chứng	Nhẹ đến trung bình	Nặng
Da	<ul style="list-style-type: none"> Ngứa Ban đỏ (mẩn đỏ) Phát ban không đặc hiệu Viêm da cơ địa dai dẳng 	<ul style="list-style-type: none"> Viêm da cơ địa nghiêm trọng và dai dẳng (+/- chậm tăng trưởng)
Tiêu hóa	<ul style="list-style-type: none"> Khó chịu (colic) Nôn (trào ngược/GERD) Bỏ ăn/chán ăn Tiêu chảy (phân lỏng, thường xuyên) Táo bón hoặc phân mềm kèm rặn nhiều Khó chịu ở bụng Đau bụng, chướng bụng Có máu và/hoặc chất nhầy trong phân nhưng các tiêu chí còn lại vẫn tốt 	<ul style="list-style-type: none"> Nghiêm trọng và dai dẳng: Tiêu chảy Nôn Đau bụng Bỏ ăn/chán ăn Có máu và/hoặc chất nhầy đáng kể trong phân Đi tiêu khó, phân không đều (+/- chậm tăng trưởng)
Hô hấp		<ul style="list-style-type: none"> Nôn Tiêu chảy Đau bụng/colic
		<ul style="list-style-type: none"> Viêm mũi cấp Viêm kết mạc Phản ứng tức thời với các dấu hiệu và triệu chứng nặng trên đường hô hấp và/hoặc trên tim mạch

AD: Viêm da cơ địa; CMA: Dị ứng đạm sữa bò; CVS: Hệ tim mạch; GI: Đường tiêu hóa; GERD: Trào ngược dạ dày-thực quản; IgE: Kháng thể Immunoglobulin E

Rối loạn tiêu hóa không qua trung gian IgE. Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa không qua trung gian IgE thường là các triệu chứng mạn tính, xảy ra do tiếp xúc nhiều lần với kháng nguyên. Các rối loạn do dị ứng thực phẩm không qua trung gian IgE bao gồm hội chứng viêm ruột do protein thực phẩm (FPIES), viêm đại trực tràng do protein thực phẩm (FPIAP), bệnh đường ruột do protein thực phẩm (FPE) và các rối loạn nhu động do protein thực phẩm (như trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) và táo bón).^{17,77} Đặc tính của các loại rối loạn này được trình bày trong **Bảng 3 và 4**. Phân loại cho viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan còn đang được tranh luận; dựa trên bằng chứng gần đây thì được đưa vào biểu hiện không qua trung gian IgE.¹⁸ Ở trẻ bú mẹ, biểu hiện chủ yếu của dị ứng đạm sữa bò là tình trạng viêm da cơ địa trở nên trầm trọng hơn và/hoặc viêm đại trực tràng do dị ứng.⁸ Thách thức trong chẩn đoán là hơn một nửa số trẻ khỏe mạnh cũng có các triệu chứng dị ứng đạm sữa bò, ví dụ như thay đổi thói quen đi tiêu, trào ngược, táo bón và đau bụng colic.⁷⁸ Khả năng xảy ra dị ứng tăng lên nếu có biểu hiện trên hai cơ quan trở lên và nếu các biểu hiện kháng lại phương pháp điều trị tiêu chuẩn, ví dụ như viêm da cơ địa hoặc trào ngược.^{8,16}

Bảng 3. Các dấu hiệu có thể xuất hiện trên đường tiêu hóa khi khởi phát tình trạng dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE (Meyer 2019⁷⁶)



Thời gian tính từ lúc tiếp xúc dị nguyên

IgE: Kháng thể immunoglobulin E

Bảng 4. Đặc điểm của các biểu hiện tình trạng dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE ở trẻ bú mẹ (Meyer 2019⁷⁶)

Dị ứng thực phẩm không qua trung gian IgE	Triệu chứng lâm sàng chính	Các triệu chứng cần quan sát thêm
Hội chứng viêm ruột do dị ứng protein thực phẩm (FPIES) cấp tính	Nôn trong vòng 1-4 giờ sau khi ăn	Xanh xao, hôn mê, giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp, tiêu chảy
Hội chứng viêm ruột do dị ứng protein thực phẩm (FPIES) mạn tính	Nôn dứt quãng nhưng tiến triển, tiêu chảy	Chậm tăng trưởng
Viêm đại trực tràng do dị ứng protein thực phẩm (FPIAP)	Đi tiêu ra máu	Phân lỏng ngắt quãng, có nhầy trong phân, đau tức bụng, ngứa vùng da hậu môn
Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (EoE)	Nôn dứt quãng, khó chịu ở bụng, kén ăn	Chậm tăng trưởng
Táo bón do dị ứng protein thực phẩm	Đi tiêu ra phân mềm	Phân nát, chướng bụng, khó chịu ở bụng
Trào ngược dạ dày thực quản (GERD) do dị ứng protein thực phẩm	Nôn dứt quãng và gây đau/trở	Chậm tăng trưởng, khó cho ăn, cong lưng do đau
Bệnh đường ruột do dị ứng protein thực phẩm (FPE)	Chậm tăng trưởng, tiêu chảy	Dịch nhầy và đầy hơi, đau bụng, chậm tăng trưởng, hạ albumin máu

EoE: Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan; FPIAP: Viêm đại trực tràng do dị ứng protein thực phẩm; FPIES: Hội chứng viêm ruột do dị ứng protein thực phẩm; FPE: Bệnh đường ruột do dị ứng protein thực phẩm; GERD: Trào ngược dạ dày thực quản; IgE: Kháng thể Immunoglobulin E

Rối loạn tiêu hóa chức năng (FGID). Có thể khó phân biệt được dị ứng đạm sữa bò và rối loạn tiêu hóa chức năng vì các triệu chứng không đặc hiệu và trùng lặp, chẳng hạn như buồn nôn, đau bụng, chướng bụng và tiêu chảy.⁷⁹ Cũng không rõ liệu dị ứng đạm sữa bò có cùng sinh lý bệnh như rối loạn tiêu hóa chức năng hay chỉ đơn giản là có triệu chứng giống nhau. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng về mối liên hệ giữa bệnh dị ứng trong giai đoạn đầu đời với rối loạn tiêu hóa chức năng sau này trên trẻ nhỏ (**các nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 5**).^{17,79} Trong một nghiên cứu đoàn hệ sinh do Saps và cộng sự (2011)²³ thực hiện, trẻ từ 4 đến 18 tuổi có chẩn đoán xác nhận dị ứng đạm sữa bò khi dưới 1 tuổi được bắt cặp theo độ tuổi với nhóm chứng là anh chị em ruột không có tiền sử dị ứng đạm sữa bò. Trong nhóm dị ứng đạm sữa bò lúc nhỏ, khoảng 20% trẻ bị rối loạn tiêu hóa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Rome III (hội chứng ruột kích thích [IBS], khó tiêu chức

năng, đau bụng cơ năng), so với không có trẻ nào trong nhóm chứng.²³ Một nghiên cứu gần đây của Nocerino và cộng sự (2019)⁸⁰ được mô tả trong tài liệu này (**Bảng 10**) đã chứng minh tỷ lệ FGID ở độ tuổi 4 đến 6 cao hơn ở nhóm dị ứng đạm sữa bò lúc nhỏ so với nhóm chứng. Khi được chẩn đoán, các triệu chứng đường tiêu hóa gợi ý trẻ bị dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE. Do đó, nghiên cứu này ủng hộ giả thuyết tình trạng viêm đường tiêu hóa sớm, trong giai đoạn tế bào thần kinh còn thay đổi và thích nghi, có thể tạo điều kiện cho sự phát triển của chứng quá mẫn và gây rối loạn vận động đường tiêu hóa sau này.⁸⁰ Mặc dù dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE thường thoáng qua và lành tính hơn so với dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE, nhưng khuynh hướng xuất hiện các bệnh chức năng về sau nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát triển các chiến lược can thiệp sớm, theo ghi nhận trong mô hình mới về Hành trình dị ứng không qua trung gian IgE (**xem phần trước, Hình 2**).^{17,79} Nghiên cứu của Nocerino và cộng sự đã đánh giá ảnh hưởng của các biện pháp can thiệp chế độ ăn khi trẻ dưới 1 tuổi lên sự xuất hiện các rối loạn tiêu hóa chức năng sau này, nội dung được mô tả ở phần sau của tài liệu (**xem Hình 25**).⁸⁰

Chậm tăng trưởng. Chậm tăng trưởng là thuật ngữ chỉ tốc độ phát triển không tương xứng khi so với mức chuẩn của trẻ ở cùng độ tuổi, giới tính và dân tộc. Chậm tăng trưởng là khi trung bình cân nặng và chiều cao của trẻ theo độ tuổi giảm dưới mức phân vị thứ ba hoặc thứ năm trong nhiều lần đánh giá liên tiếp hoặc khi tốc độ giảm cân vượt qua hai đường phân vị chính trên biểu đồ bách phân vị tăng trưởng theo độ tuổi.⁸¹ Trong dị ứng đạm sữa bò, giảm calo ăn vào do trào ngược, nôn, khó chịu ở bụng và khó cho ăn có nghĩa là có thể xảy ra tình trạng chậm tăng trưởng và thiếu máu do thiếu sắt ở mức độ trung bình.^{8,21}

Bảng 5. Các nghiên cứu khảo sát dị ứng đạm sữa bò như một yếu tố nguy cơ đối với rối loạn tiêu hóa chức năng ở trẻ em (Pensabene 2018⁷⁹)

Rối loạn tiêu hóa chức năng	Đặc điểm của nghiên cứu và của bệnh nhi	Cơ chế gây bệnh	Kết quả	Tài liệu tham khảo
Đau bụng, táo bón, tiêu chảy	Nghiên cứu bệnh chứng N=52 Trẻ 4-18 tuổi, được chẩn đoán mắc dị ứng đạm sữa bò khi dưới 1 tuổi	Ảnh hưởng của sự xâm nhập bạch cầu ái toan và các sản phẩm thoái hóa của chúng trên các sợi thần kinh nội tạng; tăng tính thấm ruột	23/52 trẻ nhóm nghiên cứu (44,2%) xuất hiện các triệu chứng đường tiêu hóa so với 11/53 trẻ trong nhóm chứng (20,75%) (OR=3,03)	Saps 2011, J Pediatr Gastroenterol Nutri
Táo bón chức năng lúc 24 tháng tuổi (theo tiêu chí Rome II)	Đoàn hệ tiến cứu trên nhóm dân số N=4651 Trẻ bị dị ứng đạm sữa bò khi dưới 1 tuổi theo báo cáo của phụ huynh	Dị ứng đạm sữa bò có thể thay đổi đặc điểm theo thời gian, với các biểu hiện lâm sàng về sau khác biệt so với các triệu chứng ban đầu	OR: 1.57 (CI 95%: 1,04-2,36) (sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu chính)	Iacono 1998, NEJM; Kiefte-de Jong 2010, Am J Gastroenterol
Đau bụng tái phát lúc 12 tuổi	Nghiên cứu đoàn hệ sinh N=4089 Bảng câu hỏi dành cho phụ huynh	Viêm cấp độ thấp trong ruột dẫn đến kiểm khuyết trong hàng rào đường tiêu hóa; tăng tính thấm ruột kết, tăng số lượng đường bào và tăng giải phóng enzyme tryptase	2610 trẻ đã hoàn thành theo dõi, trong đó 9% (n = 237) báo cáo bị đau bụng lúc 12 tuổi	Olén 2014, Aliment Pharmacol Ther
Hội chứng ruột kích thích	Nghiên cứu bệnh chứng 11.242 trẻ trong nhóm nghiên cứu được bắt cặp theo độ tuổi và giới tính với 44.968 trẻ ở nhóm chứng Trẻ từ 7-18 tuổi Chẩn đoán dựa trên lâm sàng (theo tiêu chí Rome II)	Quá mẫn nội tạng và thay đổi nhu động ruột; viêm niêm mạc; rối loạn điều tiết hệ vi khuẩn đường ruột	Nguy cơ hội chứng ruột kích thích 1,54 (CI 95%: 1,15-2,05) sau khi bị dị ứng thực phẩm Có một khoảng thời gian giữa dị ứng thực phẩm và hội chứng ruột kích thích (2,35 năm, độ lệch chuẩn 1,8 năm)	Tan 2017, J Pediatr Gastroenterol Nutri
Hội chứng ruột kích thích, đau bụng chức năng, táo bón	Nghiên cứu đoàn hệ, có nhóm chứng, tiến cứu N=160, 10% trẻ có rối loạn tiêu hóa chức năng Bảng câu hỏi dành cho phụ huynh về các triệu chứng đường tiêu hóa ở bệnh nhi (phỏng theo Rome III)	Môi trường niêm mạc bất thường; tương tác miễn dịch thần kinh bất thường thông qua kích hoạt đường bào và giải phóng yếu tố tăng trưởng thần kinh; nhạy cảm với yếu tố điều trị (gây chướng bụng, viêm và rối loạn vận động)	Trong số 80 bệnh nhi của nhóm nghiên cứu bị viêm đại tràng do dị ứng, có 12 bệnh nhi (15,0%) bị rối loạn tiêu hóa chức năng, so với 4 trên 80 bệnh nhi (5,0%) của nhóm chứng (p=0,035); tỷ số chênh về nguy cơ rối loạn tiêu hóa chức năng trong nhóm nghiên cứu là 4,39 (CI 95%: 1,03-18,68)	Di Nardo 2018, J Pediatr
Rối loạn tiêu hóa chức năng bất kỳ (theo tiêu chí của ROME III) >1 năm sau khi có dung nạp với đạm sữa bò	Nghiên cứu đoàn hệ, mở, tiến cứu N=220 trẻ có chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò khi dưới 1 tuổi bằng test thử thách thức ăn mù đối, có đối chứng giả được, (đang có các triệu chứng trên đường tiêu hóa) được bắt cặp theo độ tuổi, giới tính với 110 trẻ khỏe mạnh trong nhóm chứng Trẻ từ 4-6 tuổi đã dung nạp đạm sữa bò trong ít nhất 12 tháng	Tình trạng viêm đường tiêu hóa kéo dài liên quan đến rối loạn vi khuẩn và dị ứng đạm sữa bò tạo điều kiện cho hệ thần kinh ruột bị thay đổi tính nhạy cảm và rối loạn nhu động dẫn đến các rối loạn chức năng sau khi dung nạp được	Tỷ lệ rối loạn tiêu hóa chức năng ở độ tuổi 4-6 tăng từ 0,21 (CI 95%: 0,12-0,29) ở trẻ khỏe mạnh lên 0,40 (CI 95%: 0,31-0,50) ở trẻ có tiền sử bị dị ứng đạm sữa bò được cho ăn sữa công thức casein thủy phân toàn phần. Khi trẻ có tiền sử dị ứng được cho ăn sữa công thức casein thủy phân toàn phần và bổ sung probiotic LGG®, tỷ lệ rối loạn tiêu hóa chức năng được điều chỉnh là 0,16 (CI 95%: 0,09-0,23)	Nocerino 2019, J Pediatr

CI: Khoảng tin cậy; CMA: Dị ứng đạm sữa bò; DBPCFC: Thử thách thức ăn mù đối đối chứng giả được; EHCF: Sữa công thức casein thủy phân toàn phần; FA: Dị ứng thực phẩm; FGID: Rối loạn tiêu hóa chức năng; IBS: Hội chứng ruột kích thích; LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG; OR: Tỷ số chênh

Chẩn đoán

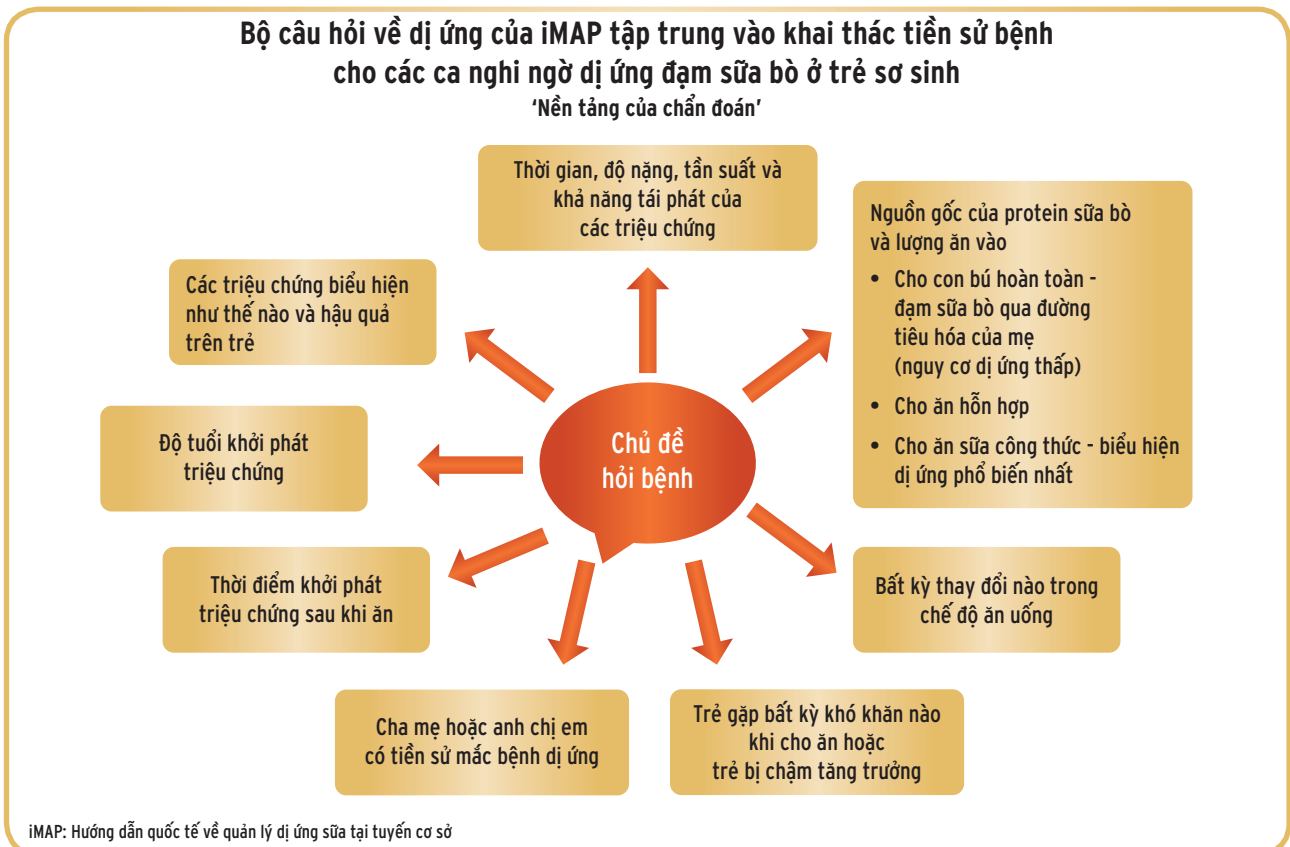
Tiền sử bệnh ở trẻ nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò. Khai thác tiền sử bệnh tập trung vào nguy cơ gây dị ứng là bước đầu tiên quan trọng để chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò.^{16,82} Việc đặt câu hỏi cẩn thận giúp bác sĩ phân biệt giữa các loại dị ứng qua trung gian IgE, không qua trung gian IgE và loại hỗn hợp. Điều này sau đó sẽ quyết định những test nào, nếu có, là cần thiết để xác nhận chẩn đoán và nên kiểm soát dị ứng đạm sữa bò như thế nào. Dưới đây là các câu hỏi quan trọng để khai thác thông tin:¹⁶

- Cha mẹ hoặc anh chị em ruột có tiền sử dị ứng không
- Trẻ sơ sinh có tiền sử bệnh cơ địa trong giai đoạn sớm không
- Quá trình cho ăn và tăng trưởng của trẻ
- Các dấu hiệu và biểu hiện triệu chứng giúp xác định dị ứng đạm sữa bò
- Chi tiết về điều trị trước đó, bao gồm bất kỳ loại thuốc nào đã được sử dụng, đáp ứng với các điều trị hoặc thay đổi trong chế độ ăn uống

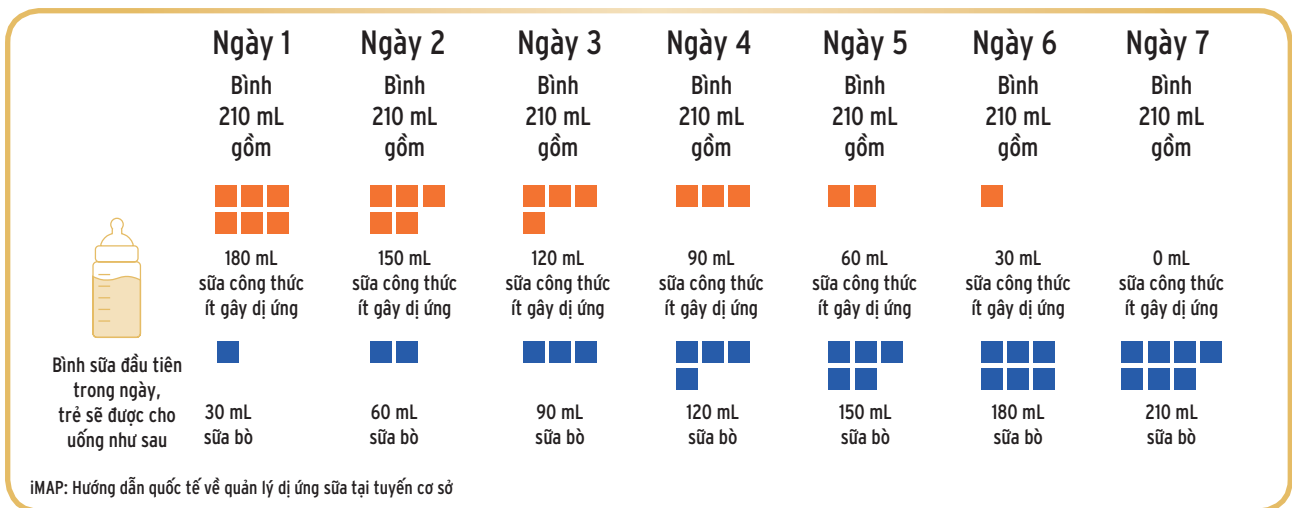
Để giúp hoàn thiện quy trình chẩn đoán dị ứng thực phẩm, một nhóm chuyên gia EAACI đã phát triển một bộ câu hỏi được chuẩn hóa để phát hiện dị ứng thực phẩm ở trẻ em.⁸² Các câu hỏi quan trọng, đặc biệt cho các trường hợp nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò, gần đây cũng được nêu trong Hướng dẫn quốc tế về quản lý dị ứng sữa tại tuyến cơ sở (iMAP) (**Hình 7**).¹⁶ Nên kết hợp kiểm tra sức khỏe để đo lường sự tăng trưởng (cân nặng, chiều cao, chu vi vòng đầu) và sự phát triển, để xác định xem trẻ có thêm bất kỳ bệnh đồng mắc nào liên quan đến dị ứng không.^{7,16,82}

Các xét nghiệm chẩn đoán

Chế độ ăn hạn chế/test thử thách thức ăn qua đường miệng. Nếu các biểu hiện triệu chứng gợi ý đây là dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE và nếu trẻ không có phản ứng nghiêm trọng, xảy ra muện, thì bước tiếp theo là cho trẻ ăn thức ăn không chứa đạm sữa bò (chế độ ăn hạn chế), sau đó cho trẻ ăn lại (test thử thách thức



Hình 7. Các câu hỏi quan trọng để khai thác tiền sử bệnh tập trung vào nguy cơ gây dị ứng (phỏng theo Venter 2017¹⁶)



Hình 8. Đồ thị tập cho trẻ dị ứng đạm sữa bò uống sữa tại nhà theo iMAP (phòng theo Venter 2017¹⁶)

ăn qua đường miệng). Chế độ ăn hạn chế bao gồm việc kiêng hoàn toàn đạm sữa bò trong 2 đến 4 tuần bằng cách sử dụng thức ăn ít gây dị ứng, hoặc loại trừ sữa khỏi chế độ ăn của bà mẹ đang cho con bú. Nếu trẻ không có bất kỳ sự cải thiện nào sau chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt như vậy, thì cũng chưa chắc rằng dị ứng đạm sữa bò là nguyên nhân gây ra các triệu chứng; mặc dù mục tiêu là quan sát xem trẻ có cải thiện rõ ràng không, chứ không phải giải quyết hoàn toàn các triệu chứng. Đối với trẻ sơ sinh có sự cải thiện rõ ràng về các triệu chứng, việc đưa đạm sữa bò trở lại từ từ và an toàn vào chế độ ăn của trẻ là cần thiết để xác nhận chẩn đoán.¹⁶

Test thử thách thức ăn mù đôi đối chứng giả được (DBPCFC) là tiêu chuẩn vàng để xác nhận dị ứng đạm sữa bò và giúp xác định ngưỡng liều gây dị ứng của đạm sữa bò ở từng trẻ nhỏ.⁸³ Tuy nhiên, phần lớn trường hợp test thử thách sữa mở được xem là đủ để chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò.⁸⁴ Các hướng dẫn của iMAP đề xuất nếu các triệu chứng dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE ở mức độ nhẹ đến trung bình, trẻ có thể được điều trị tại tuyến cơ sở.¹⁶ iMAP cũng hướng dẫn một quy trình dành cho phụ huynh và các nhân viên y tế để cho trẻ uống sữa lại một cách an toàn tại nhà (**Hình 8**).¹⁶ Đối với trẻ nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE được khuyến cáo làm thêm xét nghiệm để xác định mức độ nhạy cảm với kháng nguyên trong sữa bò.¹⁶ Test thử thách sẽ được tiến hành sau đó tại các cơ sở y tế với các trang thiết bị cần thiết, dưới sự giám sát của chuyên gia y tế được huấn luyện để có thể xử lý khi trẻ xảy ra bất kỳ phản ứng nghiêm trọng hoặc phản ứng gây đe dọa tính mạng.^{16,83}

Test lấy da và xét nghiệm máu. Dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE có thể được xác định bằng test lấy da (SPT) hoặc đo nồng độ IgE đặc hiệu với đạm sữa bò trong huyết thanh.^{8,83} Số lần pha loãng kháng thể càng cao và đường kính của test lấy da (kích thước mảng phù nề trên da) càng lớn, thì khả năng dị ứng hoặc có phản ứng với đạm sữa bò càng lớn. Nếu test âm tính cũng chưa thể loại trừ dị ứng đạm sữa bò, mà nên ghi nhận có sự xuất hiện của IgE do nhạy cảm.⁸

Test áp bì. Test áp bì được phát triển để đo lường đáp ứng dị ứng muộn qua trung gian tế bào T với các dị nguyên.⁸³ Do thiếu các nghiên cứu so sánh và các chất thử nghiệm tiêu chuẩn, xét nghiệm này không được khuyến cáo trong thực hành chẩn đoán thường quy.^{7,8,21} Tuy nhiên, một số hướng dẫn ở Bắc Mỹ gợi ý rằng test áp bì có thể hữu ích để đánh giá khả năng một loại thực phẩm kích hoạt viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan ở trẻ em.²¹

Kiểm soát tình trạng dị ứng đạm sữa bò

Trong kiểm soát dị ứng đạm sữa bò, mục tiêu đầu tiên là điều trị nhanh các triệu chứng, sau đó cần giúp trẻ dung nạp được với đạm sữa bò. Đối với trẻ sơ sinh không bú mẹ hoàn toàn, phải cho trẻ ăn thêm thức ăn không gây dị ứng. Thường sử dụng nhất là sữa công thức được thủy phân toàn phần (EHF) và sữa công thức gốc axit amin (AAF).

