

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МАЦЮРА ОКСАНА ІВАНІВНА



УДК 616-056.3:613.287.5]-036-078.73-08-84-053.2

**IGE-ЗАЛЕЖНА АЛЕРГІЯ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА
У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ, ПЕРЕБІГУ,
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів).

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Беш Леся Василівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів),
завідувачка кафедри педіатрії №2.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Булат Леонід Мойсейович,
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця),
завідувач кафедри пропедевтики дитячих
захворювань та догляду за хворими дітьми.

доктор медичних наук, професор
Охотнікова Олена Миколаївна,
Національний університет охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ),
завідувачка кафедри педіатрії №1.

доктор медичних наук, професор
Шадрін Олег Геннадійович,
Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової
Національної академії медичних наук України" (м. Київ),
керівник відділення проблем харчування та
соматичних захворювань дітей раннього віку.

Захист дисертації відбудеться «25» вересня 2021 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «20» серпня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент



А. І. Попович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми дисертації. Прогресивне зростання поширеності харчової гіперчутливості (ХГ), харчової алергії (ХА), атопічного дерматиту, алергічного риніту, бронхіальної астми впродовж останніх років отримало назву “епідемії” алергії (K. Hoffmann-Sommergruber, 2021; A. Muraro, 2018). ХГ стабільно займає провідне місце у структурі захворюваності дитячого населення, проте об’єднання великої кількості патологічних станів, зумовлених різними варіантами патогенезу, утруднює диференціально-діагностичний процес та пояснює великий діапазон коливань епідеміологічних даних (I. J. Skypala, 2021; О. М. Охотнікова, 2017; О. П. Пахольчук, 2015). ХА є однією із клінічних форм ХГ, дебют якої в основному припадає на перший рік життя дитини (S. Halken, 2021; M. Groetch, 2021).

Поширеність ХА в педіатричній популяції становить 2–7 % (A. Nowak-Wegrzyn, 2019; A. MacGinnitie, 2018; C. Venter, 2017). Найбільш значущим у структурі сенсibiliзації до харчових алергенів у дітей раннього віку є коров’яче молоко. Алергія до білків коров’ячого молока (АБКМ) спостерігається у 2–3 % немовлят, в основі її патогенезу найчастіше лежить IgE-залежний механізм розвитку алергічних реакцій (H. A. Sampson, 2016; Т. Р. Уманець, 2015). Існує ряд причин, які залишають дану проблему актуальною впродовж кількох десятиків років – ризики важких системних і фатальних реакцій, формування атопічного маршу, дефіцит базових нутритивних компонентів і знижені показники якості життя дітей та їхніх батьків (B. M. Flokstra-de Blok, 2021; P. A. Eigenmann, 2013). АБКМ має вагоме клінічне значення до досягнення 5-річного віку і тенденцію до зменшення сенсibiliзації та клінічних проявів з віком (J. D. Flom, 2019; A. Fiocchi, 2018). ХА переважно є першим дзвіночком алергічної патології у дітей і здебільшого проявляється атопічним дерматитом, тому всі зусилля медиків повинні бути скеровані на запобігання трансформації шкірних форм алергії у респіраторні і забезпечення пацієнту та його батькам повноцінної якості життя (О. М. Охотнікова, 2019; A. C. Lozinsky, 2015).

Гетерогенність клінічних симптомів (ураження шкіри, травного каналу, респіраторного тракту) часто призводить до ускладненої диференціальної діагностики з потребою виокремити АБКМ з великої групи ХГ, проте це дуже важливе завдання і ключ до вибору правильної терапевтичної тактики (О. Г. Шадрін, 2018; О. П. Пахольчук, 2015). Слід зазначити, що сьогодні не використовуються усі наявні можливості лікування АБКМ (M. Kaczmarek, 2013; E. C. McGowan, 2016). Передусім, це стосується обмеженого застосування специфічної оральної індукції толерантності (СОІТ) – єдиного методу медичного втручання, який може впливати на природний перебіг алергічного захворювання і сприяти не лише ефективному полегшенню симптомів, але й запобігати прогресуванню хвороби (A. Nowak-Wegrzyn, 2017; Б. М. Пухлик, 2017).

Тривала елімінаційна дієта (ЕД), в свою чергу, є ризиком важких реакцій у зв’язку з потраплянням в організм прихованих алергенів і дефіцитом поживних речовин з подальшим порушенням фізичного розвитку дитини (С. М. Недельська, 2018). Остаточного не встановлені критерії вибору методу дієтичної корекції у пацієнтів із урахуванням індивідуальних показань, ризиків

і прогнозованої ймовірності формування толерантності (С. В. Зайков, 2019; М. А. Макроносова, 2013). Одним із напрямків наукових досліджень є пошук комплексу тестів, які б дозволили забезпечити різносторонню оцінку ефективності СОІТ і включали не лише клінічні показники, але й контроль нутритивного статусу, моніторинг імунологічних показників і оцінку якості життя пацієнтів (А. К. Аббас, 2020; R. S. Gupta, 2019; R. Meyer, 2016). В Україні застосування цього методу лікування ХА є дуже обмеженим.

Викладені вище нез'ясовані проблеми визначили актуальність і мету нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом двох планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького на теми «Оптимізація методів прогнозування, профілактики і лікування найбільш поширених захворювань і функціональних порушень у дітей» (№ державної реєстрації 0113U000209) та «Удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики найпоширеніших захворювань дитячого віку» (№ держреєстрації 0117U001083).

Мета дослідження: підвищити ефективність ранньої діагностики, профілактики та лікування ІgЕ-залежної алергії до білків коров'ячого молока шляхом розробки і впровадження нового комплексу лікувально-профілактичних заходів на підставі вивчення її епідеміологічних, біохімічних, імунологічних, молекулярних, генетичних особливостей та формування специфічної оральної толерантності.

Завдання дослідження:

1. Вивчити епідеміологію харчової гіперчутливості та харчової алергії у дітей і розрахувати основні чинники ризику їх розвитку.

2. Дослідити особливості формування харчової анафілаксії до білків коров'ячого молока.

3. Оптимізувати діагностику ІgЕ-залежної алергії до білків коров'ячого молока.

4. Проаналізувати генетичні маркери формування алергії до білків коров'ячого молока на підставі молекулярно-генетичного дослідження генотипів / алелів поліморфних локусів IL-4 (C-589T, rs2243250) та IL-13 (Q-130R, rs20541).

5. Оцінити ефективність проведення специфічної оральної індукції толерантності у дітей з проявами алергії до білків коров'ячого молока на підставі толерованої кумулятивної кількості білка та динаміки показників кальцію, IL-4 та IL-13.

6. Вивчити динаміку показників якості