Nên tư vấn cho phụ huynh chế độ ăn cai sữa để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn đạm sữa bò, đồng thời hàm lượng dinh dưỡng trong chế độ ăn vẫn phải đủ để hỗ trợ trẻ tăng trưởng và phát triển hợp lý.¹⁶ Chẩn đoán và kiểm soát dị ứng đạm sữa bò được tóm tắt ở **Hình 9**.

Nhẹ đến trung bình (non-IgE) (2-72h)

Tiêu hóa: Colic, GERD, nôn trớ, tiêu chảy, táo bón, đau bụng, máu trong phân

Da: Nổi mẩn, kích ứng da, viêm da



Những triệu chứng trên rất thường gặp nên cần thực hiện chẩn đoán lâm sàng, các test ăn uống loại trừ chỉ nên thực hiện nếu tiền sử có dị ứng sữa bò, đặc biệt ở trẻ chỉ bú mẹ thì cần xem xét việc tiếp tục cho bú mẹ

Chế độ ăn hoàn toàn không có sữa bò

Trẻ bú mẹ: Thử nghiệm loại trừ đạm sữa bò khỏi chế độ ăn của mẹ và bổ sung vitamin D và Calci hàng ngày

Trẻ ăn SCT và ăn hỗn hợp: Nếu mẹ không thể cho bú hoàn toàn thì sẽ dùng EHF

Nặng (non-IgE) (2-72h)

Tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn mửa, đau bụng, bỏ ăn, máu trong phân, phân không đều, chậm lớn

Da: Viêm da nặng



Chế độ ăn không sữa bò

Trẻ chỉ bú mẹ: Thử nghiệm loại trừ đạm từ bò khỏi chế độ ăn của mẹ và bổ sung vitamin D và Calci hàng ngày

Trẻ ăn SCT và ăn hỗn hợp: Nếu mẹ không thể cho bú hoàn toàn thì dùng AAF (amino acid formula). Nếu triệu chứng không xuất hiện ở trẻ chỉ bú mẹ, thì không cần bỏ sữa bò khỏi chế độ ăn của mẹ

Cần đảm bảo: Luôn đặt trong tình trạng khẩn cấp với cơ sở y tế địa phương về dị ứng

Nặng qua IgE

Sốc phản vệ

Phản ứng tức thì với triệu chứng hô hấp nặng, CVS

Cấp cứu và điều trị



Chế độ ăn không có sữa bò

Tiếp tục cho bú mẹ nếu có thể: Nếu các triệu chứng xuất hiện trên trẻ chỉ bú mẹ, thì thử nghiệm loại trừ đạm sữa bò khỏi chế độ ăn của mẹ và bổ sung vitamin D và Calci hàng ngày. Nếu không thì không cần loại bỏ sữa bò khỏi chế độ ăn của mẹ

Trẻ ăn SCT và ăn hỗn hợp: Nếu mẹ không thể quay về cho bú hoàn toàn

→ sử dụng eHF, có thể dùng công thức đầu nành (với trẻ trên 6 tháng tuổi không nhạy cảm với test IgE).

Khi các triệu chứng đã được xác định (bởi IgE test): Tiếp tục theo dõi sau test IgE và làm các thử nghiệm cho việc dung nạp

Nhẹ đến trung bình (IgE) (trong vài phút - 2h)

Tiêu hóa: Colic, nôn

Da: Mẩn ngứa, mề đay, phù mạch, viêm da

Hô hấp: Viêm mũi, viêm kết mạc



Hình 9. Sơ đồ xử trí nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò ở trẻ dưới 1 tuổi

Sau một thời gian điều trị loại bỏ sữa bò khỏi chế độ ăn uống, trẻ phải được làm test thử thách bằng cách cho uống sữa lần thứ hai để kiểm tra khả năng dung nạp. Đối với dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE, một phương pháp nâng bậc được phát triển (phương pháp này cũng nằm trong hướng dẫn của iMAP) để hướng dẫn phụ huynh tập cho trẻ uống sữa trở lại.¹⁶ Thức ăn được chế biến bằng nhiệt từ sữa bò (như nướng) giúp giảm khả năng gây dị ứng, phương pháp nâng bậc được thực hiện bằng cách cho trẻ ăn bánh quy nướng (có thêm sữa bò) và lượng sữa thêm vào khi làm bánh được tăng dần ở mỗi bậc.¹⁶

Sữa công thức thủy phân

Sữa công thức thủy phân phổ biến nhất là sữa casein (EHCF, sữa công thức casein thủy phân toàn phần) hoặc sữa whey (EHWF, sữa công thức whey thủy phân toàn phần).

Những đặc tính quan trọng của sữa công thức thủy phân toàn phần để đảm bảo kiểm soát chế độ ăn hiệu quả trên trẻ bị dị ứng đạm sữa bò:

- Tính kháng nguyên và khả năng gây dị ứng của sữa công thức, kích thước và cấu trúc của peptide có trong sữa
- Hiệu quả được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng đã công bố
- Đáp ứng đầy đủ nhu cầu dinh dưỡng đặc thù của trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ
- Các thành phần bổ sung có hoạt tính sinh học và hoạt tính miễn dịch giúp mang lại nhiều lợi ích hơn cho trẻ

Quá trình thủy phân làm giảm khả năng gây dị ứng. Nguyên tắc của sữa công thức ít gây dị ứng là phá hủy một vùng trên kháng nguyên, đây là vùng cần thiết để kháng thể gắn vào kháng nguyên. Quá trình thủy phân toàn phần tạo ra các protein nhỏ hơn (peptide), thường có chiều dài từ 2 đến 3 axit amin. Về nguyên tắc, mức độ thủy phân càng cao thì khối lượng phân tử của protein (tính bằng dalton) càng nhỏ.

Đánh giá khả năng gây dị ứng bằng thử nghiệm in vitro và in vivo. Các protein được thủy phân toàn phần có thể thu được bằng nhiều kỹ thuật khác nhau, bao gồm xử lý nhiệt, thủy phân bằng enzyme và siêu lọc. Chất lượng và thành phần dinh dưỡng của sản phẩm cuối cùng được kiểm tra và kiểm soát trước khi tiêu thụ. Ngay cả các sữa công thức thủy phân toàn phần có peptide trọng lượng phân tử thấp cũng có thể gây ra các phản ứng quá mẫn hiếm gặp.^{85,86} Trên thực tế, sữa công thức chỉ chứa các loại axit amin tinh khiết mới được coi là hoàn toàn không có bất kỳ chất gây dị ứng nào.



Hình 10. Các loại test được sử dụng để đánh giá hiệu quả của sữa công thức đối với quản lý chế độ ăn của trẻ dị ứng đạm sữa bò (phỏng theo Rosendal 2000⁸⁸)

Tính kháng nguyên của sữa thủy phân phụ thuộc vào mức độ thủy phân, nguồn protein (casein hoặc whey),⁸⁷ và quy trình sản xuất. Việc giảm khả năng gây dị ứng và khả năng dung nạp sữa thủy phân toàn phần có thể được đánh giá in vitro bằng phương pháp sinh lý và miễn dịch (ví dụ: các xét nghiệm liên kết với IgE như xét nghiệm hấp phụ dị nguyên gắn phóng xạ [RAST], xét nghiệm ức chế RAST, xét nghiệm huyết thanh miễn dịch và định lượng chất hấp phụ miễn dịch gắn enzyme [ELISA]). Việc giảm khả năng gây dị ứng cũng có thể được xác nhận in vivo với test lấy da, test áp bì và test thử thách thức ăn qua đường miệng (**Hình 10**)

Khả năng gây dị ứng còn lại của các loại sữa công thức thủy phân. s-lactoglobulin (s-LG) là protein dễ gây dị ứng nhất trong sữa bò và được sử dụng rộng rãi như một chất chỉ điểm cho khả năng gây dị ứng còn lại. EHCF, Nutramigen, đã được chứng minh là chỉ còn những peptide với trọng lượng phân tử thấp nhất và do đó khả năng gây dị ứng còn lại thấp (**Bảng 6**).⁸⁹ Trong một nghiên cứu so sánh của Rugo và cộng sự (1992)⁹⁰ sáu loại protein được thủy phân khác nhau được đánh giá bằng cách sử dụng test lấy da, RAST, test ức chế RAST và test kích thích qua đường miệng ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò. Nutramigen và Pregestimil® (một loại sữa công thức khác của Mead Johnson/RB dành cho trẻ bị dị ứng đạm sữa bò và kém hấp thu chất béo) được phát hiện là có khả năng gây dị ứng còn lại thấp nhất.⁹⁰

Giải quyết nguy cơ thiếu hụt dinh dưỡng do dị ứng đạm sữa bò. Ngoài việc giảm khả năng gây dị ứng, sữa công thức còn phải cung cấp dinh dưỡng tối ưu cho trẻ (dị ứng đạm sữa bò) đang phát triển, trẻ có thể đã bị thiếu hụt các nguyên tố vi lượng do khó bú và trào ngược/nôn trớ.^{81,91,92} Việc loại bỏ các sản phẩm sữa khỏi chế độ ăn uống phải được kiểm soát cẩn thận để tránh suy giảm tăng trưởng hơn nữa.^{6,8,16,48,91,92} Cần đặc biệt chú ý đến việc cung cấp năng lượng, chất béo, chất đạm, canxi, vitamin D và E, những thứ mà trẻ đang theo chế độ không có sữa và/hoặc dị ứng đạm sữa bò có thể bị thiếu hụt.^{93,94} Các nghiên cứu đã báo cáo các giá trị trung bình của các phép đo nhân trắc học đôi khi có thể dưới mức trung bình ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò đang điều trị theo chế độ ăn hạn chế,^{92,95,96} và những tác động này có thể kéo dài.⁹⁷ Bằng chứng cho thấy rằng các thông số tăng trưởng và lượng nguyên tố vi lượng ăn vào sẽ có những thay đổi tích cực khi trẻ được tư vấn chế độ ăn uống phù hợp và sử dụng các loại sữa công thức ít gây dị ứng được đặc chế để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng theo chế độ ăn không sữa bò.^{93,98,99}

Lựa chọn sữa công thức. Các khuyến cáo chi tiết về quản lý chế độ ăn uống của trẻ bị dị ứng thực phẩm đã được các tổ chức quốc gia và các cơ quan chuyên gia khu vực/quốc tế công bố bao gồm:

- ESPGHAN (Hiệp hội Tiêu hóa Gan mật và Dinh dưỡng Nhi khoa Châu Âu) Hướng dẫn Thực hành về Phương pháp Chẩn đoán và Kiểm soát Dị ứng Đạm Sữa bò ở Trẻ sơ sinh và Trẻ nhỏ (2012)⁸
- Viện Dị ứng, Hen & Miễn dịch học Hoa Kỳ (AAAAI); Đại học Dị ứng, Hen và Miễn dịch học Hoa Kỳ (ACAAI); và Hội đồng chung về Dị ứng, Hen & Miễn dịch học (JCAAI) Dị ứng thực phẩm: Cập nhật thông số thực hành (2014)²¹

Bảng 6. Peptide và các đặc điểm gây dị ứng còn lại của các loại sữa công thức thủy phân toàn phần được báo cáo trong các nghiên cứu so sánh (phỏng theo và theo sự cho phép của DuPont 201228, © Hiệp hội Dinh dưỡng, được xuất bản bởi Nhà xuất bản Đại học Cambridge)

Nhãn hiệu	Nutramigen	Alfaré®	Nutrilon Pepti™	Aptamil® Pepti-junior
Loại sữa công thức	EHCF	EHWF	EHWF	EHWF
Các đặc tính của peptide				
% peptide có khối lượng phân tử <1500 Da	96	88	84	85
% peptide có khối lượng phân tử >6000 Da	0,5	2,5	2	2
Khối lượng phân tử tối đa (Da)	7000	14.000	11.000	12.000
Khả năng gây dị ứng còn lại				
ELISA, protein hòa tan còn lại (µg/L)	414	3139		
ELISA, casein còn lại (µg/L)	911	14.408		
% casein còn lại (%)	Không có		0,05	0,08
β-lactoglobulin còn lại (µg/L)	5	198	207	13

Sữa bò có protein/casein hòa tan (đo bằng phương pháp ELISA) gấp 10.000 lần sữa Alfaré (sữa công thức gốc axit amin) và β-lactoglobulin còn lại gấp 280.000 lần sữa Alfaré
 Đa: Đơn vị Dalton; EHCF: Sữa công thức casein thủy phân toàn phần; EHWF: Sữa công thức whey thủy phân toàn phần; ELISA: Định lượng chất hấp phụ miễn dịch gắn enzyme; MW: Khối lượng phân tử

- Tổ chức Dị ứng Thế giới (WAO) Hướng dẫn về Chẩn đoán và Cơ sở Thực hành trong điều trị Dị ứng Đạm Sữa bò (DRACMA) (2010)⁴⁸

Các hướng dẫn điều trị khuyến khích cho trẻ bú mẹ hoàn toàn trong 4 đến 6 tháng đầu đời và sử dụng sữa công thức ít gây dị ứng nếu không thể cho trẻ bú mẹ hoàn toàn. Trẻ sơ sinh nên được điều trị duy trì bằng sữa công thức ít gây dị ứng trong ít nhất 6 tháng hoặc đến khi 9 đến 12 tháng tuổi. Trẻ sơ sinh có các phản ứng nghiêm trọng tức thời qua trung gian IgE có thể phải tiếp tục chế độ ăn hạn chế lâu hơn (12-18 tháng).

Việc lựa chọn sữa công thức phải được xác định theo khả năng gây dị ứng còn lại, thành phần sữa công thức, chi phí, tính sẵn có, sự chấp nhận của trẻ sơ sinh và sự hiện diện của dữ liệu lâm sàng cho thấy hiệu quả và tác dụng lâu dài của sữa công thức.⁸

Khi nào nên dùng sữa công thức gốc axit amin (AAF). Các khuyến cáo về việc sử dụng sữa công thức đầu tay cho trẻ bị dị ứng đạm sữa bò từ các hướng dẫn điều trị cập nhật gần được tóm tắt trong **Bảng 7**. Đối với phần lớn trẻ bị dị ứng đạm sữa bò, sữa công thức thủy phân toàn phần là đủ để giải quyết triệu chứng và thường là giải pháp thay thế rẻ hơn so với sữa công thức gốc axit amin.¹⁰⁰ Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy khoảng 10% trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE có thể tiếp tục xảy ra dị ứng với sữa công thức thủy phân toàn phần.¹⁰¹⁻¹⁰³ Sữa công thức gốc axit amin được khuyến cáo dùng cho trẻ không đáp ứng với sữa công thức thủy phân toàn phần. Vanderhoof và cộng sự (2016) đã tiến hành một nghiên cứu quan sát, tiến cứu trong đó trẻ sơ sinh (từ 1 đến 12 tháng) có tiền sử sứt cân và các triệu chứng dị ứng dai dẳng khi đang điều trị bằng sữa công thức thủy phân toàn phần được thay thế bằng sữa công thức gốc axit amin trong 12 tuần.¹⁰⁴ Sau 12 tuần, cân nặng được cải thiện, các triệu chứng viêm da cơ địa và triệu chứng đường tiêu hóa cũng giảm đáng kể.¹⁰⁴

Do đó sữa công thức gốc axit amin là giải pháp khi các triệu chứng không đáp ứng với sữa công thức thủy phân toàn phần, đồng thời hỗ trợ tăng cân lành mạnh.

Bảng 7. Khuyến cáo sử dụng sữa công thức tùy theo biểu hiện dị ứng đạm sữa bò (Sackesen 2019,¹⁰⁵ dựa trên các hướng dẫn điều trị đã được cập nhật^{8,77,106})

Biểu hiện lâm sàng của dị ứng đạm sữa bò	Lựa chọn đầu tay	Lựa chọn hàng thứ hai	Các điểm chính
Sốc phản vệ	AAF	EHF	N/A
Dị ứng đường tiêu hóa tức thời	EHF	AAF	Nên thực hiện chẩn đoán phân biệt với sốc phản vệ
FPIES	AAF/EHF	N/A	AAF trong các hướng dẫn điều trị trước đây, trong khi EHF là lựa chọn đầu tay trong hướng dẫn điều trị FPIES quốc tế (2017) Cần đánh giá theo từng trường hợp cho đến khi có đủ kinh nghiệm lâm sàng AAF nên là lựa chọn đầu tay ở những bệnh nhân FPIES bị giảm albumin máu
Viêm da cơ địa	EHF	AAF/SF ở trẻ >6 tháng tuổi	AAF nên được cân nhắc là lựa chọn đầu tay ở trẻ bú mẹ bị CMPA hoặc viêm da cơ địa nặng
Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan do dị ứng	AAF	N/A	N/A
Bệnh đường ruột do dị ứng protein trong thực phẩm	EHF	AAF	AAF nên được cân nhắc là lựa chọn đầu tay trong bệnh đường ruột kèm theo giảm protein trong máu
Viêm đại trực tràng do dị ứng protein trong thực phẩm	EHF	AAF	N/A
Bệnh phổi mạn tính do sữa (hội chứng Heiner)	AAF	SF ở trẻ >6 tháng tuổi	
Hen và viêm mũi	EHF	AAF/SF ở trẻ >6 tháng tuổi	Nên loại trừ sốc phản vệ thông qua chẩn đoán phân biệt Có thể cân nhắc là thất bại trong điều trị hen/viêm mũi Biểu hiện đơn độc hiếm xảy ra và thường có liên quan đến các cơ quan khác
Mề đay cấp hoặc phù mạch	EHF	AAF/SF ở trẻ >6 tháng tuổi	Sốc phản vệ nên được loại trừ thông qua chẩn đoán phân biệt
GERD	EHF	AAF	Thường xuyên xảy ra ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp thất bại với điều trị theo phương pháp thông thường, nên xem xét chẩn đoán CMPA
Táo bón	EHF	AAF	Thường xuyên xảy ra ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp thất bại với điều trị theo phương pháp thông thường, nên xem xét chẩn đoán CMPA
Đau bụng quấy khóc (colic) ở trẻ sơ sinh	EHF	AAF	Thường xuyên xảy ra ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp nghiêm trọng, CMPA nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt

AAF: Sữa công thức gốc axit amin; CMPA: Dị ứng đạm sữa bò; EHF: Sữa công thức thủy phân toàn phần; EHC: Sữa công thức casein thủy phân toàn phần; FPIES: Hội chứng viêm ruột do dị ứng protein thực phẩm; GERD: Bệnh trào ngược dạ dày thực quản; N/A: Không áp dụng; SF: Sữa công thức từ đạm đậu nành

Gần đây, Meyer và cộng sự (2018)¹⁰⁰ đã phát triển một hướng dẫn dựa trên các bằng chứng tổng hợp về việc sử dụng sữa công thức gốc axit amin, bằng cách tổng quan có hệ thống các bằng chứng và hướng dẫn điều trị đã công bố. Kết luận đưa ra việc sử dụng sữa công thức gốc axit amin nên tuân theo các điều kiện sau đây:

- Thất bại với sữa công thức thủy phân toàn phần
- Trẻ bị viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan
- Chậm tăng trưởng, đặc biệt là với các biểu hiện bệnh phức tạp (hạn chế nhiều loại thức ăn, các triệu chứng viêm da cơ địa và/hoặc các triệu chứng nghiêm trọng trên đường tiêu hóa)
- Sốc phản vệ

Tác giả cảnh báo rằng không nên sử dụng phương pháp tiếp cận không giới hạn, đặc biệt khi có sự xuất hiện dữ liệu mới về sự phát triển khả năng dung nạp với một số sữa công thức ít gây dị ứng với các thành phần bổ sung (chẳng hạn như probiotic), các thành phần này có thể gây ảnh hưởng đến việc lựa chọn sữa công thức.¹⁰⁰

Sữa công thức thủy phân một phần. Sữa công thức thủy phân một phần (PHF) không được khuyến cáo dùng cho trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò.^{8,48}

Sữa đạm đậu nành không được khuyến cáo cho trẻ nhỏ. Sữa đạm đậu nành không được khuyến cáo dùng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi ở Hoa Kỳ, Châu Âu, Anh, Brazil và Úc, nhưng được khuyến cáo ở một số khu vực như một lựa chọn đầu tay ở trẻ trên 6 tháng tuổi với một số biểu hiện dị ứng đạm sữa bò cụ thể (**Bảng 7**).¹⁶ Dị ứng đồng thời với đạm đậu nành có thể xảy ra ở 30% đến 50% trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò và tần suất cao hơn được báo cáo trong FPIES, thường gây ảnh hưởng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.⁸⁶ Các hướng dẫn điều trị về dị ứng thực phẩm của EAACI nêu rõ rằng nên sử dụng sữa đạm đậu nành cho trẻ em ở mọi lứa tuổi khi có các triệu chứng trên đường tiêu hóa.⁷ Hướng dẫn điều trị của ESPGHAN nhấn mạnh những nhược điểm về dinh dưỡng của sữa đạm đậu nành, rằng hàm lượng phytate và isoflavone có thể làm hấp thụ khoáng chất và nguyên tố vi lượng thấp hơn, và làm tăng nồng độ phytoestrogen trong huyết thanh ở trẻ sơ sinh.⁸

Sử dụng sữa công thức thủy phân từ gạo cho trẻ bị dị ứng đạm sữa bò cho kết quả điều trị không chắc chắn. Ở một số quốc gia, sữa công thức thủy phân từ gạo (RHF) đã được giới thiệu như một phương pháp điều trị thay thế cho trẻ sơ sinh dị ứng đạm sữa bò. Các hướng dẫn điều trị của Châu Âu nhấn mạnh rằng cần phải nghiên cứu thêm để so sánh sữa công thức thủy phân từ gạo với sữa công thức thủy phân toàn phần và sữa đạm đậu nành⁷, đồng thời nêu rõ nước trái cây đóng chai được mô tả là 'sữa gạo' hoàn toàn không phù hợp để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của trẻ sơ sinh.⁸ Bản thân gạo là một chất gây dị ứng với khả năng gây ra các phản ứng dị ứng ở những bệnh nhân nhạy cảm với nhiều loại thực phẩm.¹⁰⁷ Gạo cũng được báo cáo trong hướng dẫn điều trị chung của AAAAI/ACAAI như một nguyên nhân tiềm năng gây ra FPIES ở trẻ em.²¹

Xu hướng trong các chiến lược ăn kiêng để ngăn ngừa dị ứng

Gánh nặng ngày càng tăng của tình trạng dị ứng ở trẻ em làm chiến lược phòng ngừa chủ động trở thành mục tiêu quan trọng. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy chế độ ăn của trẻ trong năm đầu đời sau khi sinh có vai trò quan trọng đối với nguy cơ xuất hiện dị ứng sau này.¹⁰⁸ Đặc biệt, giả thuyết phơi nhiễm kép với chất gây dị ứng đã nêu bật tầm quan trọng của chế độ ăn trong giai đoạn sớm của trẻ sơ sinh. Giả thuyết nói rằng tiếp xúc với chất gây dị ứng qua da dẫn đến tăng tính nhạy cảm, cùng với né tránh hoặc trì hoãn ăn các loại thực phẩm có thể gây dị ứng sẽ làm tăng nguy cơ dị ứng.¹⁰⁵ Thay vì vậy, điều trị nhanh các triệu chứng và sớm tăng khả năng dung nạp qua đường miệng đối với các chất gây dị ứng trong thực phẩm có thể giúp ngăn ngừa dị ứng thực phẩm sau này.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Kết quả là đã có sự chuyển đổi từ việc tránh các thực phẩm có khả năng gây dị ứng sang chủ động tiếp xúc sớm (ví dụ từ 4 đến 6 tháng có thể tập ăn đậu phộng cho trẻ sơ sinh có nguy cơ cao).^{21,112} Chế độ ăn đa dạng được công nhận có thể ảnh hưởng gián tiếp đến sự phát triển khả năng dung nạp thông qua các tác động lên hệ vi khuẩn đường ruột, khi hệ vi khuẩn đường ruột càng đa dạng sẽ càng giúp giảm nguy cơ dị ứng.^{113,114} Đối với trẻ bị dị ứng đạm sữa bò, chiến lược dinh dưỡng giúp dung nạp nhanh hơn và ngăn ngừa nguy cơ dị ứng trong tương lai nếu bổ sung thêm vi khuẩn đã qua xử lý (ví dụ như probiotic) hoặc bổ sung thêm các chất dinh dưỡng có tính điều hòa miễn dịch (ví dụ: axit béo không bão hòa đa) vào các sản phẩm sữa công thức thủy phân toàn phần.

Nhận biết sớm dị ứng đạm sữa bò bằng công cụ CoMiSS®

Mục đích sàng lọc sớm triệu chứng dị ứng đạm sữa bò

Dị ứng đạm sữa bò là nguyên nhân hàng đầu gây dị ứng thực phẩm ở trẻ nhỏ dưới 3 tuổi

Dị ứng đạm sữa bò thường không được xem là một chẩn đoán do thiếu các dấu hiệu đặc hiệu

Có hai nhóm dị ứng đạm sữa bò:

- Nhóm dị ứng rõ ràng, dễ nhận biết tuy nhiên chỉ biểu hiện ở một số ít trẻ nhỏ được ghi nhận bởi nhân viên y tế, thường theo cơ chế qua trung gian IgE
- Nhóm Dị ứng không rõ ràng thường theo cơ chế dị ứng không qua trung gian IgE

Nếu không tiếp cận hợp lý có thể làm tăng tỷ lệ chẩn đoán muộn hoặc chẩn đoán quá mức dẫn đến các biện pháp điều trị không phù hợp

Chẩn đoán đúng cho phép điều chỉnh chế độ dinh dưỡng thích hợp hỗ trợ sự tăng trưởng và phát triển bình thường cho trẻ

CoMiSS® là gì?

CoMiSS®: Cow's Milk Related Symptom Score. CoMiSS không phải là một công cụ chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò mà là một công cụ nhận biết đơn giản, nhanh chóng và dễ sử dụng đối với các triệu chứng liên quan đến dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE. Chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò chỉ có thể được xác nhận bằng một chế độ ăn loại trừ thực phẩm nghi ngờ gây dị ứng sau đó làm test thử thách đường miệng.

CoMiSS® là công cụ giúp:

- Giảm chẩn đoán quá mức hoặc chẩn đoán muộn
- Có thể được sử dụng để đánh giá và lượng hoá sự tiến triển của các triệu chứng trong quá trình can thiệp điều trị.

Sử dụng CoMiSS® trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em cho thấy giá trị dự đoán dị ứng đạm sữa bò là 80% nếu điểm số > 12 ở thời điểm bắt đầu tiếp cận và làm chẩn đoán và giảm xuống < 6 trong 2 tuần nếu áp dụng chế độ ăn loại bỏ thực phẩm nghi ngờ gây dị ứng hoặc ăn sữa thủy phân hoàn toàn.

Đối tượng có thể sử dụng CoMiSS®

- Nhân viên y tế chăm sóc sức khoẻ ban đầu, bác sỹ là những người không có nhiều thời gian đánh giá tình trạng của trẻ cần một công cụ đơn giản để áp dụng
- Cha mẹ đánh giá trước khi đưa trẻ đi khám các bác sỹ chuyên khoa khi trẻ có các biểu hiện: quấy khóc, khó đại tiện hoặc đại tiện phân lỏng 2-3 lần/ngày, trớ 4-6 lần/ngày hoặc có các biểu hiện ngoài da như viêm da cơ địa, chàm...

Cách sử dụng CoMiSS®

CoMiSS® lượng giá số dấu hiệu và mức độ nặng của dấu hiệu. Nghi ngờ các dấu hiệu liên quan đến dị ứng đạm sữa bò khi có sự phối hợp các triệu chứng sau:

- Toàn thân: khó chịu dai dẳng, colic (≥ 3 giờ/ngày, ≥ 3 ngày/tuần và ≥ 3 tuần)
- Tiêu hoá: Trào ngược thường xuyên, nôn, tiêu chảy, táo bón, có máu trong phân, có thể có hoặc không kèm theo tổn thương quanh hậu môn
- Hô hấp: chảy nước mũi, ho mạn tính, khò khè không liên quan đến nhiễm khuẩn
- Da: viêm da cơ địa, chàm, phù mạch không liên quan đến nhiễm khuẩn cấp tính, sử dụng thuốc

Bảng 8. Bảng đánh giá CoMiSS®

Triệu chứng	Điểm	Đánh giá	Tổng điểm
Quấy khóc	0	≤ 1 giờ/ngày	
	1	1 - 1,5 giờ/ngày	
	2	1,5 - 2 giờ/ngày	
	3	2 - 3 giờ/ngày	
	4	3 - 4 giờ/ngày	
	5	4-5 giờ/ngày	
	6	≥ 5 giờ/ngày	
Trào ngược	0	0 - 2 lần/ngày	
	1	≥ 3 - ≤ 5 lần/ngày, lượng chất trớ ít	
	2	> 5 lần/ngày, lượng chất trớ >1 thìa cafe	
	3	5 lần/ngày, lượng chất trớ <1/2 suất ăn	
	4	Trớ liên tục một lượng nhỏ > 30 phút sau mỗi bữa ăn	
	5	Trớ ít nhất 1/2 - toàn bộ suất ăn	
	6	Trớ toàn bộ sau mỗi bữa ăn	
Tính chất phân	4	Dạng 1 và 2 (Phân rắn)	
	0	Dạng 3 và 4 (Phân bình thường)	
	2	Dạng 5 (Phân mềm)	
	4	Dạng 6 (Phân lỏng không liên quan đến nhiễm khuẩn tiêu hoá)	
	6	Dạng 7 (Phân toé nước)	
Triệu chứng da	Viêm da cơ địa		Đầu - Cổ - Thân Cánh - cẳng tay - chân - bàn chân
	0	Không	0 0
	1	Nhẹ	<1/3 <1/3
	2	Vừa	1/3 - 2/3 1/3 - 2/3
	3	Nặng	>2/3 >2/3
Triệu chứng hô hấp	0	Không chàm	
	6	Chàm	
	0	Không có triệu chứng	
	1	Triệu chứng nhẹ	
	2	Triệu chứng mức độ vừa	
	3	Triệu chứng mức độ nặng	
Tổng điểm			

Cách tính điểm CoMiSS®

Điểm CoMiSS® nằm trong khoảng từ 0 đến 33. Mỗi triệu chứng có điểm tối đa là sáu, ngoại trừ các triệu chứng về hô hấp (điểm tối đa là 3)

Giá trị giới hạn tùy ý của ≥ 12 đã được chọn làm tiêu chí chọn trẻ có nguy cơ dị ứng đạm sữa bò.

- 12 điểm cần có sự hiện diện của ít nhất hai triệu chứng nghiêm trọng
- >12 điểm cần có sự hiện diện của ít nhất ba triệu chứng và biểu hiện của hai cơ quan

Cách đánh giá triệu chứng quấy khóc

- Đánh giá với trẻ 2 tuần - 4 tháng tuổi có biểu hiện triệu chứng quấy khóc
- Thời gian khóc càng lâu thì điểm càng cao.
- ≥ 3 ngày/tuần trong 1 tuần trở lên do cha mẹ đánh giá mà không có nguyên nhân rõ ràng nào khác
- Khóc liên quan đến đau bụng. Colic được định nghĩa là trẻ khóc ≥ 3 giờ/ngày ≥ 3 ngày trong 1 tuần và ≥ 1 tuần.
- Trẻ khóc tới 3 giờ/ngày: 3 điểm

Cách đánh giá triệu chứng trào ngược

- Đánh giá với trẻ 2 tuần - 6 tháng có biểu hiện trào ngược theo thang điểm trên
- Đánh giá mức độ nặng và tần suất của trào ngược

Đánh giá hình thái phân

- Sử dụng thang điểm Bristol

- Triệu chứng kéo dài trong ≥ 1 tuần

Loại 1 - Phân cứng lổn nhổn như hạt

Loại 2 - Phân có dạng xúc xích lổn nhổn

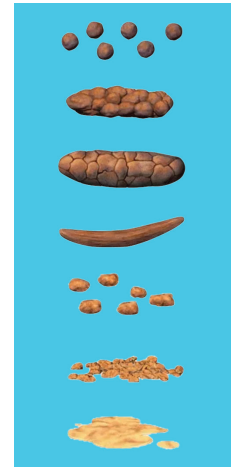
Loại 3 - Phân có dạng xúc xích nhưng có nhiều đường rạn trên bề mặt

Loại 4 - Phân có dạng xúc xích hoặc hình con rắn, mềm và nhẵn

Loại 5 - Phân mềm và rời từng mảnh

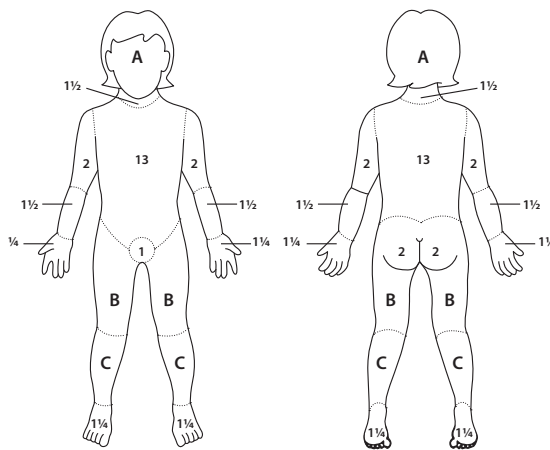
Loại 6 - Phân lổn nhổn, mềm và xốp

Loại 7 - Phân toàn nước, không có cái



Đánh giá triệu chứng ngoài da

Sử dụng sơ đồ đánh giá bỏng để đánh giá diện tích da bị tổn thương kiểu viêm da cơ địa



Area	Age 0	Age 1	Age 5	Age 10	Age 15	Adult
A = 1/2 head area	9 1/2	8 1/2	6 1/2	5 1/2	4 1/2	3 1/2
B = 1/2 thigh area	2 1/4	3 1/4	4 1/4	4 1/4	4 1/2	4 1/4
C = 1/2 leg area	2 1/2	2 1/2	3	3	3 1/4	3 1/2

- $< 1/3$ diện tích = 1
- $1/3 - 2/3$ diện tích = 2
- $> 2/3$ diện tích = 3

Đánh giá triệu chứng hô hấp

Các triệu chứng hô hấp ít được coi trọng hơn khi xem xét trong CoMiSS® vì phần lớn thời gian ho mãn tính, sổ mũi và thậm chí thở khò khè là do nhiễm virus. Tuy nhiên, các triệu chứng hô hấp có thể do dị ứng đạm sữa bò gây ra:

- Ho mãn tính
- Chảy nước mũi
- Khò khè

Ý nghĩa của kết quả CoMiSS®

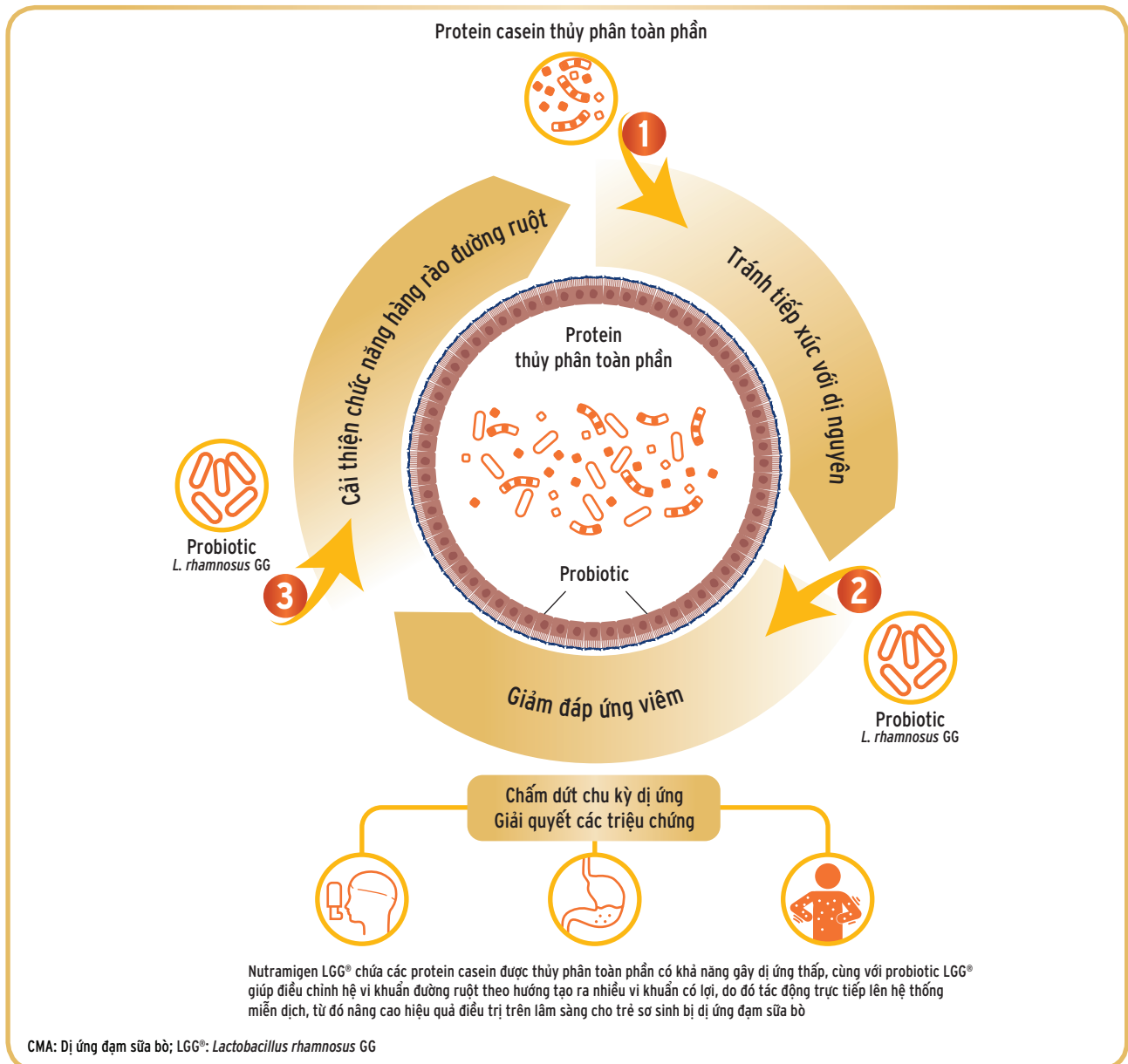
Tiêu chí chấm điểm là điểm cuối cùng

- ≥ 12 : các triệu chứng có thể liên quan đến sữa bò khi đó có thể là dị ứng đạm sữa bò.
- < 12 : các triệu chứng ít có khả năng liên quan đến sữa bò, cần tìm kiếm các nguyên nhân khác.

Vai trò lợi khuẩn, đặc biệt LGG® trong dị ứng đạm sữa bò

Cải thiện hệ vi khuẩn đường ruột với *Lactobacillus rhamnosus GG*

Rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột là một biến cố quan trọng trong sự phát triển dị ứng. Sự phát triển của hệ vi khuẩn đường ruột giúp sớm phát triển hệ miễn dịch và khả năng dung nạp.⁶⁷ Rối loạn hệ vi khuẩn xảy ra khi các vi khuẩn trong đường tiêu hóa mất cân bằng (có sự tăng hoặc giảm thành phần và số lượng tương đối các loại vi khuẩn). Rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh dị ứng thực phẩm. Các yếu tố nguy cơ chính dẫn đến dị ứng thực phẩm, bao gồm sinh mổ,¹⁷³ thiếu sữa mẹ,^{7,67} sử dụng kháng sinh,¹⁷⁴ thuốc ức chế tiết axit dạ dày,¹⁷⁵ và một chế độ ăn không lành mạnh (ít chất xơ/nhiều chất béo),^{176,177} tất cả đều có khả năng ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn hiện tại. Các chiến lược toàn diện để kiểm soát dị ứng đạm sữa bò hiện nay là nhắm đến cải thiện hệ vi khuẩn đường ruột, bên cạnh việc tránh hoàn toàn các chất gây dị ứng (**Hình 11**).



Hình 11. Phương pháp tiếp cận toàn diện của EHF+ LGG® trong kiểm soát chế độ ăn uống ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò (Majamaa 1997¹⁷⁸)

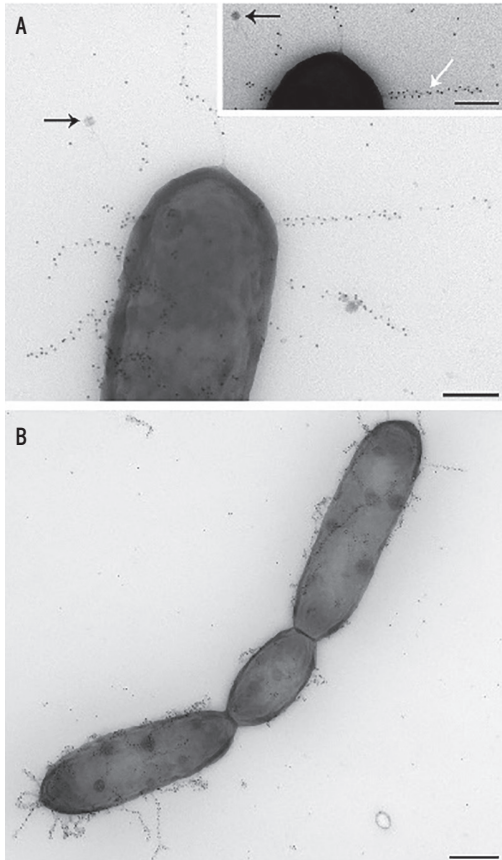
Giảm tính đa dạng của hệ vi khuẩn đường ruột đã được quan sát ở trẻ nhạy cảm với thực phẩm so với nhóm chứng khỏe mạnh.¹⁷⁹ Phân của trẻ khỏe mạnh cho thấy số lượng vi khuẩn Clostridium sensu stricto và Anaerobacter (nhóm Clostridia) tăng, còn Bacteroides thì giảm so với trẻ dị ứng thực phẩm qua trung gian IgE.^{179,180} Các chất chuyển hóa SCFA được tạo ra bởi một số vi khuẩn đã cung cấp thông tin quan trọng về mối liên hệ giữa hệ vi khuẩn đường ruột và hệ miễn dịch của trẻ.¹⁸¹⁻¹⁸³ Butyrate, một SCFA được tạo ra bởi một số loài Clostridia, có thể có vai trò bảo vệ trong dị ứng thực phẩm bằng cách điều chỉnh số lượng các tế bào Treg¹⁸¹ và thúc đẩy chức năng hàng rào đường ruột.¹⁸⁴ Giảm các vi khuẩn sản xuất butyrate và giảm nồng độ butyrate đã được quan sát thấy ở cả trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE⁷⁰ và không qua trung gian IgE.⁷¹ Trong một nghiên cứu gần đây, những trẻ 1 tuổi, có nồng độ butyrate trong phân càng cao (>95%), thì tình trạng dị ứng càng ít đáng kể, giảm tình trạng dị ứng thực phẩm, viêm mũi dị ứng, hen phế quản trong giai đoạn từ 3 đến 6 tuổi.⁷³

Probiotic giúp cải thiện hệ vi khuẩn đường ruột nhưng tác dụng phòng chống dị ứng thực phẩm còn tùy vào từng chủng. Probiotic là những vi sinh vật, khi được sử dụng với lượng thích hợp, sẽ mang lại các lợi ích cho sức khỏe.¹⁸⁵ Phần lớn, chứ không phải tất cả, probiotic là kết hợp nhiều loại vi khuẩn, thường là các loài từ chi Lactobacillus hoặc Bifidobacterium. Probiotic đã được chứng minh là có ảnh hưởng, trực tiếp hoặc gián tiếp, đến hệ vi khuẩn đường ruột, từ đó hỗ trợ hệ miễn dịch khỏe mạnh.¹⁸⁵ Đặc tính và hoạt tính giữa các loại probiotic là khác nhau và các chuyên gia đã cảnh báo dữ liệu tổng hợp của các loại probiotic khác nhau có thể đánh lừa người tiêu dùng, phụ huynh và nhân viên y tế.¹⁸⁶ Hướng dẫn điều trị của EAACI về dự phòng sơ cấp dị ứng thực phẩm ghi nhận vẫn còn thiếu các nghiên cứu về probiotic và các kết quả không nhất quán trong các nghiên cứu có thể là do các chủng vi khuẩn khác nhau nên tạo ra các tác dụng khác nhau.⁷ Mặc dù các nghiên cứu về probiotic cho ra các kết quả khác nhau nhưng các hướng dẫn của WAO về phòng ngừa bệnh dị ứng đã đưa ra khuyến cáo chung về việc sử dụng probiotic ở trẻ sơ sinh có nguy cơ dị ứng cao.¹⁸⁷ Nhóm ESPGHAN khuyến cáo nếu quyết định sử dụng một loại probiotic cụ thể thì nên dựa trên các nghiên cứu dành riêng cho loại probiotic đó.¹⁸⁸

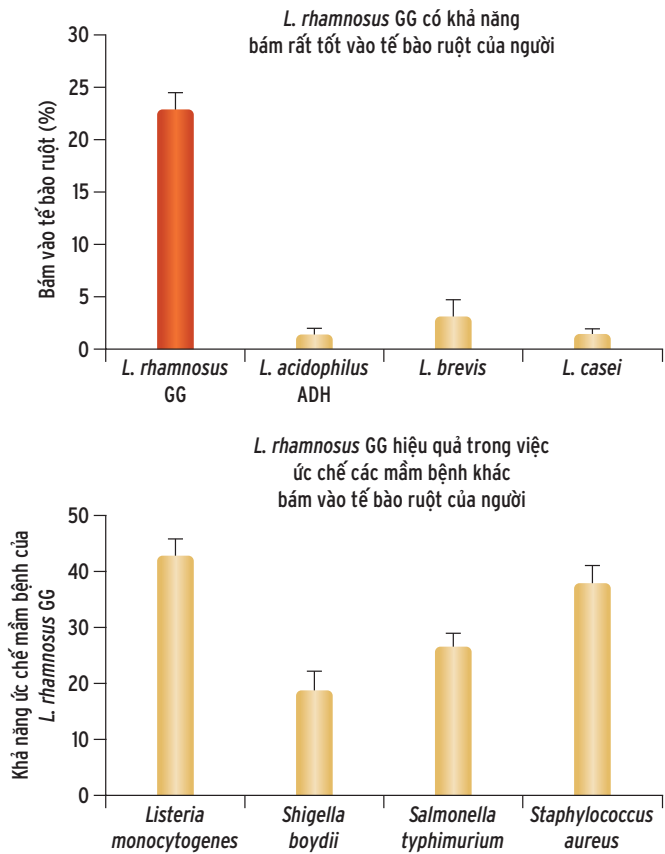
Không thể dựa trên tác dụng của một loại probiotic để ngoại suy tác dụng của các probiotic khác, cho dù đó là những probiotic cùng loài. LGG[®] là probiotic được nghiên cứu nhiều nhất trong lĩnh vực dị ứng thực phẩm.¹⁸⁹ LGG[®] có bộ gen lớn so với các lactobacilli khác và được ước tính chứa 331 protein đặc trưng, mang lại các đặc tính sinh lý đặc hiệu. Ví dụ, so sánh trực tiếp bộ gen của LGG[®] với bộ gen của Lactobacillus rhamnosus LC705 (2 loại vi khuẩn này có liên hệ chặt chẽ), cho thấy LGG[®] có các gen đặc trưng mã hóa để tạo ra pili, một cấu trúc như sợi lông trên bề mặt vi khuẩn, pili có chứa protein để bám vào lớp màng nhầy của người, giúp cho LGG[®] sống được trong ruột.¹⁹⁰ Một so sánh tương tự giữa LGG[®] và Lactobacillus rhamnosus ATCC9595 cho thấy sự hiện diện của các gen liên quan đến quá trình tổng hợp exopolysaccharide có trọng lượng phân tử cao, giàu galactose (EPS), sản phẩm từ EPS có thể thay đổi các khả năng kết dính của LGG[®].¹⁹¹

Khả năng sống sót của LGG[®] để đến được ruột. Điều kiện tiên quyết để probiotic tạo ra hiệu quả là probiotic phải tồn tại trong quá trình vận chuyển qua đường tiêu hóa. Khả năng tồn tại của LGG[®] trong quá trình vận chuyển qua đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh được biểu thị bằng sự hiện diện của các vi khuẩn còn sống sót trong các mẫu phân, và tiếp tục hiện diện ngay cả sau khi ngừng sử dụng LGG[®].^{192,193} Ngoài ra, các mẫu sinh thiết đại tràng phải cho thấy có LGG[®] gắn vào tế bào biểu mô đại tràng.¹⁹⁴ Khi so sánh với các chủng khác, LGG[®] thường được tìm thấy nhất trong phân và có thể được phân lập lại và nuôi cấy ở dạng nguyên vẹn.¹⁹⁵ Các tác giả kết luận rằng tỷ lệ sống sót của vi khuẩn qua đường ruột và sự tái phân lập thành công có liên quan đến khả năng chịu pH, khả năng bám và các đặc tính kháng khuẩn được đánh giá in vitro.¹⁹⁵ LGG[®] đã được chứng minh có khả năng bám dính vượt trội trong một số nghiên cứu.^{196,197} (**Hình 12**)

LGG[®] bảo vệ chức năng hàng rào đường tiêu hóa và kiểm soát tính thấm. Tính thấm của ruột tăng lên ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò và trở lại bình thường sau khi điều trị bằng chế độ ăn không sữa bò.¹⁹⁹ Lớp màng nhầy của biểu mô đường tiêu hóa, được tạo thành từ glycoprotein mucin, là một thành phần quan trọng của hàng rào đường tiêu hóa, vì khi thiếu (ví dụ ở chuột thiếu Muc2), sẽ làm tăng tính thấm của ruột và có thể dẫn đến viêm.²⁰⁰ Trong các nghiên cứu trên động vật, LGG[®] đã được chứng minh là có tác dụng đảo ngược sự tăng tính thấm của ruột do sữa bò gây ra.²⁰¹ Ở mô hình thử nghiệm trên chuột bị suy giảm chức năng hàng rào đường



LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG



Hình 12. LGG® là dòng vi khuẩn mang lại nhiều lợi ích và cũng được nghiên cứu nhiều nhất, có các đặc tính sinh lý khác biệt so với các loại probiotic khác cùng chi (phỏng theo Kankainen)¹⁹⁰

ruột, việc bổ sung LGG® nhưng không bổ sung *Lactobacillus acidophilus* đã cải thiện đáng kể chức năng hàng rào đường ruột.²⁰² Gần đây, một protein mới có nguồn gốc từ LGG®, được đặt tên là HM0539, đã được phân lập và được chứng minh là có vai trò làm giảm tính thấm của ruột thông qua tăng tiết mucin và tổng hợp các protein nằm tiếp giáp giữa các tế bào (biểu mô).²⁰³ LGG® cũng tạo ra tác dụng điều hòa miễn dịch tại hàng rào đường tiêu hóa bằng cách ngăn chặn các tác động có hại do cytokine tiền viêm gây ra trên cấu trúc và chức năng tại các điểm tiếp giáp của tế bào đường ruột.²⁰⁴ Các nghiên cứu trên động vật với một protein khác cũng có nguồn gốc từ LGG®, p40, cho thấy sử dụng sớm protein p40 sẽ thúc đẩy các phản ứng miễn dịch bảo vệ, bao gồm sản xuất IgA và biệt hóa các tế bào Treg, và giảm khả năng viêm ruột.²⁰⁵

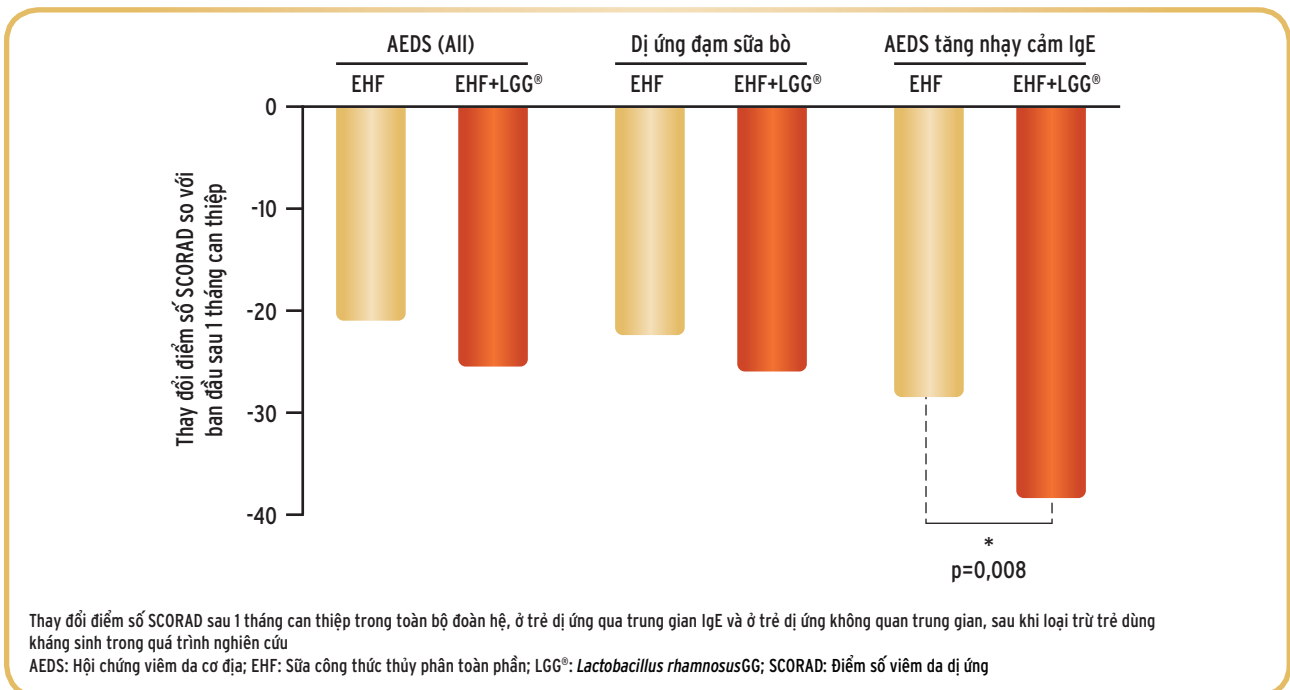
LGG® có một loạt các tác dụng sinh học chống lại dị ứng. Các tác dụng sinh học của Probiotic, bao gồm LGG®, trên hệ miễn dịch được tóm tắt trong **Bảng 9**. Ở trẻ sơ sinh bị dị ứng, LGG® đã được chứng minh tăng cường các chất kháng viêm và điều chỉnh giảm các đáp ứng viêm đối với test thử thách kháng nguyên.^{206,207} Ở trẻ em bị hội chứng viêm da cơ địa (AEDES) và nghi bị dị ứng đạm sữa bò, bổ sung LGG® ở các trẻ này đã ghi nhận tăng IgA và giảm TNF- α (một dấu hiệu của viêm) trong phân so với nhóm dùng giả dược.²⁰⁸ Các triệu chứng AEDES được cải thiện cho dù LGG® có được bổ sung hay không trên những trẻ đang thực hiện chế độ ăn hạn chế và điều trị da.²⁰⁹ Tuy nhiên, ở trẻ nhạy cảm với IgE, bổ sung LGG® cho thấy giảm đáng kể điểm số SCORAD (điểm số độ nặng của viêm da cơ địa) so với nhóm giả dược, -38,4 so với -28,5 ($p = 0,008$; **Hình 13**).²⁰⁹

LGG® giúp cân bằng thành phần của hệ vi khuẩn. Các nghiên cứu cho thấy chế độ ăn cho trẻ sơ sinh có nhiều trái cây, rau và thức ăn nấu tại nhà giúp giảm nguy cơ xuất hiện dị ứng thực phẩm.¹⁷⁶ Chế độ ăn nhiều chất xơ hỗ trợ sự phát triển của *Bifidobacterium* và *Lactobacillus*, các vi khuẩn này có thể lên men chất xơ và tăng mức SCFA trong huyết thanh.⁶⁷ Ảnh hưởng của LGG® lên hệ vi khuẩn của trẻ sơ sinh đã được nghiên cứu bằng

Bảng 9. Tác dụng của probiotic chống lại dị ứng thực phẩm (phỏng theo Berni Canani 2019⁶⁷)

Hiệu ứng sinh học	Probiotic với bằng chứng tiền lâm sàng
Chức năng hàng rào đường ruột	<i>B. lactis/bifidum</i> LGG®
Cân bằng đáp ứng Th1/Th2: Kích thích Th1	<i>B. lactis/bifidum/infantis</i> <i>L. acidophilus/reuteri</i> LGG®
Cân bằng đáp ứng Th1/Th2: Ức chế Th2	<i>B. bifidum/infantis/longum</i> <i>L. acidophilus/reuteri</i> LGG®
Điều hòa hệ miễn dịch: Phát triển Treg	<i>B. bifidum/infantis/lactis</i> <i>L. acidophilus/reuteri/casei</i> LGG®
Tăng sinh tế bào B và T cùng với tăng sản xuất Th1 và các cytokine điều hòa	<i>L. acidophilus/casei/salivarius/lactis</i> <i>B. infantis/lactis/longum</i>
Điều hòa hệ miễn dịch: phát triển DC dung nạp	<i>B. bifidum</i> <i>L. reuteri/casei</i> LGG®
Ức chế sản xuất IgE	<i>B. bifidum/longum/lactis Bb-12</i> <i>L. acidophilus</i> LGG®
Điều biến di truyền biểu sinh của biểu hiện gen Th1/Th2	<i>B. breve</i> LGG®
Tăng sản xuất cytokine IL-10 điều hòa bởi bạch cầu đơn nhân và tế bào đuôi gai; tăng cường sản xuất IFN-γ bởi các tế bào T	<i>L. plantarum</i> <i>B. adolescentis</i>
Tăng số lượng tế bào T CD4+FoxP3+, điều hòa tăng FoxP3 và điều hòa giảm GATA-3	<i>L. plantarum</i> <i>B. coagulans</i>
Giảm phản ứng dị ứng; giảm IL-4, IL-5, IL-13 và sản xuất IgE đặc hiệu	LGG®
Cải thiện các triệu chứng sốc phản vệ và tăng sIgA và tế bào Treg CD4 + CD25 + FoxP3	<i>C. butyricum</i>

B: *Bifidobacterium*; CD: Các protein biệt hóa trên bề mặt tế bào T; DC: tế bào đuôi gai; FOXP3: Forkhead box P3; IFN: Interferon; IgE: Kháng thể Immunoglobulin E; IL: Interleukin; L: *Lactobacillus*; LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG; Th1/2: Tế bào T giúp đỡ loại 1/2; Treg: Tế bào T điều hòa

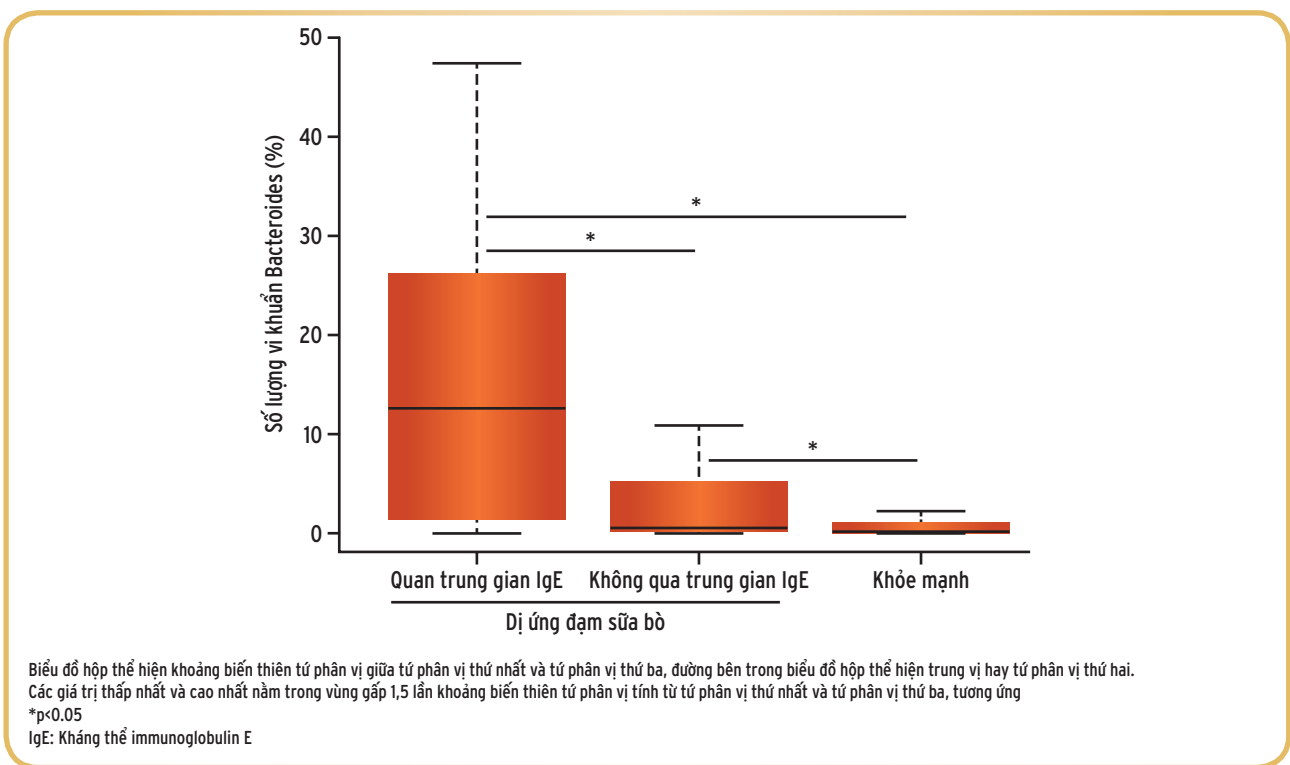


Hình 13. Điều trị viêm da cơ địa với LGG® (phỏng theo Viljanen 2005²⁰⁹)

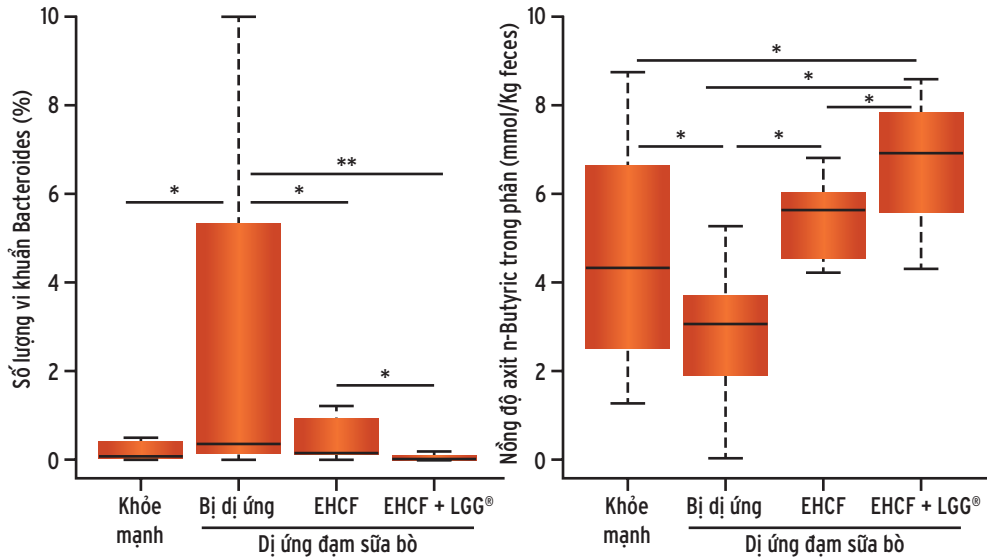
cách so sánh tác dụng của EHF với EHF+LGG®. Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE được cho ăn EHF+LGG® cho thấy nồng độ butyrate trong phân cao hơn so với những trẻ không được bổ sung LGG®.⁷⁰ Các loại vi khuẩn có thể sản xuất butyrate như Faecalibacterium, Blautia, Ruminococcus và Roseburia xuất hiện nhiều đáng kể trong các mẫu có nồng độ butyrate cao. Ngoài ra, chỉ số đa dạng sinh học alpha (số lượng các loài khác nhau) và tính đồng đều (kích thước quần thể tương tự giữa các loài khác nhau) của cộng đồng vi khuẩn có sự tương quan với số lượng butyrate sau điều trị.⁷⁰

Khi so sánh trẻ bị dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE với trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE, các dấu hiệu rối loạn hệ vi khuẩn có sự trùng lặp, đặc trưng bởi sự gia tăng tiến triển của Bacteroides từ những bệnh nhân khỏe mạnh sang các bệnh nhân dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE (**Hình 14**).⁷¹ Ở trẻ sơ sinh dị ứng không qua trung gian IgE, EHF+LGG® giúp cải thiện nhiều hơn các triệu chứng rối loạn hệ vi khuẩn và giúp sản xuất butyrate nhiều hơn so với EHF đơn thuần (**Hình 15**).⁷¹ Butyrate được biết là có tác dụng chống dị ứng. Butyrate kích thích sản xuất cytokine Th1, interleukin 10 (IL-10), và interferon gamma (IFN- γ), và tạo điều kiện tạo ra các tế bào Treg.^{67, 210}

Cơ chế chính của LGG® ảnh hưởng trên khả năng dung nạp được tóm tắt trong **Hình 16**. Giúp điều chỉnh hệ vi khuẩn đường ruột, làm tăng các chủng vi khuẩn sản xuất butyrate. Tác dụng phối hợp điều hòa miễn dịch của butyrate và LGG® thúc đẩy tăng đáp ứng của tế bào Th1 và tăng sản xuất tế bào Treg (hỗ trợ dung nạp) và giảm đáp ứng của tế bào Th2 (giảm viêm) giúp trẻ tăng dung nạp qua đường miệng và bảo vệ chống lại dị ứng thực phẩm.

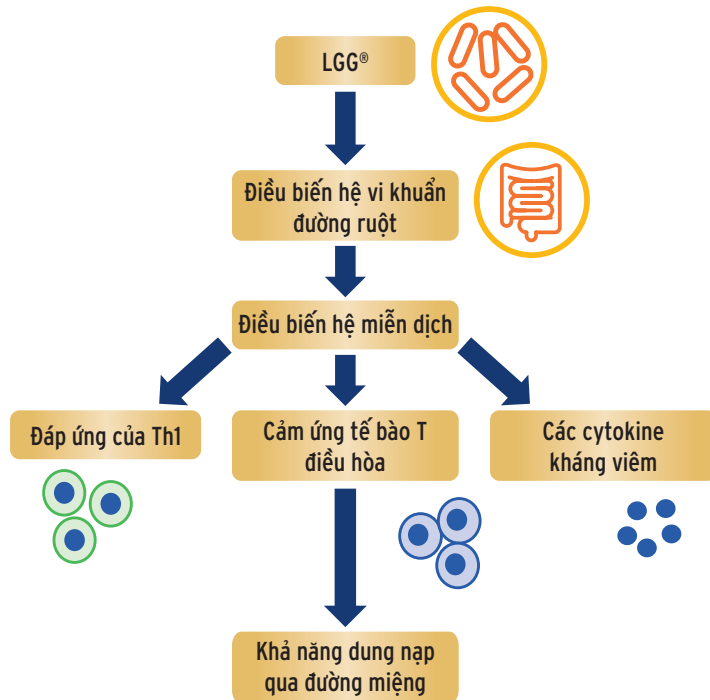


Hình 14. Số lượng *Bacteroides* trong hệ vi khuẩn của trẻ khỏe mạnh so với trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE (phỏng theo Berni Canani 2018⁷¹)



Biểu đồ hộp thể hiện khoảng biến thiên tứ phân vị giữa tứ phân vị thứ nhất và tứ phân vị thứ ba, đường bên trong biểu đồ hộp thể hiện trung vị hay tứ phân vị thứ hai. Các giá trị thấp nhất và cao nhất nằm trong vùng gấp 1,5 lần khoảng biến thiên tứ phân vị tính từ tứ phân vị thứ nhất và tứ phân vị thứ ba, tương ứng * $p < 0.05$
EHC: Sữa công thức casein thủy phân toàn phần; LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG

Hình 15. Biểu đồ hộp so sánh số lượng vi khuẩn *Bacteroides* (A) và nồng độ butyrate trong phân (B) của trẻ khỏe mạnh, trẻ đang dị ứng đạm sữa bò và trẻ dị ứng đạm sữa bò sau khi điều trị bằng sữa công thức thủy phân (phỏng theo Berni Canani 2018⁷¹)



CMA: Dị ứng đạm sữa bò; LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG; Th1: Tế bào T giúp đỡ loại 1

Hình 16. Tác dụng có lợi của LGG® đối với cơ chế gây bệnh của dị ứng đạm sữa bò (phỏng theo Cozensa 2015¹⁸⁹)

Vai trò của lợi khuẩn, đặc biệt LGG® trong dị ứng đạm sữa bò: Các điểm chính

- Rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột (khi các loài vi khuẩn bị mất cân bằng do tăng hoặc giảm thành phần và số lượng tương đối của các loài vi khuẩn) đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh dị ứng đạm sữa bò và là một yếu tố nguy cơ chính gây dị ứng thực phẩm
- So với trẻ sơ sinh khỏe mạnh, hệ vi khuẩn đường ruột của trẻ bị dị ứng đạm sữa bò có sự tăng đáng kể số lượng các loài vi khuẩn và thành phần các loài vi khuẩn cũng có sự thay đổi đáng kể
- Butyrate chống lại dị ứng thực phẩm thông qua điều chỉnh miễn dịch và thúc đẩy chức năng hàng rào đường tiêu hóa và giảm nguy cơ phát triển bệnh dị ứng
- Probiotic được thêm vào sữa công thức để cải thiện hệ vi khuẩn đường ruột, và tác dụng của probiotic là đặc trưng cho từng chủng
- LGG® là probiotic được nghiên cứu nhiều nhất. LGG® có một loạt các hiệu ứng sinh học có lẽ có lợi để chống lại dị ứng thực phẩm
- LGG® cân bằng thành phần của hệ vi khuẩn đường ruột, làm tăng số lượng các loài vi khuẩn sản xuất butyrate và tăng mức butyrate ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE

Vai trò của EHCF+LGG® trong kiểm soát dị ứng đạm sữa bò

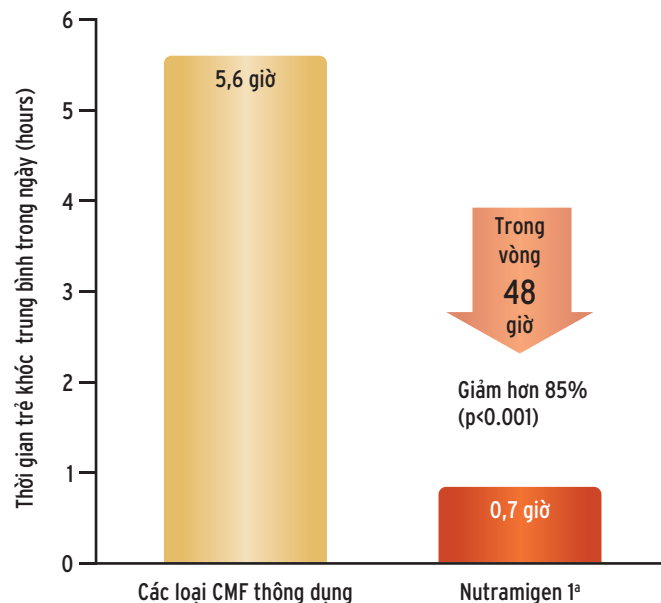
Lợi ích ngắn hạn: Điều trị các triệu chứng dị ứng đạm sữa bò

Các triệu chứng đau bụng. Một số thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả của EHCF giúp cải thiện các triệu chứng đau bụng colic.²¹¹⁻²¹⁴

Một nghiên cứu sơ bộ, mù đôi, có đối chứng giả dược do Fatheree và cộng sự (2016) thực hiện đã khảo sát hiệu quả của EHCF+LGG® so với EHCF đơn thuần trên 20 trẻ bị đau bụng colic.²¹⁵ Thời gian khóc và quấy khóc giảm ở cả hai nhóm EHCF+LGG® và EHCF. Trẻ khóc/quấy khóc lâu nhất vào ngày 14 và thời gian khóc/quấy khóc ngắn hơn ở nhóm LGG®.

Lothe và cộng sự (1989) đã cho thấy các triệu chứng đau bụng colic do chế độ ăn có thể được giải quyết nhanh chóng khi trẻ được chuyển từ các loại sữa công thức khác sang EHCF (**Hình 17**).²¹² Trong tổng số 27 trẻ sơ sinh bị đau bụng colic dữ dội, 24 trẻ có các triệu chứng biến mất hoàn toàn hoặc giảm đáng kể trong vòng 48 giờ sau khi chuyển sang EHCF.²¹² Nghiên cứu này được thực hiện trước khi LGG® được thêm vào EHCF.

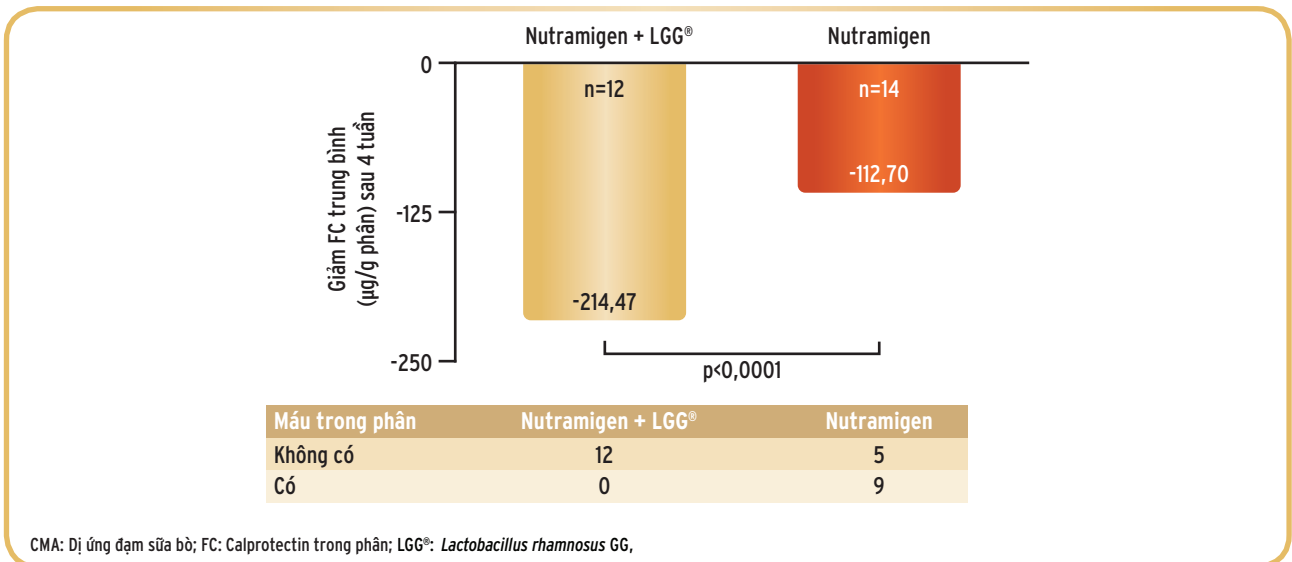
Các triệu chứng trên đường tiêu hóa. Một bằng chứng đã được công bố cho thấy EHCF+LGG® trực tiếp góp phần kiểm soát chế độ ăn của trẻ bị dị ứng đạm sữa bò bằng cách làm giảm tình trạng viêm đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh đang bị viêm đại tràng do dị ứng.²¹⁶ Trong nghiên cứu của Baldassarre và cộng sự (2010), tình trạng viêm ruột được đánh giá bằng sự hiện diện của máu và lượng calprotectin trong phân (calprotectin là một loại protein chiếm khoảng 60% protein bào tương của bạch cầu trung tính) của trẻ bị viêm đại tràng nghi ngờ do dị ứng đạm sữa bò, được điều trị bằng EHCF+LGG® và EHCF.²¹⁶ Calprotectin trong phân đã được chứng thực là chất chỉ điểm sinh học của tình trạng viêm ruột do một số bệnh lý gây ra.^{217,218} Nghiên cứu đã chứng minh lượng calprotectin trong phân được điều chỉnh giảm đáng kể sau 4 tuần ở nhóm dùng EHCF+LGG® so với nhóm dùng EHCF đơn thuần (**Hình 18**).²¹⁶ Hơn nữa, sau 4 tuần thay đổi chế độ ăn, không có trẻ nào trong tổng số 12 trẻ của nhóm EHCF+LGG® còn tình trạng máu trong phân, trong khi ở nhóm EHCF đơn thuần, 36% trẻ vẫn còn tình trạng máu trong phân ($p = 0,002$).²¹⁶ Những kết quả này đã chứng minh một cách rõ ràng sự phối hợp chiến lược điều trị gồm tránh tiếp xúc với chất gây dị ứng (bằng cách thủy phân toàn phần các protein kích thước



ARA: Axit Arachidonic; DHA: Axit Docosahexaenoic; CMF: Sữa công thức gốc sữa bò; LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG

*Nghiên cứu được tiến hành trước khi thêm DHA/ARA và LGG vào công thức sữa

Hình 17. EHCF giúp giảm tình trạng đau bụng colic do chế độ ăn chỉ trong vòng 2 ngày (phỏng theo Lothe 1989²¹²)



Hình 18. EHCf+LGG[®] cải thiện sự phục hồi sau viêm đại tràng do dị ứng đạm sữa bò thông qua giảm viêm ruột và giảm mất máu trong phân (phỏng theo Baldassarre 2010²¹⁶)

lớn) và bổ sung LGG[®] để tăng khả năng kháng viêm, đã giúp kiểm soát tốt hơn các triệu chứng trên đường tiêu hóa do dị ứng đạm sữa bò.

Viêm da cơ địa. Nermes và cộng sự (2011) đã khảo sát trẻ sơ sinh bị viêm da cơ địa được nuôi ăn bằng EHCf+LGG[®] hoặc EHCf trên 2 tiêu chí là hệ vi khuẩn trên da và độ nặng của viêm da cơ địa sau 3 tháng.²¹⁹ Cả hai nhóm đều giảm đáng kể độ nặng của viêm da cơ địa nói chung, nhưng không có sự khác biệt về mức độ giảm giữa 2 nhóm sau 3 tháng. Tuy nhiên, ở nhóm bổ sung LGG[®] dường như các triệu chứng được cải thiện nhanh hơn; nhóm EHCf+LGG[®] có điểm số SCORAD giảm nhiều hơn, từ 27,9 (CI 95% 22,3-33,5) xuống 17,6 (CI 95% 10,6-24,6) sau 4 tuần và nhóm EHCf có sự cải thiện tốt hơn, từ 30,2 (CI 95% 23,6-36,8) xuống 17,8 (CI 95% 10,3-25,3) sau 3 tháng.

Lợi ích trung hạn của EHCf+LGG[®]: Khả năng dung nạp

Dị ứng đạm sữa bò có thể tồn tại trong suốt thời thơ ấu.

Ngoài việc kiểm soát ngay các triệu chứng dị ứng gây ra do tiếp xúc với chất gây dị ứng, chiến lược điều trị tổng thể của kiểm soát chế độ ăn là chuyển các đáp ứng miễn dịch với đạm sữa bò từ phản ứng quá mẫn qua trung gian Th2 sang phản ứng miễn dịch dung nạp. Trong khi một số nghiên cứu dựa trên dân số mục tiêu báo cáo hầu hết trẻ sơ sinh bị nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò đều tự dung nạp với sữa bò khi được 3 tuổi,²²⁰ một số nghiên cứu khác từ các nguồn tham khảo lại cho thấy một tỷ lệ cao có tình trạng dị ứng đạm sữa bò kéo dài đến sau 5 tuổi.^{43,44} Như trong một nghiên cứu quan sát thực hiện trên 244 trẻ bị dị ứng đạm sữa bò,⁴⁴ chỉ có khoảng 50% trẻ đạt được khả năng dung nạp sữa bò sau 5 năm theo dõi. Khả năng dung nạp cao hơn ở những trẻ có mức IgE ban đầu thấp, đường kính vùng da phù nề của test lấy da nhỏ và không bị viêm da cơ địa.⁴⁴ Các nghiên cứu để xác định các yếu tố dự đoán khả năng dung nạp của trẻ bị dị ứng đạm sữa bò cho kết quả nhất quán là nếu dị ứng qua trung gian IgE thì bệnh sẽ dai dẳng hơn và ở trẻ lớn hơn, tình trạng dị ứng đạm sữa bò dai dẳng sẽ kéo theo dị ứng các loại thực phẩm khác.^{221,222} Skripak và cộng sự⁴³ (2007) đã nghiên cứu các số liệu về dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và nhận thấy tỷ lệ trẻ tự dung nạp với sữa bò chỉ có 19% khi trẻ 4 tuổi, 42% khi trẻ 8 tuổi và 64% khi trẻ 12 tuổi. Các tác giả suy đoán rằng tiên lượng xấu có lẽ phản ánh tính chất thay đổi theo thời gian của dị ứng đạm sữa bò (tức là đang dần trở thành một căn bệnh dai dẳng hơn).

LGG[®] giúp làm tăng khả năng dung nạp.

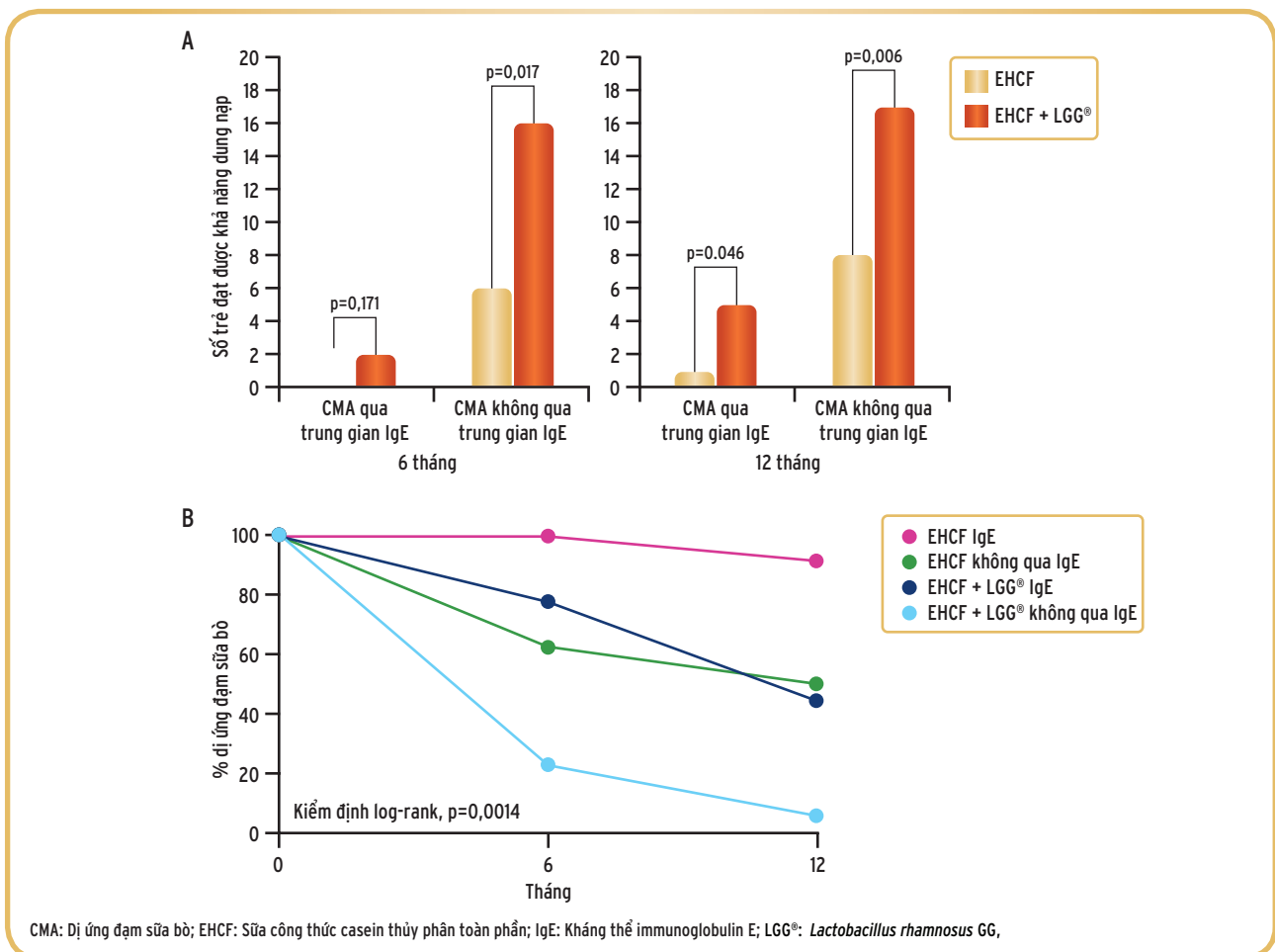
Berni Canani và cộng sự đã tiến hành một loạt các nghiên cứu đánh giá tác động của LGG[®] đối với sự dung nạp ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE. Nghiên cứu đầu tiên, thực hiện vào năm 2012, phân loại ngẫu nhiên trẻ (từ 1 đến 12 tháng tuổi) dị ứng đạm sữa bò, được xác nhận

bằng test thử thách thức ăn qua đường miệng, thành 2 nhóm dùng EHCF và EHCF+LGG[®].²²³ Test thử thách thức ăn qua đường miệng được thực hiện lại sau 6 và 12 tháng; kết quả được thể hiện trong **Hình 19**. Bổ sung LGG[®] vào EHCF giúp đẩy nhanh thời gian dung nạp ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò. Khi được 12 tháng, 22 trong số 27 trẻ (81,5%) ở nhóm EHCF+LGG[®] đạt được khả năng dung nạp so với 15 trong số 28 trẻ (46,4%) ở nhóm EHCF đơn thuần. Như dự đoán, tỷ lệ trẻ đạt được sự dung nạp sau 12 tháng bị tác động âm bởi cơ chế gây dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE (tỷ số chênh 0,11; CI 95% 0,01-0,68; p = 0,01) và bị tác động dương bởi sự hiện diện của các triệu chứng đường tiêu hóa (tỷ số chênh 28,4; CI 95% 1,39-578,88; p = 0,03).

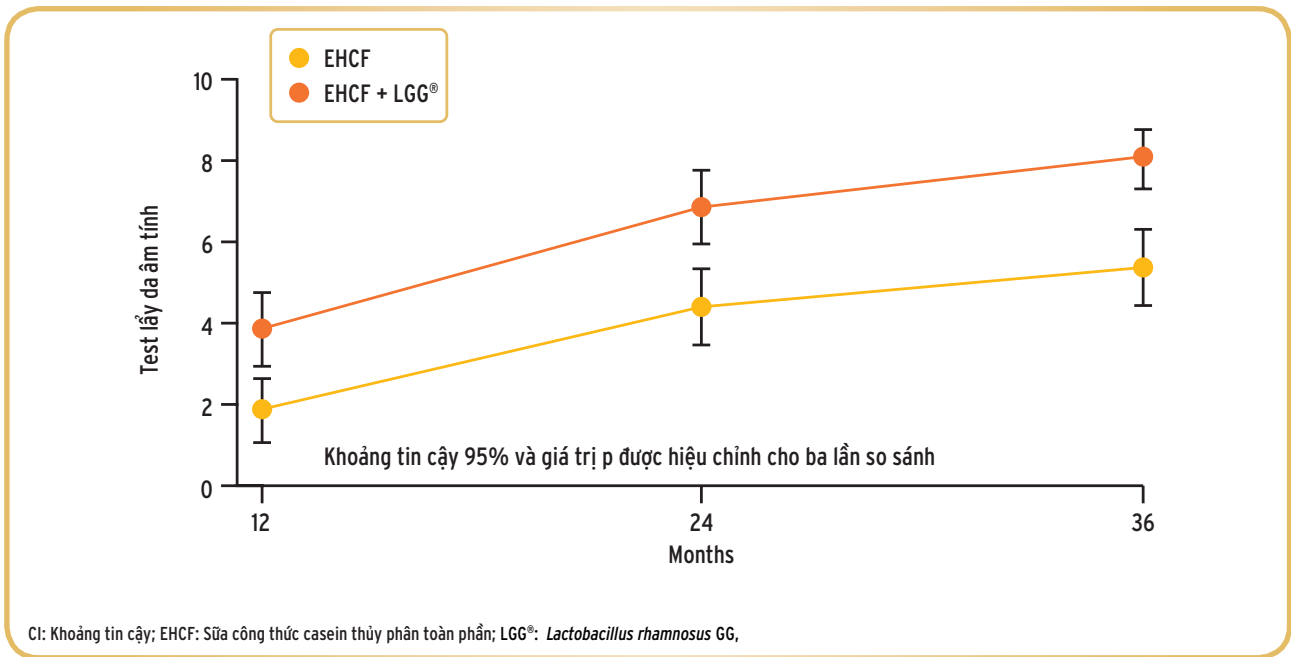
Tương tự, trong một nghiên cứu quan sát, hồi cứu gần đây của Sanchez-Valverde và cộng sự (2019) trên 245 trẻ bị dị ứng đạm sữa bò, nhận thấy trẻ được cho uống sữa công thức bổ sung LGG[®] đã phát triển khả năng dung nạp ở độ tuổi sớm hơn.²²⁴ Khả năng dung nạp đạt được ở 78,5% trẻ nói chung và 93,5% trẻ được uống EHCF+LGG[®]. Thời gian dung nạp bị ảnh hưởng bởi việc bổ sung LGG[®] vào EHCF và loại dị ứng đạm sữa bò. Khả năng dung nạp nhanh hơn khi dùng EHCF+LGG[®] được quan sát ở cả nhóm qua trung gian IgE và nhóm không qua trung gian IgE.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng dài hạn hơn (Berni Canani, 2017) ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE được cho ăn EHCF hoặc EHCF+LGG[®] trong 3 năm, đã chứng minh hiệu quả trên khả năng dung nạp được duy trì theo thời gian (**Hình 20**).¹³⁶ Những dữ liệu này có lẽ có mối liên quan đặc biệt nếu dị ứng đạm sữa bò đang trở nên dai dẳng hơn.^{43, 44}

Loại sữa công thức có ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt được khả năng dung nạp. Để xác nhận lợi ích của bổ sung LGG[®] vào EHCF là giúp tăng khả năng dung nạp, Berni Canani và cộng sự (2013)²²⁵ đã so sánh các loại sữa công thức trong một thử nghiệm tiến cứu, không ngẫu nhiên.



Hình 19. Ảnh hưởng của LGG[®] đối với khả năng dung nạp ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò: (A) số trẻ đạt được khả năng dung nạp tại các mốc thời gian 6 tháng và 12 tháng, và (B) xác suất dị ứng đạm sữa bò bị kéo dài, do loại dị ứng đạm sữa bò và chế độ ăn can thiệp (tái bản từ Berni Canani 2012²²³, © (2012) với sự cho phép của Elsevier)



Hình 20. Bổ sung LGG® vào EHCF giúp tăng khả năng dung nạp và được duy trì theo thời gian (phỏng theo Berni Canani 2017¹³⁶)

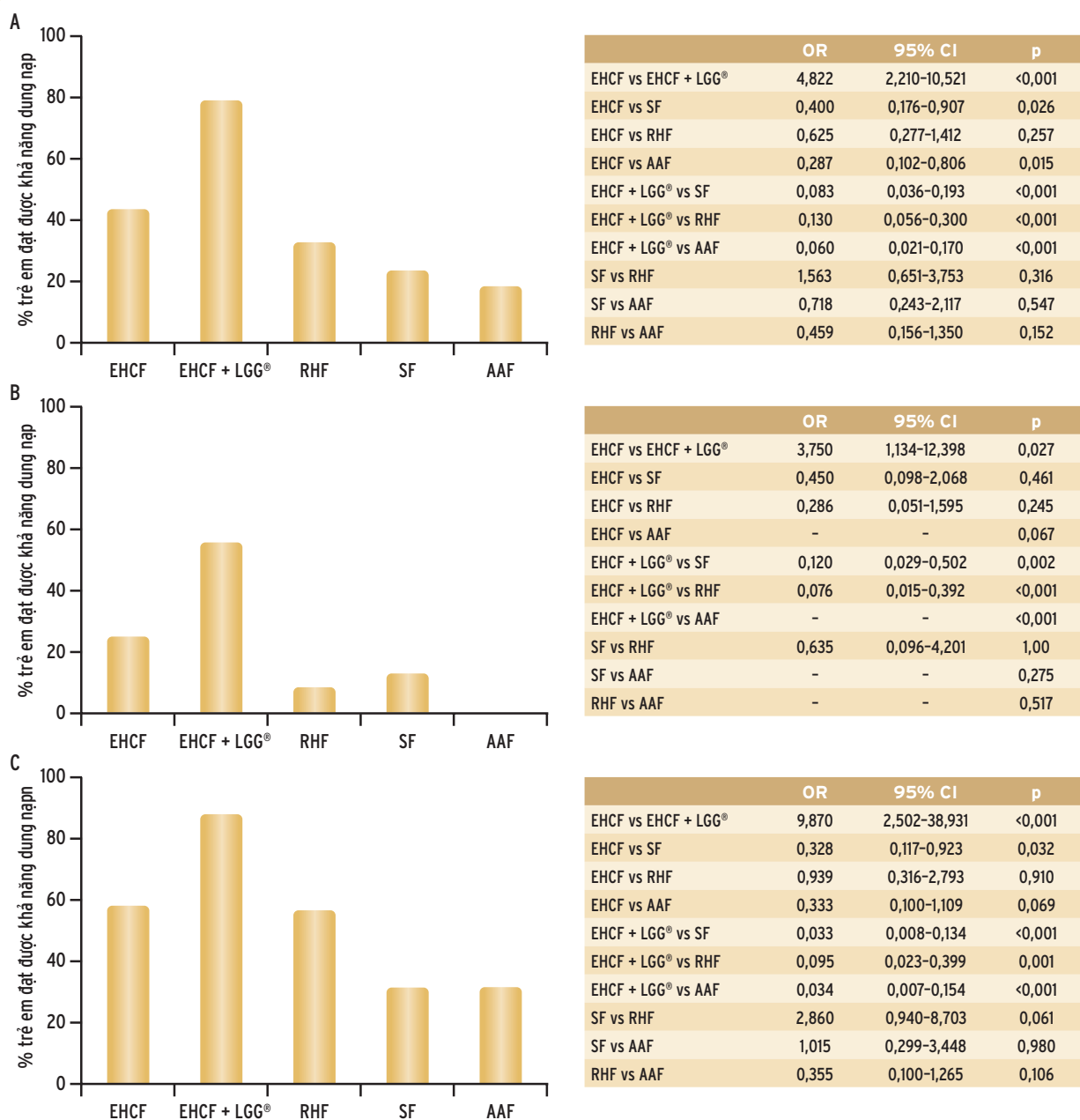
Hai trăm sáu mươi trẻ sơ sinh (từ 1 đến 12 tháng tuổi) bị dị ứng đạm sữa bò, được xác nhận bằng test thử thách thức ăn mù đôi, có đối chứng giả dược, được chia thành năm nhóm dựa trên loại sữa công thức sử dụng:

- (1) Sữa công thức casein thủy phân toàn phần (EHCF) (n=55)
- (2) EHCF bổ sung LGG® (n=71)
- (3) Sữa công thức thủy phân từ gạo (RHF) (n=46)
- (4) Sữa đạm đậu nành (SF) (n=55)
- (5) Sữa công thức gốc axit amin (AAF) (n=33)

Sau 12 tháng áp dụng chế độ ăn hạn chế với các loại sữa công thức này, đánh giá khả năng dung nạp được thực hiện bằng test thử thách thức ăn mù đôi, đối chứng giả dược. Trẻ có kết quả test âm tính có thể uống ít nhất một ly sữa bò đầy mỗi ngày mà không có các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến dị ứng đạm sữa bò trong suốt 6 tháng sau đó.

Tỷ lệ trẻ đạt được khả năng dung nạp nói chung cao hơn ở nhóm EHCF+LGG® (78,9%) so với nhóm EHCF (43,6%), RHF (32,6%), SF (23,6%) và AAF (18,2%) (**Hình 21A**). Trong tất cả các phân tích, tỷ số chênh về khả năng dung nạp ở nhóm EHCF+LGG® lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm khác. Ví dụ: tỷ số chênh ở nhóm EHCF+LGG® so với nhóm RHF là 0,130 (CI 95% 0,056-0,300; $p < 0,001$), cho thấy tỷ số chênh về khả năng dung nạp giảm 87% nếu sử dụng RHF thay vì sử dụng EHCF+LGG® (**Hình 21A**).

Tăng khả năng dung nạp ở nhóm EHCF+LGG® so với các nhóm khác trên cả hai loại dị ứng, qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE (**Hình 21B và 25C**). Kết quả của nghiên cứu này cũng nhất quán với các nghiên cứu khác, đó là khả năng dung nạp đạt được cao hơn ở trẻ dị ứng không qua trung gian IgE so với trẻ dị ứng qua trung gian IgE. Tỷ số chênh về khả năng dung nạp tính trên tất cả các nhóm cao hơn gấp 5 lần khi thêm LGG® vào EHCF, so với EHCF đơn thuần, cung cấp thêm bằng chứng về vai trò quan trọng của hệ vi khuẩn trong điều hòa khả năng dung nạp miễn dịch tương ứng) và khử methyl các gen sản xuất cytokine của tế bào Th1 (dẫn đến tăng tiết các cytokine tương ứng).

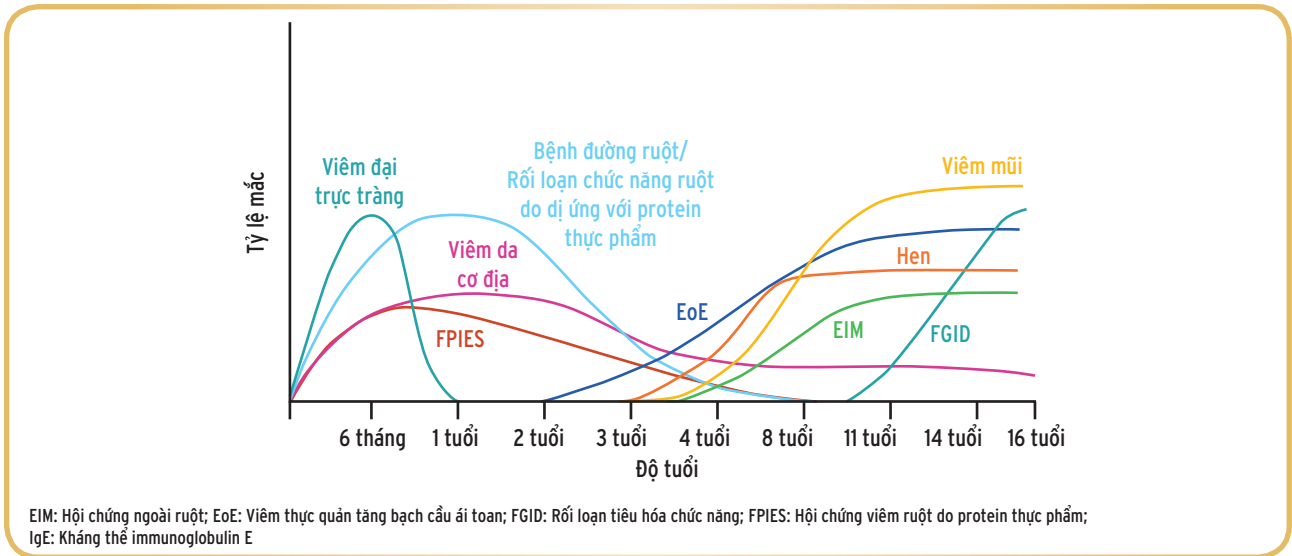


AAF: Sữa công thức gốc axit amin; CI: Khoảng tin cậy; CMA: Dị ứng đạm sữa bò; EHCF: Sữa công thức casein thủy phân toàn phần; IgE: Kháng thể immunoglobulin E; LGG[®]: *Lactobacillus rhamnosus* GG; OR: Tỷ số chênh; RHF: Sữa công thức thủy phân từ gạo; SF: Sữa đạm đậu nành

Hình 21. Khả năng dung nạp đạt được với các loại sữa công thức khác nhau sau 12 tháng ở trẻ dị ứng đạm sữa bò nói chung (A), hoặc trẻ dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE (B) và trẻ dị ứng đạm sữa bò không qua trung gian IgE (C) (tái bản theo Berni Canani 2013²²⁵, © (2013) với sự cho phép của Elsevier)

Lợi ích lâu dài của EHCF+LGG[®]: Giảm nguy cơ đối với các biểu hiện dị ứng trong tương lai và an toàn khi dùng lâu dài

Các bằng chứng về vai trò dự phòng của EHCF với các biểu hiện dị ứng trong tương lai đã được tích lũy trong vài thập kỷ.²³¹⁻²³⁵ Như được mô tả trong phần “Dị ứng đạm sữa bò ở trẻ em” của tài liệu này, dị ứng đạm sữa bò thường là biểu hiện đầu tiên của các bệnh lý dị ứng sẽ tuần tự xuất hiện ở các giai đoạn khác nhau trong suốt thời thơ ấu, được gọi là “Hành trình dị ứng”. Ban đầu khái niệm về Hành trình dị ứng tập trung vào loại dị ứng qua trung gian IgE, bắt đầu bằng sự nhạy cảm với các chất gây dị ứng trong thực phẩm (các triệu chứng trên đường tiêu hóa và viêm da cơ địa), sau đó chuyển sang nhạy cảm với các chất gây dị ứng trong không khí, với các biểu hiện ở đường hô hấp trên và dưới (hen phế quản và viêm mũi dị ứng) (xem **Hình 2A** ở phần trước).²²



Hình 22. Mô hình mới về Hành trình dị ứng không qua trung gian IgE (phỏng theo và theo sự cho phép của Meyer 2019¹⁷, © 2018 EAACI và John Wiley and Sons A/S. Công bố của John Wiley and Sons Ltd.)

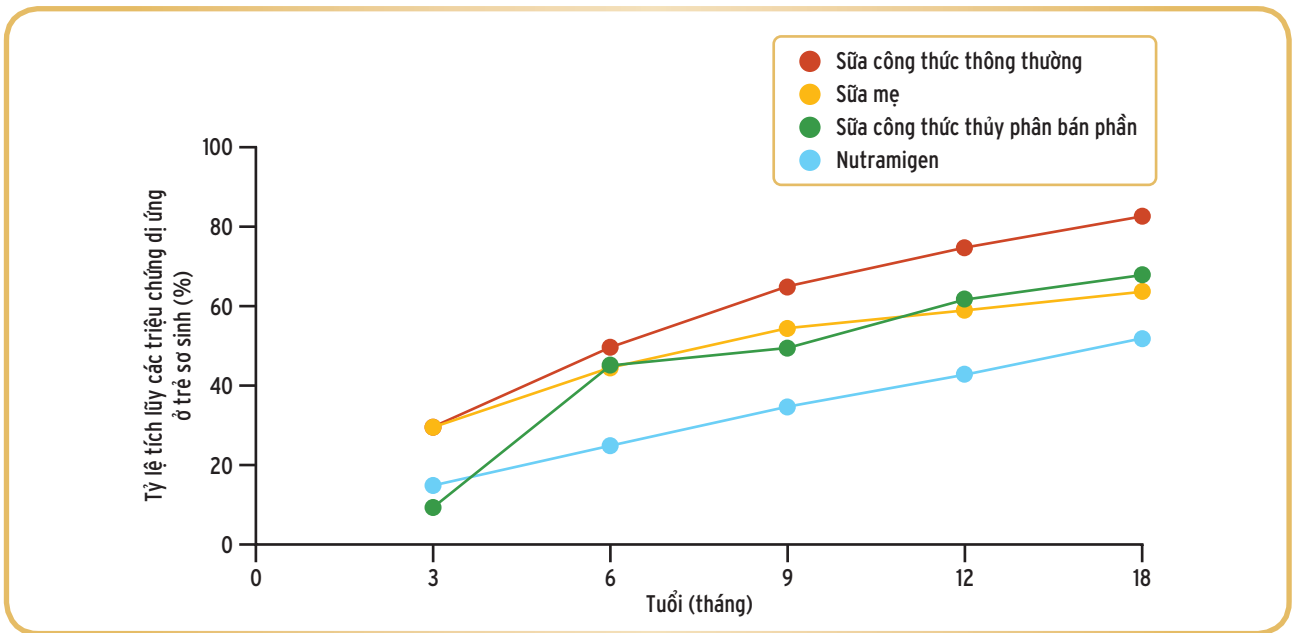
Tuy nhiên, sự hiểu biết về dị ứng loại không qua trung gian IgE đã tăng lên đáng kể và rõ ràng là có sự trùng lặp giữa dị ứng qua trung gian IgE và dị ứng không qua trung gian IgE. Một nghiên cứu hồi cứu về trẻ bị dị ứng thực phẩm cho thấy sự nhạy cảm đồng thời với IgE xuất hiện ở 29,9% số trẻ tham gia thử nghiệm (mặc dù không được xác nhận bằng test thử thách thức ăn). Sự trùng lặp này được thể hiện rõ trong mô hình phát triển của Hành trình dị ứng do Meyer và cộng sự đề xuất (2019).¹⁷ Mô hình mới nhấn mạnh sự xuất hiện đồng thời các triệu chứng trên đường tiêu hóa và viêm da cơ địa ở giai đoạn sớm, và mối liên quan giữa dị ứng không qua trung gian IgE lúc còn nhỏ và sự xuất hiện của rối loạn tiêu hóa chức năng và hội chứng ngoài ruột về sau (**Hình 22**).¹⁷ Báo cáo về hội chứng ngoài ruột còn tương đối mới, trong một nghiên cứu được thực hiện bởi Dominguez-Ortega và cộng sự (2014), 84,4% trẻ dị ứng đường tiêu hóa do thức ăn được báo cáo có các hội chứng ngoài ruột, bao gồm các triệu chứng như mệt mỏi, loét miệng, đau khớp/tăng vận động, đổ mồ hôi ban đêm, ngủ kém, đau đầu và đại tiện (đi tiểu không tự chủ).²⁴ Phần tiếp theo sẽ mô tả một số nghiên cứu chính khảo sát tác động của EHCF đối với sự xuất hiện của các biểu hiện dị ứng trong suốt thời thơ ấu.

Trẻ 18 tháng tuổi. Bằng chứng đầu tiên cho thấy EHCF có thể làm giảm sự phát triển của các triệu chứng dị ứng trong tương lai được cung cấp bởi một nghiên cứu ngẫu nhiên do Oldaeus và cộng sự thực hiện vào năm 1997.²³⁶ Tác dụng ngăn ngừa dị ứng của EHCF (chứa bổ sung LGG®) hoặc sữa công thức thủy phân một phần (có tỷ lệ whey:casein 60:40, và sử dụng lactose là nguồn carbohydrate chính) được so sánh với sữa công thức trên 155 trẻ có tiền sử gia đình dị ứng. Trẻ sơ sinh được cho ăn ngẫu nhiên một trong các loại sữa công thức trên khi trẻ bắt đầu ăn dặm hoặc khi chuyển sang sữa công thức cho đến khi được 9 tháng tuổi. Trẻ sơ sinh được bú mẹ trên 9 tháng không tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên mà tiếp tục được theo dõi và đánh giá.

Các triệu chứng lâm sàng được ghi lại khi tái khám ở các thời điểm 3, 6, 9, 12 và 18 tháng. Trẻ được phân loại là mắc bệnh dị ứng nếu có ít nhất một chẩn đoán rõ ràng về hen phế quản, viêm da cơ địa, viêm giác mạc dị ứng, hoặc dị ứng đường tiêu hóa. Vào tháng thứ 9, lúc cuối của giai đoạn can thiệp chế độ ăn, nhóm EHCF ít xuất hiện các triệu chứng dị ứng hơn (34%) so với nhóm sữa công thức thông thường (65%), hoặc nhóm sữa công thức thủy phân một phần (58%). Tỷ lệ tích lũy dị ứng lúc 18 tháng là 51% ở nhóm EHCF, 84% ở nhóm sữa công thức thông thường và 64% ở nhóm sữa công thức thủy phân một phần. Bệnh chàm cơ địa là triệu chứng dị ứng phổ biến nhất.

Hình 23 cho thấy tỷ lệ tích lũy của các triệu chứng dị ứng trong suốt quá trình nghiên cứu. Tỷ lệ mắc thấp hơn đáng kể ở nhóm EHCF so với nhóm sữa công thức thông thường lúc trẻ được 6, 9, 12 và 18 tháng tuổi và thấp hơn đáng kể so với nhóm sữa công thức thủy phân một phần lúc trẻ được 6 và 9 tháng tuổi.

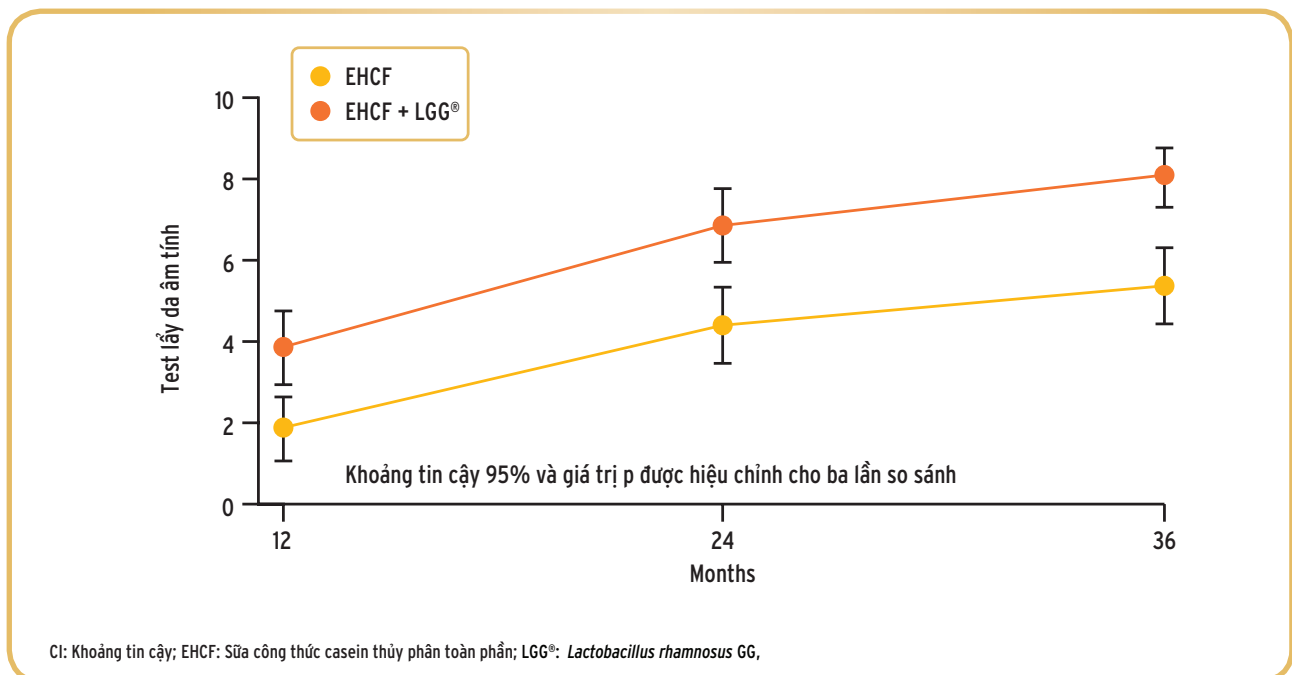
Trẻ 3 tuổi. Berni Canani và cộng sự (2017)¹³⁶ sau đó đã tiến hành một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên kéo dài 3 năm để kiểm tra xem EHCF+LGG® có thể làm giảm sự xuất hiện của các biểu hiện dị ứng khác ở trẻ bị



Hình 23. Tỷ lệ tích lũy các triệu chứng dị ứng ở trẻ có tiền sử gia đình bị dị ứng, trẻ được cho ăn EHCf (không có LGG®), hoặc các loại sữa công thức khác, hoặc được bú sữa mẹ (phỏng theo Oldaeus 1997²³⁶, © (1997) với sự cho phép của BMJ Publishing Group Ltd)

dị ứng đạm sữa bò hay không. Trẻ (từ 1 đến 12 tháng tuổi) bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE được xác nhận bằng test thử thách thức ăn được phân ngẫu nhiên vào nhóm EHCf+LGG® hoặc nhóm EHCf đơn thuần. Tiêu chí chính là sự xuất hiện của bất kỳ biểu hiện dị ứng nào (chàm, mề đay, hen phế quản hoặc viêm giác mạc) trong suốt 3 năm nghiên cứu.

220 trẻ có độ tuổi trung bình 5 tháng (khoảng biến thiên tứ phân vị, 3-8 tháng) được chọn ngẫu nhiên. Kết quả chứng minh trên nhóm dân số có nguy cơ cao mắc các bệnh dị ứng khác do có bệnh lý nền là dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE, việc bổ sung LGG® đã tăng cường tác dụng bảo vệ của EHCf chống lại sự phát triển của bệnh dị ứng (**Hình 24**). Tần suất của bất kỳ biểu hiện dị ứng nào trong quá trình nghiên cứu đã giảm một nửa khi LGG® được thêm vào công thức (46,3% ở nhóm EHCf và 23,5% ở nhóm EHCf+LGG®; **Hình 24**).



Hình 24. EHCf+LGG® làm giảm sự phát triển của các biểu hiện dị ứng ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò sau 3 năm sử dụng (tái bản theo Berni Canani 2017¹³⁶, © (2017) với sự cho phép của Elsevier)

Chênh lệch nguy cơ tuyệt đối về xuất hiện ít nhất một biểu hiện dị ứng trong 36 tháng ở nhóm EHCF+LGG® và nhóm EHCF là -0,23 (CI 95% -0,36 đến -0,10; $p < 0,001$).

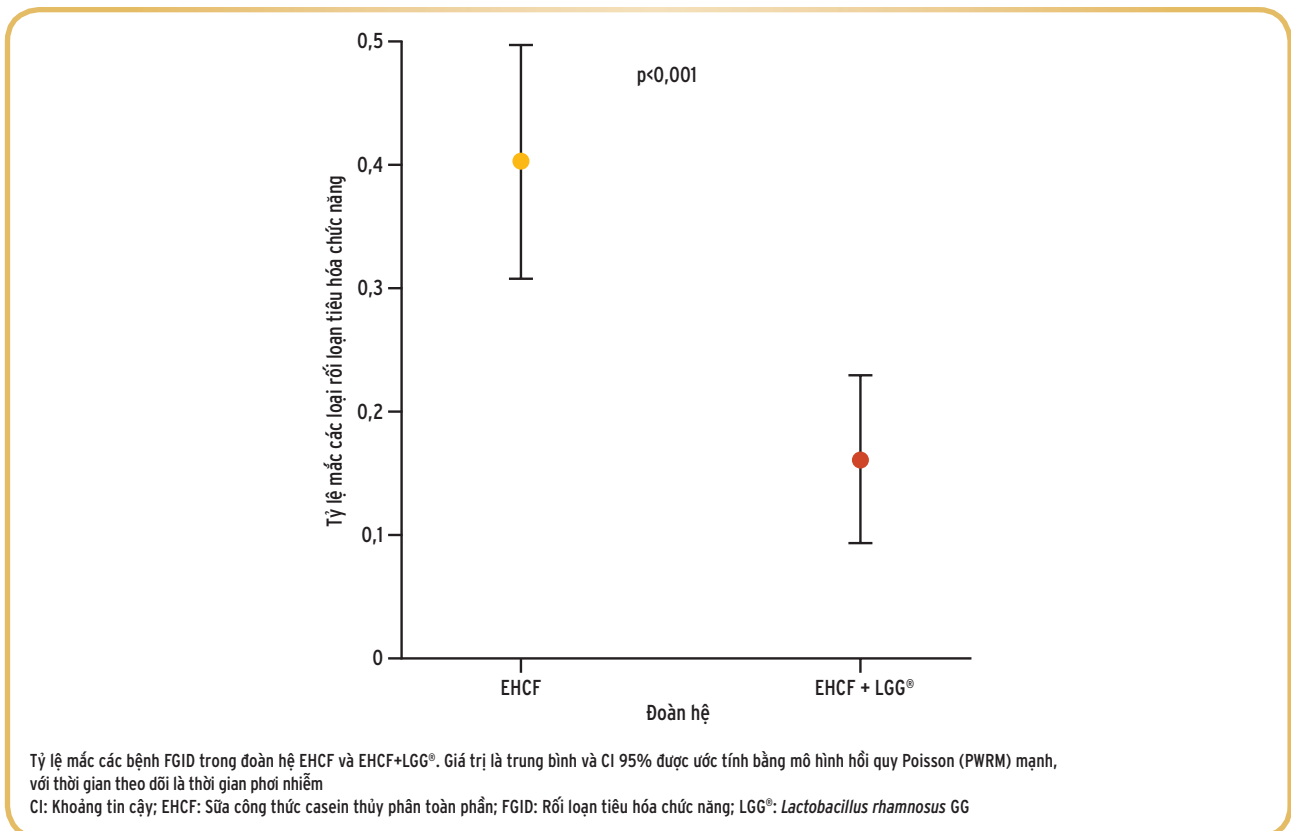
Trẻ từ 4-6 tuổi. Để xác định xem EHCF+LGG® có thể bảo vệ trẻ khỏi rối loạn tiêu hóa chức năng trong tương lai hay không, Nocerino và cộng sự (2019)⁸⁰ đã thực hiện một nghiên cứu đoàn hệ trên một nhóm trẻ (từ 4 đến 6 tuổi) có đặc điểm sau:

- Chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò được xác nhận bằng test thử thách thức ăn khi dưới 1 tuổi
- Có các triệu chứng trên đường tiêu hóa tại thời điểm chẩn đoán
- Đã được điều trị bằng EHCF hoặc EHCF+LGG®
- Dung nạp được sữa bò ít nhất 12 tháng trước khi nghiên cứu

Đoàn hệ gồm 330 trẻ; 110 trẻ nhóm EHCF, 110 trẻ nhóm EHCF+LGG® và 110 trẻ nhóm chứng khỏe mạnh. Tiêu chí chính là tỷ lệ mắc bất kỳ loại rối loạn tiêu hóa chức năng nào, được xác định bởi tiêu chí chẩn đoán Rome III.

Các đặc điểm lúc ban đầu là giống nhau giữa ba nhóm nghiên cứu, ngoại trừ độ tuổi đạt được khả năng dung nạp miễn dịch, giảm đáng kể ở nhóm EHCF+LGG® so với nhóm EHCF (IQR 24 tháng [15-34] so với 32 tháng [18-38]; $p < 0,05$). Tỷ lệ tuyệt đối của các loại rối loạn tiêu hóa chức năng là 0,40 (CI 95% 0,31-0,50) ở nhóm EHCF và 0,16 (CI 95% 0,09-0,23) ở nhóm EHCF+LGG®, tương ứng với chênh lệch nguy cơ tương đối là -60% (CI 95% -79% đến -40%) ở nhóm EHCF+LGG® so với nhóm EHCF ($p < 0,001$) (**Hình 25**).

Tỷ lệ mắc của bất kỳ loại rối loạn tiêu hóa chức năng nào đều thấp hơn ở nhóm EHCF+LGG® (**Bảng 10**). Tỷ lệ rối loạn tiêu hóa chức năng ở nhóm chứng khỏe mạnh thấp hơn ở nhóm EHCF và tương tự với nhóm EHCF+LGG®. Đặc biệt, tỷ lệ khó tiêu chức năng và táo bón chức năng có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các



Hình 25. EHCF bổ sung LGG® bảo vệ trẻ khỏi các loại rối loạn tiêu hóa chức năng về sau (tái bản theo Nocerino 2019⁸⁰, © (2019) với sự cho phép của Elsevier)

Bảng 10. Tỷ lệ mắc của tất cả các loại rối loạn tiêu hóa chức năng đều thấp hơn ở nhóm EHCF+LGG® so với nhóm EHCF (phỏng theo Nocerino 2019⁸⁰)

	EHCF (n=110)	EHCF + LGG® (n=110)	Nhóm chứng khỏe mạnh (n=110)	IRR	Giá trị p
Có ít nhất 1 loại rối loạn tiêu hóa chức năng, n (%)	44 (40,0)	18 (16,4)	23 (20,9)	-	
Nôn theo chu kỳ, n (%)	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,8)	0,49 (CI chính xác 95%: 0,01-9,48)	0,99
Tiêu chảy chức năng, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Khó tiêu chức năng, (%)	14 (12,7)	4 (3,6)	4 (3,6)	0,28 (CI chính xác 95%: 0,07-0,90)	0,03
Hội chứng Ruminaton, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Hội chứng ruột kích thích, n (%)	6 (5,5)	5 (4,5)	3 (2,7)	0,82 (CI chính xác 95%: 0,20-3,24)	0,98
Táo bón, n (%)	18 (16,4)	7 (6,4)	11 (10,0)	0,38 (CI chính xác 95%: 0,14-0,96)	0,04
Đau bụng, n (%)	18 (16,4)	8 (7,3)	6 (6,5)	0,44 (CI chính xác 95%: 0,17-1,06)	0,07
Đau bụng kiểu migraine, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Chứng nuốt không khí, n (%)	8 (7,3)	7 (6,4)	6 (6,5)	0,86 (CI chính xác 95%: 0,27-2,73)	0,98
Đi tiêu không tự chủ, n (%)	1 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,8)	0,49 (CI chính xác 95%: 0,01-9,48)	0,99

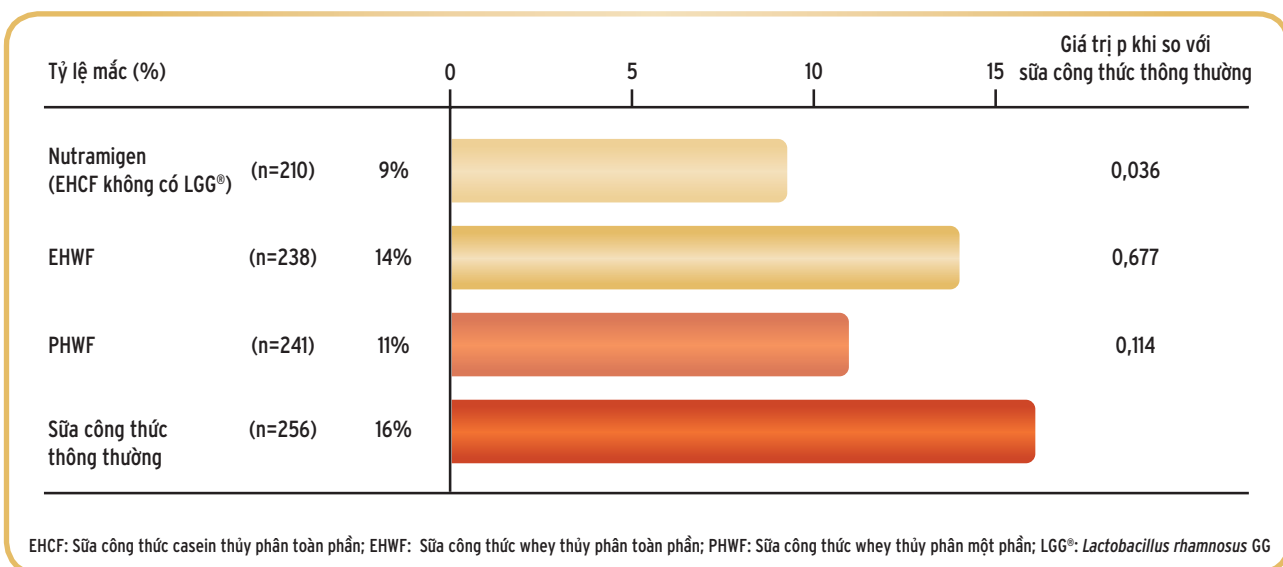
Các giá trị được thể hiện là giá trị IRR (tỷ lệ mắc ở nhóm EHCF+LGG® chia cho tỷ lệ mắc ở nhóm EHCF) và khoảng tin cậy 95% được sử dụng để dự đoán cho mô hình hồi quy Poisson - PWRM, với thời gian theo dõi là thời gian phơi nhiễm

CI: Khoảng tin cậy; EHCF: Sữa công thức casein thủy phân toàn phần; FGID: Rối loạn tiêu hóa chức năng; LGG®: *Lactobacillus rhamnosus* GG; IRR: Tỷ số tỷ suất

nhóm, đây là các dạng rối loạn tiêu hóa chức năng phổ biến nhất được quan sát thấy ở trẻ bị dị ứng đạm sữa bò (xem tỷ lệ mắc bệnh, **Bảng 10**).

Do đó, kết quả nghiên cứu xác nhận trẻ có tiền sử dị ứng đạm sữa bò có nguy cơ tăng rối loạn tiêu hóa chức năng và đề xuất việc sử dụng EHCF+LGG® có thể có hiệu quả trong việc ngăn ngừa sự xuất hiện rối loạn tiêu hóa chức năng về sau. Khả năng xuất hiện các vấn đề về tiêu hóa đã giảm 60% lúc trẻ được 4 - 6 tuổi khi bổ sung LGG® vào EHCF. Các nghiên cứu sâu hơn với thời gian theo dõi lâu hơn sẽ xác nhận xem liệu hiệu ứng này có tồn tại lâu dài hay không.

Trẻ trên 15 tuổi. Khả năng bảo vệ của EHCF chống lại các biểu hiện dị ứng trong tương lai cũng được ủng hộ bởi kết quả của nghiên cứu Can thiệp dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh của Đức (GINI). Chính phủ Đức đã tài trợ cho nghiên cứu độc lập đa trung tâm này để trả lời câu hỏi liệu can thiệp sớm bằng sữa công thức thủy phân có thể ngăn ngừa sự khởi phát dị ứng trong cuộc sống sau này hay không.²³⁷



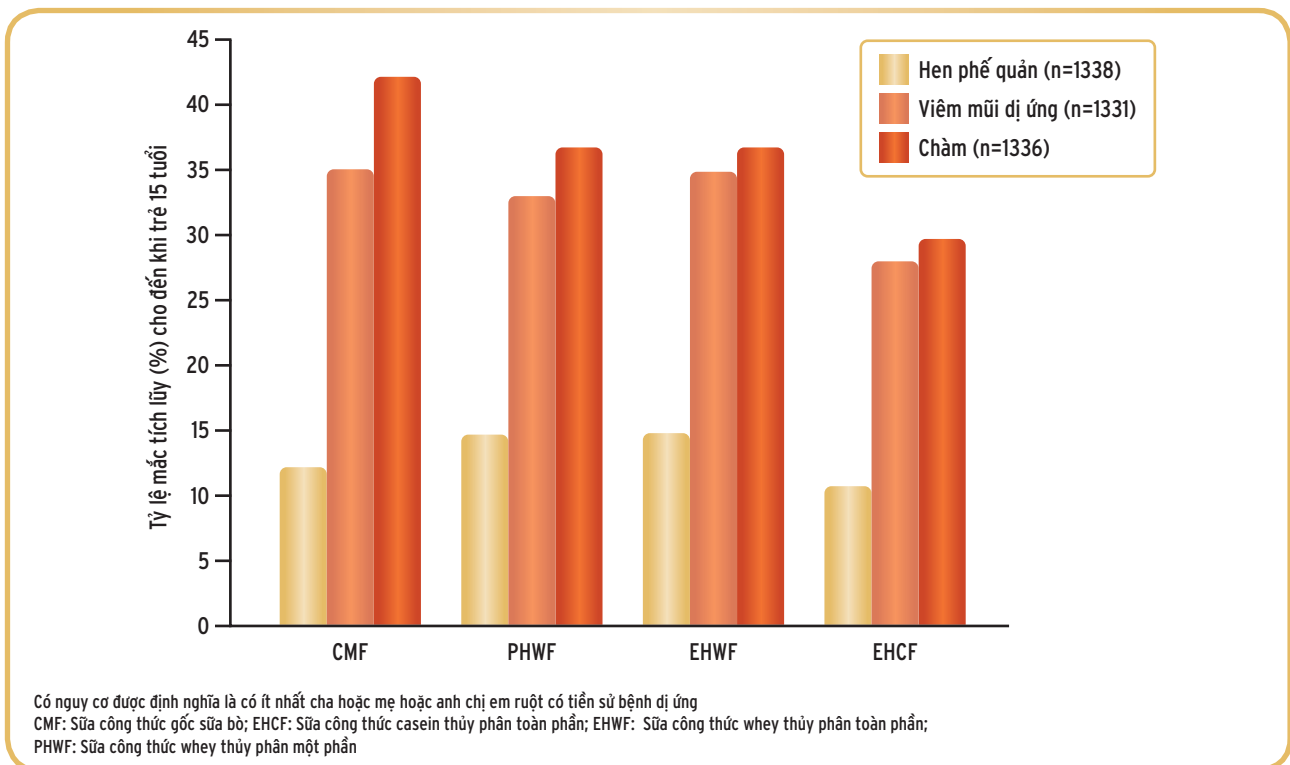
Hình 26. Trẻ sơ sinh có nguy cơ cao được nuôi ăn bằng EHCF giúp giảm một nửa nguy cơ bệnh lý dị ứng so với sữa công thức thông thường trong năm đầu đời (Von Berg 2003²³⁷)

GINI là một nghiên cứu theo chiều dọc về tác động lâu dài của các biện pháp can thiệp chế độ ăn với sự xuất hiện bệnh lý dị ứng ở 2252 trẻ em có tiền sử gia đình dị ứng.^{87,237-239} Nghiên cứu tuyển chọn những trẻ có nguy cơ cao bị dị ứng từ năm 1995 đến 1998. Trẻ sơ sinh được cho bú ngẫu nhiên sau khi sinh với ba loại sữa công thức thủy phân (PHWF, EHWF và EHCF) hoặc sữa công thức gốc sữa bò thông thường và được theo dõi năm 15 tuổi.²³⁹ Thiết kế nghiên cứu, chi tiết về tuyển chọn, phân nhóm ngẫu nhiên, ẩn thông tin loại sữa và phân bổ các loại sữa công thức, định nghĩa tiêu chí nghiên cứu và các kết quả nghiên cứu ghi nhận khi trẻ được 1, 3, 6, 10 và 15 tuổi đã được công bố.^{87,237-241}

Giá trị của các kết quả nghiên cứu bị hạn chế vì các thành phần trong sữa công thức đã thay đổi so với 20 năm về trước. Ví dụ, công thức EHCF năm 1998 không chứa probiotic, LGG®, mà các thành phần này giúp tạo ra một loạt các tác dụng sinh học và các lợi ích lâm sàng bảo vệ trẻ khỏi dị ứng so với EHCF không có LGG®. Tuy nhiên, một kết luận rõ ràng có thể được rút ra từ các kết quả nghiên cứu, là các loại sữa công thức thủy phân có tác dụng khác nhau và các loại sữa công thức thủy phân là không giống nhau.

Tỷ lệ mắc các bệnh lý dị ứng, được định nghĩa là viêm da cơ địa, triệu chứng đường tiêu hóa của dị ứng thực phẩm, mề đay dị ứng hoặc kết hợp của các bệnh lý này và tỷ lệ viêm da cơ địa khi phân tích riêng đã giảm đáng kể khi trẻ được 12 tháng tuổi ở nhóm EHCF. EHCF là sữa công thức duy nhất tạo ra tác dụng bảo vệ khác biệt đối với tỷ lệ mắc các bệnh lý dị ứng trong 12 tháng sau sinh (**Hình 26**).²³⁷

Tiếp tục theo dõi các nhóm trẻ của nghiên cứu GINI trong 3 năm cho thấy tác dụng bảo vệ liên tục khi phân tích tỷ lệ mắc viêm da cơ địa ở trẻ có nguy cơ cao được nuôi bằng EHCF (tỷ số chênh 0,53; CI 95% 0,32-0,88) hoặc PHWF (tỷ số chênh 0,60; CI 95% 0,37-0,97),⁸⁷ trong khi EHWF không cho thấy bất kỳ sự bảo vệ nào. EHCF cũng cho thấy một xu hướng tích cực trong việc giảm hen phế quản ở trẻ có tiền sử gia đình bị dị ứng.⁸⁷ Theo dõi sau 6 năm và 10 năm đã chứng minh tác dụng phòng ngừa sớm với viêm da cơ địa vẫn được duy trì, nhưng không có tác dụng phòng ngừa đối với hen phế quản, viêm mũi dị ứng hoặc nhạy cảm với các chất gây dị ứng thông thường trong thực phẩm hoặc các chất gây dị ứng không khí ở trẻ có nguy cơ dưới 10 tuổi.^{238,241,242} Tuy nhiên, điều này có thể là do hen phế quản và viêm mũi dị ứng thường xảy ra ở giai đoạn sau, khi trẻ đã lớn hơn. Thật vậy, tiếp tục theo dõi các nhóm trẻ trong nghiên cứu GINI trong 15 năm lần đầu tiên đã cung cấp bằng chứng về hiệu quả lợi ích của sữa công thức thủy phân trong việc ngăn ngừa sự phát triển bệnh lý dị ứng đường hô hấp.²³⁹ EHCF là sữa



Hình 27. Tác động của các loại sữa công thức khác nhau ở trẻ có nguy cơ trong 4 tháng đầu đời đối với tỷ lệ mắc tích lũy của hen phế quản, viêm mũi dị ứng và chàm cho đến năm 15 tuổi (phòng theo Von berg 2016²³⁹)

công thức duy nhất làm giảm tỷ lệ trẻ bị hen phế quản so với sữa công thức gốc sữa bò (ở trẻ từ 11 đến 15 tuổi). Sự khác biệt giữa các loại sữa công thức được thể hiện rõ ràng trong đường cong biểu diễn tỷ lệ mắc hen tích lũy. Hơn nữa, EHCF là biện pháp can thiệp duy nhất làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc chàm đối với trẻ từ 11 đến 15 tuổi, mặc dù các loại sữa công thức khác vẫn duy trì tác dụng phòng ngừa sớm, không có tác dụng hồi ứng. (Hình 27) .

Tác động đến các hướng dẫn điều trị. Viện Nhi khoa Hoa Kỳ (AAP) đã kết luận trong hướng dẫn điều trị năm 2008 rằng một số loại sữa công thức ít gây dị ứng có tác dụng bảo vệ trẻ khỏi viêm da cơ địa, kết luận này có lẽ đang hướng vào EHCF.²⁴³ Tuy nhiên, vào năm 2019, AAP đã thay đổi các khuyến cáo của họ,¹¹² phần lớn dựa trên kết quả theo dõi sau 10 năm của nghiên cứu GINI và phân tích tổng hợp của Boyle và cộng sự năm 2016, trong đó đề xuất các bằng chứng không đủ chất lượng để có thể đưa ra khuyến cáo về phòng chống dị ứng.²⁴⁴ Mặc dù vậy, các hướng dẫn điều trị của AAP 2019 vẫn thừa nhận hiệu quả phòng ngừa của EHCF với viêm da cơ địa, họ cho rằng các kết quả nghiên cứu của GINI bị giảm giá trị do tỷ lệ rút lui khỏi nghiên cứu lên đến 37% sau 10 năm.²⁴¹ Tương tự, một báo cáo tổng quan Cochrane vào năm 2018 cho thấy các bằng chứng là không đủ để khuyến cáo sử dụng sữa công thức thủy phân để ngăn ngừa bệnh dị ứng ở trẻ không được bú mẹ hoàn toàn.²⁴⁵

Trong khi thừa nhận sự mâu thuẫn giữa các kết luận nghiên cứu, các hướng dẫn điều trị và các tài liệu đồng thuận khác vẫn khuyến cáo cân nhắc EHF và PHF là các chiến lược điều trị để phòng ngừa dị ứng đạm sữa bò ở trẻ sơ sinh có nguy cơ cao (nếu không thể cho trẻ bú sữa mẹ).^{21,187,246,247} Một số hướng dẫn điều trị hướng đến các vấn đề thực tế như chi phí cho sữa công thức thủy phân ở trẻ sơ sinh có nguy cơ có thể rất cao.

Kinh tế - y tế: EHCF là chiến lược điều trị đầu tay cho trẻ bị dị ứng đạm sữa bò do có hiệu quả hơn về mặt chi phí

Tính kinh tế trong y tế là rất quan trọng để đạt được lợi ích tối đa từ các nguồn lực sẵn có.²⁴⁸ Các phân tích hiệu quả - chi phí đo lường và so sánh các loại chi phí (như chi phí điều trị và chi phí sử dụng các nguồn lực y tế) và lợi ích (đạt được các tiêu chí điều trị một cách hiệu quả) của các phương pháp điều trị khác nhau để đạt được một kết quả điều trị cụ thể. Tính hiệu quả - chi phí của EHCF+LGG® khi được sử dụng để điều trị đầu tay cho trẻ bị dị ứng đạm sữa bò đã được đánh giá trong một số nghiên cứu mô hình kinh tế trên khắp châu Âu và châu Mỹ (tóm tắt trong **Bảng 11**).²⁴⁹⁻²⁵⁵ Dữ liệu được sử dụng để ước tính kết quả điều trị từ các nguồn thực tế (cơ sở dữ liệu quốc gia) hoặc các nghiên cứu lâm sàng, và chi phí ước tính phụ thuộc vào chi phí địa phương cho các loại sữa công thức và chi phí chăm sóc y tế cụ thể của từng quốc gia để kiểm soát dị ứng đạm sữa bò. EHCF+LGG® luôn được chứng minh là có hiệu quả về chi phí so với các phương pháp điều trị khác.

Phân tích hồi cứu dữ liệu 'thực tế' (cơ sở dữ liệu THIN) so sánh EHCF+LGG® với EHWF. Guest và cộng sự (2019)²⁵⁸ đã phân tích hồi cứu hồ sơ bệnh án của 940 trẻ sơ sinh (dưới 1 tuổi tại thời điểm bắt đầu dùng sữa công thức đầu tiên sau khi được chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò) từ cơ sở dữ liệu của THIN (The Health Improvement Network) ở Anh (cơ sở dữ liệu của hơn 11 triệu bệnh nhân được ẩn danh tại các tuyến cơ sở, đại diện cho dân số của Anh). So sánh hiệu quả của EHCF+LGG® (Nutramigen LGG®) và EHWF (Aptamil Pepti) trong việc kiểm soát dị ứng đạm sữa bò và ngăn ngừa các biểu hiện dị ứng đã được đánh giá. Các kết quả nghiên cứu chính bao gồm:

- Trẻ nhóm EHWF có nguy cơ tương đối xuất hiện các triệu chứng cao hơn khi được 24 tháng so với trẻ nhóm Nutramigen LGG®:
 - Chàm: Tỷ số chênh 3,438 (CI 95% 1,975-5,985); p<0,001
 - Triệu chứng trên đường tiêu hóa: Tỷ số chênh 2,275 (CI 95% 1,007-5,137); p<0,05
 - Hen phế quản: Tỷ số chênh 2,651 (CI 95% 1,242-5,660); p<0,02
- Trẻ nhóm Nutramigen LGG® có nguy cơ tương đối không xuất hiện triệu chứng cao hơn khi được 24 tháng so với trẻ nhóm EHWF: Tỷ số chênh 2,988 (CI 95% 1,880-4,748); p < 0,02

Bảng 11. Tóm tắt các nghiên cứu đánh giá hiệu quả - chi phí tương đối của các loại sữa công thức ít gây dị ứng khác nhau, là chiến lược đầu tay trong điều trị tình trạng dị ứng đạm sữa bò

Tác giả, năm	Quốc gia	Nguồn dữ liệu mô hình tiết kiệm đối với các kết quả sức khỏe	Loại sữa dùng trong nghiên cứu	Tiêu chí nghiên cứu	Kết luận
Taylor 2012 ²⁶	Vương quốc Anh	Cơ sở dữ liệu THIN (The Health Improvement Network) của Anh: dựa trên hồ sơ bệnh án của trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò, tiến hành bắt cặp 145 trẻ được điều trị với AAF với 150 trẻ được điều trị với EHF	EHC [®] so với AAF	Quản lý bệnh nhân trong hơn 12 tháng sau lần khám dị ứng đạm sữa bò đầu tiên (thời gian điều trị, số lần thăm khám và thời gian cần để giải quyết triệu chứng)	Điều trị đầu tay bằng EHC [®] cho hiệu quả - chi phí tốt hơn so với điều trị bằng AAF
Mertens 2012 ²⁵	Đức	Nghiên cứu theo chiều dọc GINI về trẻ em có nguy cơ dị truyền viêm da cơ địa: theo dõi trong 6 năm ²³⁹	EHC [®] so với EHWF hoặc PHWF	Khả năng mắc viêm da cơ địa ở trẻ sơ sinh có nguy cơ được nuôi bằng sữa công thức ít gây dị ứng trong 4 tháng đầu đời	Phụ huynh của trẻ phải trả hơn 60% tổng chi phí. EHC [®] là chiến lược điều trị hiệu quả nhất về mặt chi phí từ góc độ xã hội (đã tính các chi phí như mất ngày công làm việc, chi phí trong gia đình, thuốc bổ sung, v.v.)
Ovicinikova, 2015 ²⁴	Hoa Kỳ	Cơ sở dữ liệu về thanh toán y tế tại Hoa Kỳ: dựa trên hồ sơ bệnh án của trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò, tiến hành bắt cặp 136 trẻ nhóm EHC [®] 59 trẻ nhóm Nutramigen LGG [®] và 217 trẻ nhóm AAF	Nutramigen LGG [®] so với EHC [®] hoặc AAF	Kiểm soát thành công dị ứng đạm sữa bò (ngưng sữa công thức và thuốc điều trị các triệu chứng dị ứng đạm sữa bò) trong vòng 12 tháng	Điều trị đầu tay bằng Nutramigen LGG [®] là một chiến lược tiết kiệm chi phí hơn so với điều trị đầu tay bằng EHC [®] hoặc AAF
Guest 2015 ²⁹	Ý	Berni Canani 2013:226 Thử nghiệm tiến cứu, không ngẫu nhiên trên 260 trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò được cho ăn các loại sữa công thức khác nhau và theo dõi trong 12 tháng	Nutramigen LGG [®] so với EHC [®] , SF, HRF hoặc AAF	Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE đạt được khả năng dung nạp sau 18 tháng	Điều trị đầu tay với Nutramigen LGG [®] là chiến lược hiệu quả về chi phí nhất cho trẻ sơ sinh mới được chẩn đoán mắc dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE
Guest 2015 ³⁰	Tây Ban Nha	Berni Canani 2013:226 Thử nghiệm tiến cứu, không ngẫu nhiên trên 260 trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò được cho ăn các loại sữa công thức khác nhau và theo dõi trong 12 tháng	Nutramigen LGG [®] so với EHC [®] hoặc AAF	Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE đạt được khả năng dung nạp sau 18 tháng	Điều trị đầu tay với Nutramigen LGG [®] thay vì EHC [®] đơn thuần hoặc AAF, là chiến lược hiệu quả về mặt chi phí như một chiến lược hàng đầu cho trẻ sơ sinh mới được chẩn đoán mắc dị ứng đạm sữa bò
Guest 2016 ²⁷	Brazil	Berni Canani 2013:226 Thử nghiệm tiến cứu, không ngẫu nhiên trên 260 trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò được cho ăn các loại sữa công thức khác nhau và theo dõi trong 12 tháng	Đầu tay dùng sữa Nutramigen LGG [®] , chuyển sang AAF nếu trẻ vẫn xuất hiện triệu chứng dị ứng Đầu tay dùng sữa AAF, chuyển sang EHC [®] sau 4 tuần, chuyển ngược lại AAF nếu trẻ xuất hiện triệu chứng dị ứng Đầu tay dùng sữa AAF	Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE đạt được khả năng dung nạp sau 18 tháng	Điều trị đầu tay với Nutramigen LGG [®] thay vì AAF, là chiến lược điều trị hiệu quả về mặt chi phí cho trẻ sơ sinh mới được chẩn đoán mắc dị ứng đạm sữa bò
Guest 2016 ²⁸	Ba lan	Berni Canani 2013:226 Thử nghiệm tiến cứu, không ngẫu nhiên trên 260 trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò được cho ăn các loại sữa công thức khác nhau và theo dõi trong 12 tháng	Nutramigen LGG [®] so với EHC [®] hoặc AAF	Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE đạt được khả năng dung nạp sau 18 tháng	Điều trị đầu tay với trẻ sơ sinh mới được chẩn đoán bằng Nutramigen LGG [®] , thay vì EHC [®] hoặc AAF, giúp sử dụng hiệu quả chi phí các nguồn lực của Quý Y tế Quốc gia Ba Lan. Nutramigen LGG [®] có được phụ huynh của trẻ xem là hiệu quả về chi phí hay không phụ thuộc vào việc họ có sẵn sàng trả thêm chi phí để đẩy nhanh khả năng dung nạp sữa bò
Guest 2018 ²²	Hoa Kỳ	Berni Canani 2013:226 Thử nghiệm tiến cứu, không ngẫu nhiên trên 260 trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò được cho ăn các loại sữa công thức khác nhau và theo dõi trong 12 tháng	Nutramigen LGG [®] so với EHC [®] hoặc AAF	Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE đạt được khả năng dung nạp sau 18 tháng	Điều trị đầu tay với trẻ sơ sinh mới được chẩn đoán bằng Nutramigen LGG [®] là một chiến lược hiệu quả hơn về chi phí cho cả bên thứ ba (công ty bảo hiểm) và phụ huynh so với điều trị bằng EHC [®] đơn thuần hoặc AAF
Guest 2019 ²³	Vương quốc Anh	Berni Canani 2017:139 Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 220 trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE được cho ăn các loại sữa công thức khác nhau và theo dõi trong 36 tháng	Nutramigen LGG [®] so với EHC [®] đối với dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE	Trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE không có triệu chứng (tức là không bị mề đay, chàm, hen phế quản hoặc viêm mũi) và phát triển khả năng dung nạp sau 5 tuổi	Điều trị đầu tay với trẻ sơ sinh mới được chẩn đoán mắc dị ứng đạm sữa bò qua trung gian IgE với Nutramigen LGG [®] thay vì EHC [®] đơn thuần mang lại một chế độ ăn hiệu quả về chi phí đó: <ul style="list-style-type: none"> Cải thiện kết quả điều trị Giảm sử dụng các nguồn lực y tế Giảm chi phí quản lý bệnh nhân của hệ thống y tế

AAF: Sữa công thức gốc axit amin; AD: Viêm da cơ địa; CMA: Dị ứng đạm sữa bò; EHC[®]: Sữa công thức thủy phân toàn phần; EHWF: Sữa công thức thủy phân toàn phần; HRF: Sữa công thức gốc đậu nành; LGG[®]: Lactobacillus rhamnosus GG; PHWF: Sữa công thức thủy phân một phần; SF: Sữa công thức gốc đậu nành

- Vào thời điểm 24 tháng sau khi bắt đầu cho ăn sữa công thức, ước tính 77% trẻ nhóm Nutramigen LGG® đã được kiểm soát thành công so với 63% trẻ được bắt cập ở nhóm EHWF ($p < 0,001$)
- Tỷ lệ trẻ không phải đổi sữa ở nhóm Nutramigen LGG® nhiều hơn đáng kể so với nhóm EHWF (76 so với 69%; $p < 0,02$)
- Thời gian ngưng sữa công thức ở nhóm Nutramigen LGG® ngắn hơn đáng kể so với nhóm EHWF ($8,3 \pm 6,7$ so với $10,2 \pm 8,9$ tháng; $p = 0,001$)
- Những phát hiện trong phân tích hồi cứu này đã bổ sung thêm bằng chứng cho thấy Nutramigen LGG® có hiệu quả trong việc kiểm soát các triệu chứng dị ứng đạm sữa bò và có thể giúp làm chậm Hành trình dị ứng.

Vai trò của EHCF+LGG® trong kiểm soát dị ứng đạm sữa bò: Các điểm chính

Lợi ích ngắn hạn

- Sử dụng EHCF ở trẻ sơ sinh bị dị ứng có thể cải thiện nhanh chóng các triệu chứng
 - Các triệu chứng đau bụng colic giảm 85% trong vòng 2 ngày
 - Cải thiện độ nặng của viêm đường ruột và viêm da cơ địa sau 4 tuần

Lợi ích trung hạn

- EHCF+LGG® có thể đẩy nhanh tốc độ dung nạp đạm sữa bò
 - Khoảng 80% trẻ sơ sinh có khả năng dung nạp trong vòng một năm sử dụng
 - Tăng khả năng dung nạp ở trẻ sơ sinh lên 2,5 đến 4,5 lần so với các loại sữa công thức khác

Lợi ích dài hạn

- EHCF+LGG® làm chậm (và có thể ngăn ngừa) Hành trình dị ứng
 - Nhiều nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu đa trung tâm) đã chứng minh rằng sử dụng EHCF+LGG® để điều trị dị ứng đạm sữa bò ở giai đoạn sơ sinh có thể làm giảm các biểu hiện dị ứng trong tương lai bao gồm chàm, mề đay, rối loạn tiêu hóa chức năng, hen phế quản hoặc viêm mũi dị ứng
 - Sau 15 năm theo dõi, nghiên cứu theo chiều dọc của GINI chứng minh rằng tác dụng ngăn ngừa dị ứng của các loại sữa công thức thủy phân là không tương đồng
 - Sử dụng EHCF ngay từ khi mới sinh ở trẻ có nguy cơ (gia đình có tiền sử với các bệnh dị ứng) là loại sữa công thức thủy phân duy nhất giúp giảm có ý nghĩa tỷ lệ mắc bệnh hen phế quản (từ 11 đến 15 tuổi)

Tiết kiệm chi phí

- Trong các nghiên cứu mô hình chi phí ở nhiều quốc gia, điều trị đầu tay cho trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò mới được chẩn đoán với EHCF+LGG® (Nutramigen LGG®) được coi là một chiến lược hiệu quả về chi phí

Kết luận

Khuyến nghị từ Hội Nhi Khoa Việt Nam

Đạm sữa bò là một trong những kháng nguyên thực phẩm đầu tiên mà trẻ sơ sinh tiếp xúc. Dị ứng đạm sữa bò ở trẻ sơ sinh được công nhận là yếu tố kích hoạt làm khởi phát các biểu hiện và các tình trạng dị ứng tiếp theo trong suốt thời thơ ấu, có thể ảnh hưởng đáng kể đến cuộc sống của cả gia đình.

Nuôi con bằng sữa mẹ được đồng thuận trên toàn cầu là phương pháp điều trị hiệu quả nhất để ngăn ngừa dị ứng ban đầu. **EHCF** (đạm thủy phân casein một phần) bổ sung **LGG®** mô phỏng hiệu quả bảo vệ tương tự như sữa mẹ và chứa đầy đủ dưỡng chất để hỗ trợ sự tăng trưởng và phát triển của trẻ sơ sinh. Các thành phần của **EHCF+ LGG®** mang lại những lợi ích vượt trội, không chỉ gói gọn trong khả năng giảm dị ứng và giảm triệu chứng. Can thiệp vào chế độ ăn bằng **EHCF+ LGG®** tạo ra tác động tích cực đến sự cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột, cải thiện chức năng của hàng rào biểu mô ruột và hướng hệ miễn dịch tiến tới phản ứng dung nạp với dị ứng đạm sữa bò. Những hiệu ứng sinh học này cho phép trẻ em dung nạp sữa bò sớm hơn, giảm tỷ lệ mắc các bệnh lý dị ứng khác và giúp tiết kiệm chi phí về lâu dài so với các biện pháp can thiệp khác.

Tài liệu tham khảo

1. Tang MLK, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*. 2017;47(3):256-261. doi:10.1111/imj.13362
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clinical Immunol*. 2018;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003
3. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2043. doi:10.3390/ijerph15092043
4. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668-76.e762. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.039
5. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):76-78. e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.008
6. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-672. doi:10.1111/cea.12302
7. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025. doi:10.1111/all.12429
8. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221- 229. doi:10.1097/MPG.0b013e31825c9482
9. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007. doi:10.1111/all.12423
10. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):986-988. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.029
11. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798-806.e13. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.026
12. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-e17. doi:10.1542/peds.2011-0204
13. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. Aug 2015;70(8):963-972. doi:10.1111/all.12630
14. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):77-82.e1. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.020
15. Yang M, Tan M, Wu J, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of cow's milk protein allergy in Chinese infants: a population-based survey. *JPEN*. 2019;43(6):803-808. doi:10.1002/jpen.1472
16. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:26. doi:10.1186/s13601-017-0162-y
17. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):149-158. doi:10.1111/pai.13000
18. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. May 2016;71(5):611-620. doi:10.1111/all.12846
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. May 2004;113(5):832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
20. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2012;129(4):906-920. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.001
21. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25.e43. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.013

22. Bergmann RL, Wahn U, Bergmann KE. The allergy march: from food to pollen. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1997;4(1-2):79-83. doi:10.1016/s1382-6689(97)10045-x
23. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):166-169. doi:10.1097/MPG.0b013e3181e85b55
24. Domínguez-Ortega G, Borrelli O, Meyer R, et al. Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(2):210-214. doi:10.1097/MPG.0000000000000391
25. Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J.* Aug 6 2013;6(1):13. doi:10.1186/1939-4551-6-1353
26. Topal E, Catal F, Soylu N, et al. Psychiatric disorders and symptoms severity in pre-school children with cow's milk allergy. *Allergologia et Immunopathologia.* Sep-Oct 2016;44(5):445-449. doi:10.1016/j.aller.2016.03.001
27. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):8. doi:10.1186/s40413-016-0139-7
28. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy.* 2010;65(8):933-945. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02342.x
29. DunnGalvin A, Dubois AEJ, Flokstra-de Blok BMJ, Hourihane JOB. The effects of food allergy on quality of life. *Chemical Immunology and Allergy.* 2015;101:235-252. doi:10.1159/000375106
30. Indinnimeo L, Baldini L, De Vittori V, et al. Duration of a cow-milk exclusion diet worsens parents' perception of quality of life in children with food allergies. *BMC Pediatric.* 2013;13:203. doi:10.1186/1471-2431-13-203
31. Chehade M, Meyer R, Beauregard A. Feeding difficulties in children with non-IgE-mediated food allergic gastrointestinal disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Jun 2019;122(6):603-609. doi:10.1016/j.anai.2019.03.020
32. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, et al. Factors affecting food allergy-related quality of life from parents' perception in Turkish children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):379-386. doi:10.4168/aaair.2018.10.4.379
33. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, et al. Cow's milk protein allergy from diagnosis to management: a very different journey for general practitioners and parents. *Children (Basel, Switzerland).* 2015;2(3):317-329. doi:10.3390/children2030317
34. Knibb RC, Semper H. Impact of suspected food allergy on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(8):798-803. doi:10.1111/pai.12176
35. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(11):5364-5377. doi:10.3390/ijerph10115364
36. Jenmalm MC. The mother-offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. *J Intern Med.* 2017;282(6):484-495. doi:10.1111/joim.12652
37. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nature Immunol.* 2017;18(10):1076-1083. doi:10.1038/ni.3829
38. Ege MJ. The hygiene hypothesis in the age of the microbiome. *Ann Am Thoracic Soc.* 2017;14(Supplement_5):S348-S353. doi:10.1513/AnnalsATS.201702-139AW
39. Alexandre-Silva GM, Brito-Souza PA, Oliveira ACS, Cerni FA, Zottich U, Pucca MB. The hygiene hypothesis at a glance: Early exposures, immune mechanism and novel therapies. *Acta Tropica.* 2018;188:16-26. doi:10.1016/j.actatropica.2018.08.032
40. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):860-865. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.012
41. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632-643. doi:10.1111/cea.12487
42. Penders J, Gerhold K, Thijs C, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes.* Mar-Apr 2014;5(2):239-244. doi:10.4161/gmic.27905
43. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 2007;120(5):1172-1177. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.023

44. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2013;131(3):805-12. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.060
45. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(7):380-400. doi:10.1038/nrgastro.2010.80
46. Ontiveros N, Flores-Mendoza LK, Canizalez-Román VA, Cabrera-Chavez F. Food allergy: Prevalence and food technology approaches for the control of IgE-mediated food allergy. *Austin J of Nutri Food Sci*. 2014;2(5):1029.
47. Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, et al. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol*. 2003;33(8):2307-2315. doi:10.1002/eji.200323308
48. 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*. Jul 2010;21 Suppl 21:1-125. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
49. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunology*. 2012;5(3):232-239. doi:10.1038/mi.2012.4
50. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med*. 2004;199(12):1679-1688. doi:10.1084/jem.20032121
51. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):43-52.e7. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.051
52. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutrition*. 2005;24(6):582-591.
53. Hong X, Ladd-Acosta C, Hao K, et al. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):908-911.e9. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.056
54. Su R-C, Becker AB, Kozyrskyj AL, Hayglass KT. Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):57-63.e3. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.004
55. Hong X, Wang X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. *Seminars in Immunopathology*. 2012;34(5):655-669. doi:10.1007/s00281-012-0323-y
56. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics*. 2015;7:38. doi:10.1186/s13148-015-0070-8
57. Lal G, Zhang N, van der Touw W, et al. Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation. *J Immunol*. 2009;182(1):259-273. doi:10.4049/jimmunol.182.1.259
58. Lluís A, Depner M, Gaugler B, et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):551-559. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.034
59. Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016;36(1):87-102. doi:10.1016/j.iac.2015.08.002
60. Weissler KA, Caton AJ. The role of T-cell receptor recognition of peptide:MHC complexes in the formation and activity of Foxp3 regulatory T cells. *Immunol Rev*. 2014;259(1):11-22. doi:10.1111/imr.12177
61. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo M-G. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):227-237. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.023
62. Haiqi H, Yong Z, Yi L. Transcriptional regulation of Foxp3 in regulatory T cells. *Immunobiology*. 2011;216(6):678-685. doi:10.1016/j.imbio.2010.11.002
63. Krogulska A, Polakowska E, Wasowska-Królikowska K, Małachowska B, Młynarski W, Borowiec M. Decreased FOXP3 mRNA expression in children with atopic asthma and IgE-mediated food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):415-421. doi:10.1016/j.anai.2015.08.015
64. Floess S, Freyer J, Siewert C, et al. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. *PLoS biology*. 2007;5(2):e38. doi:10.1371/journal.pbio.0050038
65. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, et al. DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol*. 2008;38(6):1654-1663. doi:10.1002/eji.200838105
66. Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, et al. Epigenetic features of FoxP3 in children with cow's milk allergy. *Clin Epigenetics*. 2016;8:86. doi:10.1186/s13148-016-0252-z

67. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, et al. Gut microbiome as target for innovative strategies against food allergy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:191. doi:10.3389/fimmu.2019.00191
68. Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. *Nutrients*. 2014;6(11):4706-4719. doi:10.3390/nu6114706
69. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients*. 2017;9(7):672. doi:10.3390/nu9070672
70. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. Mar 2016;10(3):742-750. doi:10.1038/ismej.2015.151
71. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci Rep*. Aug 21 2018;8(1):12500. doi:10.1038/s41598-018-30428-3
72. Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1638-1647.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.029
73. Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799-809. doi:10.1111/all.13660
74. Cait A, Hughes MR, Antignano F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunology*. 2018;11(3):785-795. doi:10.1038/mi.2017.75
75. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Sep-Oct 2015;43(5):507-526. doi:10.1016/j.aller.2015.01.003
76. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. *Allergy*. Jan 2020;75(1):14-32. doi:10.1111/all.13947
77. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. May 2015;135(5):1114-1124. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.025
78. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. Jun 2005;37(6):432-438. doi:10.1016/j.dld.2005.01.009
79. Pensabene L, Salvatore S, D'Auria E, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? *Nutrients*. Nov 9 2018;10(11)doi:10.3390/nu10111716
80. Nocerino R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Dietary treatment with extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG prevents the occurrence of functional gastrointestinal disorders in children with cow's milk allergy. *J Pediatr*. Oct 2019;213:137-142.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.06.004
81. Diaferio L, Caimmi D, Verga MC, et al. May failure to thrive in infants be a clinical marker for the early diagnosis of cow's milk allergy? *Nutrients*. 2020;12(2):E466. doi:10.3390/nu12020466
82. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:7. doi:10.1186/s13601-015-0050-2
83. Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*. Jun 29 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071492
84. Guler N, Cokugras FC, Sapan N, et al. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in Turkey: Region-specific recommendations by an expert-panel. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Mar-Apr 2020;48(2):202-210. doi:10.1016/j.aller.2019.05.004
85. Martín Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998 Jul-Aug 1998;26(4):171-194.
86. Aggett PJ, Haschke F, Heine W, et al. Comment on antigen-reduced infant formulae. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr*. Mar 1993;82(3):314-319. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12671.x
87. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2007;119(3):718-725. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.017
88. Rosendal A, Barkholt V. Detection of potentially allergenic material in 12 hydrolyzed milk formulas. *J Dairy Sci*. 2000;83(10):2200-2210.

89. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr*. Feb 2012;107(3):325-338. doi:10.1017/s0007114511004831
90. Rugo E, Wahl R, Wahn U. How allergenic are hypoallergenic infant formulae? *Clin Exp Allergy*. Jun 1992;22(6):635-639. doi:10.1111/j.1365-2222.1992.tb00180.x
91. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689-704. doi:10.1111/pai.12960
92. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2018;25(3):236-243. doi:10.1016/j.arcped.2018.01.007
93. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Dietetic Assoc*. 2002;102(11):1648-1651. doi:10.1016/s0002-8223(02)90351-2
94. Henriksen C, Eggesbø M, Halvorsen R, Botten G. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2000;89(3):272-278.
95. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Järvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):133-138. doi:10.1111/pai.12348
96. Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*. 1998;132(6):1004-1009. doi:10.1016/s0022-3476(98)70399-3
97. Tuokkola J, Luukkainen P, Nevalainen J, et al. Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye, increases the risk of growth deceleration and nutritional inadequacies. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2017;106(7):1142-1149. doi:10.1111/apa.13846
98. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Translational Allergy*. 2016;6:25. doi:10.1186/s13601-016-0115-x
99. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Shah N. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy - micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? *Clin Translational Allergy*. 2014;4(1):31. doi:10.1186/2045-7022-4-31
100. 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*. Mar-Apr 2018;6(2):383-399. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.003
101. Caffarelli C, Plebani A, Poesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. Jan 2002;32(1):74-79. doi:10.1046/j.0022-0477.2001.01262.x
102. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. Oct 1995;127(4):550-557. doi:10.1016/s0022-3476(95)70111-7
103. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. Nov 1997;131(5):744-747. doi:10.1016/s0022-3476(97)70104-5
104. Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):531-533. doi:10.1097/MPG.0000000000001374
105. Sackesen C, Altintas DU, Bingol A, et al. Current trends in tolerance induction in cow's milk allergy: from passive to proactive strategies. *Front Pediatr*. 2019;7:372. doi:10.3389/fped.2019.00372
106. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2016;58(1):1-11. doi:10.24953/turkjped.2016.01.001
107. Asero R, Amato S, Alfieri B, Folloni S, Mistrello G. Rice: another potential cause of food allergy in patients sensitized to lipid transfer protein. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(1):69-74. doi:10.1159/000098226

108. Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, et al. An Australian consensus on infant feeding guidelines to prevent food allergy: outcomes from the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Nov - Dec 2017;5(6):1617-1624. doi:10.1016/j.jaip.2017.03.013
109. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Pediatr Nurs.* Jan - Feb 2017;32:91-98. doi:10.1016/j.pedn.2016.12.006
110. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *Allergy.* Oct 2015;70(10):1193-1195. doi:10.1111/all.12687
111. Caffarelli C, Di Mauro D, Mastrorilli C, Bottau P, Cipriani F, Ricci G. Solid food introduction and the development of food allergies. *Nutrients.* Nov 17 2018;10(11). doi:10.3390/nu10111790
112. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. 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.* Apr 2019;143(4)doi:10.1542/peds.2019-0281
113. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo JE, et al. Diet during pregnancy and infancy and the infant intestinal microbiome. *J Pediatr.* Dec 2018;203:47-54.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.066
114. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* Sep 2011;128(3):646-652.e1-5. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.060
115. Nutrient Requirements for Infant Formulas. Code of Federal Regulations 21, Sec. 107.100 Nutrient specifications. (April 2019).
116. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(5):584-599. doi:10.1097/O1.mpg.0000187817.38836.42
117. Food and Agriculture Organization of the United Nations and The World Health Organization. Codex Alimentarius International Foods Standards. Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. CODEX STAN 72-1981. 2016 Amendment. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS_072e.pdf
118. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clinical Nutr.* 2002;76(2):442-446. doi:10.1093/ajcn/76.2.442
119. Burks W, Jones SM, Berseth CL, Harris C, Sampson HA, Scalabrin DMF. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr.* 2008;153(2):266-271. doi:10.1016/j.jpeds.2008.02.043
120. Scalabrin DM, Johnston WH, Hoffman DR, P'Pool VL, Harris CL, Mitmesser SH. Growth and tolerance of healthy term infants receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG: randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Pediatr (Phila).* Sep 2009;48(7):734-744. doi:10.1177/0009922809332682
121. Borschel MW, Baggs GE, Oliver JS. Comparison of growth of healthy term infants fed extensively hydrolyzed protein- and amino acid-based infant formulas. *Nutrients.* 2018;10(3):289. doi:10.3390/nu10030289
122. Cordano A, Gastanaduy A, Graham G. Absorption and retention from an iso-osmolal casein hydrolysate infant formula. *Nutrition Research.* 1988;8(12):1353-1362.
123. Venkataraman P, Grunow J, Jubar H, Duke J. Influence of protein hydrolysate feedings on bone mineral metabolism in infants. *Pediatr Res.* 1989;25:746A.
124. Scalabrin D, Harris C, Johnston WH, Berseth CL. Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formulas with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a 5-year follow-up. *Eur J Pediatr.* Feb 2017;176(2):217-224. doi:10.1007/s00431-016-2825-4
125. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *Am J Clin Nutr.* Jun 2009;89(6):1846-1856. doi:10.3945/ajcn.2008.27373

126. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth--extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):1803S-1807S. doi:10.3945/ajcn.110.000679
127. Rapp M, Martin-Paschoud C, Nutten S, et al. Characterization of an extensively hydrolysed whey infant formula with a low bitterness. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(3):P132.
128. Maslin K, Fox AT, Chambault M, Meyer R. Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):857-862. doi:10.1111/pai.12979
129. Miraglia Del Giudice M, D'Auria E, Peroni D, et al. Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula. *Ital J Pediatr*. 2015;41:42. doi:10.1186/s13052-015-0141-7
130. Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK. Flavor programming during infancy. *Pediatrics*. Apr 2004;113(4):840-845. doi:10.1542/peds.113.4.840
131. Mennella JA, Beauchamp GK. Understanding the origin of flavor preferences. *Chemical Senses*. 2005;30 Suppl 1: i242-i243. doi:10.1093/chemse/bjh204
132. Mennella JA, Beauchamp GK. Developmental changes in the acceptance of protein hydrolysate formula. *J Dev Behav Pediatr*. Dec 1996;17(6):386-391. doi:10.1097/00004703-199612000-00003
133. Beauchamp GK, Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48 Suppl 1:S25-S30. doi:10.1097/MPG.0b013e31819774a5
134. Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev*. Jul 2002;68(2):71-82. doi:10.1016/s0378-3782(02)00008-7
135. Mennella JA, Ventura AK, Beauchamp GK. Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics*. 2011;127(1):110-118. doi:10.1542/peds.2010-1675
136. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2017;139(6):1906-1913.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.050
137. Lien EL, Richard C, Hoffman DR. DHA and ARA addition to infant formula: Current status and future research directions. *Prostaglandins Leukot, Essentl Fatty Acids*. 2018;128:26-40. doi:10.1016/j.plefa.2017.09.005
138. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008;36(1):5-14. doi:10.1515/jpm.2008.001
139. Kris-Etherton PM, Innis S, American Dietetic A, Dietitians of C. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Dietetic Assoc*. 2007;107(9):1599-1611.
140. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metabol*. 2014;65(1):49-80. doi:10.1159/000365767
141. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1457-1464. doi:10.1093/ajcn/85.6.1457
142. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*. 2019;74(8):1429-1444. doi:10.1111/all.13764
143. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD000376. doi:10.1002/14651858.CD000376.pub4
144. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation et Travail. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Maisons-Alfort Cedex: ANSES. 2011.
145. Health Council of the Netherlands. Dietary Reference Intakes: energy, proteins, fats and digestible carbohydrates. Publication no. 2001/19R. 2001.
146. Authority EFS. Panel on Dietetic Products. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*. 2013;11(10):3408.

147. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *The American journal of clinical nutrition*. 2020;111(1):10-16. doi:10.1093/ajcn/nqz252
148. European Commission. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. *Official Journal of the European Union*. 2006;L401/1:1-33.
149. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014;12(7):3760.
150. European Commission. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Official Journal of the European Union*. 2016;L25/1:1-29.
151. Lauritzen L, Fewtrell M, Agostoni C. Dietary arachidonic acid in perinatal nutrition: a commentary. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):263-269. doi:10.1038/pr.2014.166
152. Crawford MA, Wang Y, Forsyth S, Brenna JT. The European Food Safety Authority recommendation for polyunsaturated fatty acid composition of infant formula overrules breast milk, puts infants at risk, and should be revised. *Prostaglandins Leukot, Essen Fatty Acids*. 2015;102-103:1-3. doi:10.1016/j.plefa.2015.07.005
153. Forsyth S. Arachidonic acid and infant formulas. *Pediatr Res*. 2015;77(5):719-720. doi:10.1038/pr.2015.35
154. Hoffman DR, Harris CL, Wampler JL, Patterson AC, Berseth CL. Growth, tolerance, and DHA and ARA status of healthy term infants receiving formula with two different ARA concentrations: Double-blind, randomized, controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. Jul 2019;146:19-27. doi:10.1016/j.plefa.2019.04.007
155. European Food Safety Authority. DHA and ARA and visual development. *The EFSA Journal*. 2009;941:1-14.
156. Birch EE, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG, Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res*. 1998;44(2):201-209. doi:10.1203/00006450-199808000-00011
157. Birch EE, Castañeda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman DR. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):871-879. doi:10.1093/ajcn/81.4.871
158. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clinl Nutr*. 2010;91(4):848-859. doi:10.3945/ajcn.2009.28557
159. Birch EE, Hoffman DR, Castañeda YS, Fawcett SL, Birch DG, Uauy RD. A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clinl Nutr*. 2002;75(3):570-580. doi:10.1093/ajcn/75.3.570
160. Hoffman DR, Birch EE, Castañeda YS, et al. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2003;142(6):669-677. doi:10.1067/mpd.2003.213
161. Morale SE, Hoffman DR, Castañeda YS, Wheaton DH, Burns RA, Birch EE. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. *Early Human Dev*. 2005;81(2):197-203. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.09.008
162. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(3):174-181. doi:10.1017/s0012162200000311
163. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Human Dev*. 2007;83(5):279-284. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.11.003
164. Drover J, Hoffman DR, Castañeda YS, Morale SE, Birch EE. Three randomized controlled trials of early long-chain polyunsaturated Fatty Acid supplementation on means-end problem solving in 9-month-olds. *Child Dev*. Sep-Oct 2009;80(5):1376-1384. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01339.x

165. Drover JR, Hoffman DR, Castañeda YS, et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Human Dev.* 2011;87(3):223-230. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.12.047
166. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatrics.* 2005;146(4):461-468. doi:10.1016/j.jpeds.2004.11.030
167. Colombo J, Jill Shaddy D, Kerling EH, Gustafson KM, Carlson SE. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* Jun 2017;121:52-56. doi:10.1016/j.plefa.2017.05.005
168. Pastor N, Soler B, Mitmesser SH, Ferguson P, Lifschitz C. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life. *Clin Pediatr (Phila).* Nov 2006;45(9):850-855. doi:10.1177/1073858406289801
169. Birch EE, Khoury JC, Berseth CL, et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatrics.* 2010;156(6):902-906.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.01.002
170. Lapillonne A, Pastor N, Zhuang W, Scalabrin DM. Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life. *BMC Pediatr.* Jul 2 2014;14:168. doi:10.1186/1471-2431-14-168
171. Foiles AM, Kerling EH, Wick JA, Scalabrin DMF, Colombo J, Carlson SE. Formula with long-chain polyunsaturated fatty acids reduces incidence of allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(2):156-161. doi:10.1111/pai.12515
172. Schindler T, Sinn JK, Osborn DA. Polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy for the prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD010112. doi:10.1002/14651858.CD010112.pub2
173. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* Jun 2016;27(4):419-424. doi:10.1111/pai.12552
174. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* Feb 2017;47(2):236-244. doi:10.1111/cea.12807
175. Trikha A, Baillargeon JG, Kuo YF, et al. Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr Allergy Immunol.* Sep 2013;24(6):582-588. doi:10.1111/pai.12103
176. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy.* 2015;6:1. doi:10.1186/s13601-016-0089-8
177. Pretorius RA, Bodinier M, Prescott SL, Palmer DJ. Maternal fiber dietary intakes during pregnancy and infant allergic disease. *Nutrients.* Aug 2019;11(8). doi:10.3390/nu1081767
178. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 1997;99(2):179-185. doi:10.1016/s0091-6749(97)70093-9
179. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol.* May 2016;27(3):254-262. doi:10.1111/pai.12522
180. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* Apr 2014;80(8):2546-2554. doi:10.1128/aem.00003-14
181. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* Dec 19 2013;504(7480):446-450. doi:10.1038/nature12721
182. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* Aug 2013;341(6145):569-573. doi:10.1126/science.1241165
183. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* Jan 2011;12(1):5-9. doi:10.1038/ni0111-5
184. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe.* May 13 2015;17(5):662-671. doi:10.1016/j.chom.2015.03.005

185. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Aug 2014;11(8):506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
186. Szajewska H, Shamir R, Turck D, van Goudoever JB, Mihatsch WA, Fewtrell M. Recommendations on probiotics in allergy prevention should not be based on pooling data from different strains. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1422. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.022
187. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. doi:10.1186/s40413-015-0055-2.
188. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238-250. doi:10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80
189. Cosenza L, Nocerino R, Di Scala C, et al. Bugs for atopy: the Lactobacillus rhamnosus GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. *Benef Microbes*. 2015;6(2):225-232. doi:10.3920/bm2014.0158
190. Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, et al. Comparative genomic analysis of Lactobacillus rhamnosus GG reveals pili containing a human- mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 6 2009;106(40):17193-17198. doi:10.1073/pnas.0908876106
191. Lebeer S, Verhoeven TL, Francius G, et al. Identification of a gene cluster for the biosynthesis of a long, galactose-rich exopolysaccharide in Lactobacillus rhamnosus GG and functional analysis of the priming glycosyltransferase. *Appl Environ Microbiol*. Jun 2009;75(11):3554-3563. doi:10.1128/aem.02919-08
192. Sepp E, Mikelsaar M, Salminen S. Effect of Administration of Lactobacillus casei Strain GG on the Gastrointestinal Microbiota of Newborns. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 1993/01/01 1993;6(6):309-314. doi:10.3109/08910609309141340
193. Petschow BW, Figueroa R, Harris CL, Beck LB, Ziegler E, Goldin B. Effects of feeding an infant formula containing Lactobacillus GG on the colonization of the intestine: a dose-response study in healthy infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(9):786-790. doi:10.1097/01.mcg.0000177245.53753.86
194. Alander M, Satokari R, Korpela R, et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, Lactobacillus rhamnosus GG, after oral consumption. *Applied Environ Microbiol*. 1999;65(1):351-354.
195. Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, et al. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Applied Environ Microbiol*. 1999;65(11):4949-4956.
196. Xu H, Jeong HS, Lee HY, Ahn J. Assessment of cell surface properties and adhesion potential of selected probiotic strains. *Lett Appl Microbiol*. 2009;49(4):434-442. doi:10.1111/j.1472-765X.2009.02684.x
197. Dong P, Feng J-J, Yan D-Y, Lyu Y-J, Xu X. Children with cow's milk allergy following an elimination diet had normal growth but relatively low plasma leptin at age two. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2018;107(7):1247-1252. doi:10.1111/apa.14283
198. Ouwehand AC, Niemi P, Salminen SJ. The normal faecal microflora does not affect the adhesion of probiotic bacteria in vitro. *FEMS Microbiol Lett*. Aug 1999;177(1):35-38. doi:10.1111/j.1574-6968.1999.tb13710.x
199. Heyman M, Grasset E, Ducroc R, Desjeux JF. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *Pediatr Res*. 1988;24(2):197-202. doi:10.1203/00006450-198808000-00012
200. Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006;131(1):117-129. doi:10.1053/j.gastro.2006.04.020
201. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1643-1650. doi:10.1016/0016-5085(93)91059-q
202. Lin R, Sun Y, Mu P, et al. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation modulates the gut microbiota to promote butyrate production, protecting against deoxynivalenol exposure in nude mice. *Biochem Pharmacol*. Feb 20 2020;175:113868. doi:10.1016/j.bcp.2020.113868
203. Gao J, Li Y, Wan Y, et al. A novel postbiotic from Lactobacillus rhamnosus GG with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:477. doi:10.3389/fmicb.2019.00477

204. Donato KA, Gareau MG, Wang YJJ, Sherman PM. Lactobacillus rhamnosus GG attenuates interferon- γ and tumour necrosis factor- α -induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiology*. Nov 2010;156(Pt 11):3288-3297. doi:10.1099/mic.0.040139-0
205. Shen X, Liu L, Peek RM, et al. Supplementation of p40, a Lactobacillus rhamnosus GG-derived protein, in early life promotes epidermal growth factor receptor-dependent intestinal development and long-term health outcomes. *Mucosal Immunology*. 2018;11(5):1316-1328. doi:10.1038/s41385-018-0034-3
206. Pessi T, Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG. *Clin Exp Allergy*. Dec 2000;30(12):1804-1808. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00948.x
207. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1604-1610. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x
208. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(1):65-71. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00224.x
209. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. Apr 2005;60(4):494-500. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00514.x
210. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013/12/01 2013;504(7480):451-455. doi:10.1038/nature12726
211. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 2001;32(1):59-64. doi:10.1097/00005176-200101000-00017
212. Lothe L, Lindberg T. Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics*. Feb 1989;83(2):262-266.
213. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(6 Pt 1):886-892. doi:10.1016/s0091-6749(95)70224-5
214. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr*. Jan 2000;89(1):18-21. doi:10.1080/080352500750028997
215. Fatheree NY, Liu Y, Ferris M, et al. Hypoallergenic formula with Lactobacillus rhamnosus GG for babies with colic: A pilot study of recruitment, retention, and fecal biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):160-170. doi:10.4291/wjgp.v7.i1.160
216. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr*. Mar 2010;156(3):397-401. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.012
217. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, Hansson L-O, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(4):450-455. doi:10.1097/01.mpg.0000154657.08994.94
218. Xiang J-Y, Ouyang Q, Li G-D, Xiao N-P. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(1):53-57. doi:10.3748/wjg.14.53
219. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. Mar 2011;41(3):370-377. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x
220. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. Nov 1990;45(8):587-596. doi:10.1111/j.1398-9995.1990.tb00944.x
221. Topal E, Çeliksoy MH, Arga M, et al. Independent predictive factors for the persistence and tolerance of cow's milk allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. Jan 2019;9(1):67-71. doi:10.1002/alr.22227
222. Koike Y, Sato S, Yanagida N, et al. Predictors of persistent milk allergy in children: a retrospective cohort study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):177-180. doi:10.1159/000486311
223. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2012;129(2):580-582.e1-5. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.004

224. Sánchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, et al. Factors associated with the development of immune tolerance in children with cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290-296. doi:10.1159/000499319
225. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. Sep 2013;163(3):771-777.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.03.008
226. Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. Apr 2016;28(4):163-171. doi:10.1093/intimm/dxw006
227. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. Dec 2016;16(12):751-765. doi:10.1038/nri.2016.111
228. Noval Rivas M, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2016;138(3):639-652. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.003
229. Paparo L, Nocerino R, Bruno C, et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study. *Sci Rep*. Feb 26 2019;9(1):2828. doi:10.1038/s41598-019-38738-w
230. Wippermann A, Rupp O, Brinkrolf K, Hoffrogge R, Noll T. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression in butyrate-treated CHO cells. *J Biotechnol*. Sep 10 2017;257:150-161. doi:10.1016/j.jbiotec.2016.11.020
231. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 1989;84(1):72-89. doi:10.1016/0091-6749(89)90181-4
232. Zeiger R, Heller S, Mellon M, Halsey J, Hamburger R, Sampson H. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992;3(3):110-127.
233. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 1995;95(6):1179-1190. doi:10.1016/s0091-6749(95)70074-9
234. Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr*. Nov 1992;121(5 Pt 2):S95-100. doi:10.1016/s0022-3476(05)81415-5
235. Halken S, Høst A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol*. Nov 1993;4(4):173-181. doi:10.1111/j.1399-3038.1993.tb00088.x
236. Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child*. Jul 1997;77(1):4-10. doi:10.1136/adsc.77.1.4
237. von Berg A, Koletzko S, Grübl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2003;111(3):533-540. doi:10.1067/mai.2003.101
238. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2008;121(6):1442-1447. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.021
239. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study. *Allergy*. Feb 2016;71(2):210-219. doi:10.1111/all.12790
240. Berg A, Krämer U, Link E, et al. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course - the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy*. Apr 2010;40(4):627-636. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03444.x
241. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2013;131(6):1565-1573. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.006
242. von Berg A, Krämer U, Link E, et al. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course - the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy*. Apr 2010;40(4):627-636. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03444.x

243. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. 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*. Jan 2008;121(1):183-191. doi:10.1542/peds.2007-3022
244. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Mar 8 2016;352:i974. doi:10.1136/bmj.i974
245. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 19 2018;10(10):Cd003664. doi:10.1002/14651858.CD003664.pub6
246. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc*. Jan 2011;111(1):17-27. doi:10.1016/j.jada.2010.10.033
247. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, et al. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the Middle-East step-down consensus. *Nutrients*. Jun 26 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071444
248. Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. *Postgrad Med J*. Mar 2003;79(929):147-150. doi:10.1136/pmj.79.929.147
249. Guest JF, Panca M, Ovcinnikova O, Nocerino R. Relative cost-effectiveness of an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:325-336. doi:10.2147/ceor.S80130
250. Guest JF, Weidlich D, Mascunan Diaz JI, et al. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:583-591. doi:10.2147/ceor.S89347
251. Guest JF, Weidlich D, Kaczmarek M, et al. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in Poland. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:307-316. doi:10.2147/ceor.S105748
252. Guest JF, Kobayashi RH, Mehta V, Neidich G. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in the US. *Curr Med Res Opin*. Sep 2018;34(9):1539-1548. doi:10.1080/03007995.2017.1400962
253. Guest JF, Singh H. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing IgE-mediated cow's milk protein allergy in the UK. *Curr Med Res Opin*. Oct 2019;35(10):1677-1685. doi:10.1080/03007995.2019.1612339
254. Ovcinnikova O, Panca M, Guest JF. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula plus the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG compared to an extensively hydrolyzed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:145-152. doi:10.2147/ceor.S75071
255. Mertens J, Stock S, Lungen M, et al. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. Sep 2012;23(6):597-604. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01304.x
256. Taylor RR, Sladkevicius E, Panca M, Lack G, Guest JF. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow milk allergy in the UK. *Pediatr Allergy Immunol*. May 2012;23(3):240-249. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01262.x
257. Guest JF, Yang AC, Oba J, Rodrigues M, Caetano R, Polster L. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula in managing infants with cow's milk allergy in Brazil. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:629-639. doi:10.2147/ceor.s113448
258. Guest JF, Fuller GW. Effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing cow's milk protein allergic infants. *J Comp Eff Res*. Nov 2019;8(15):1317-1326. doi:10.2217/ce-2019-0088



ĐƯỢC TÀI TRỢ BỞI:

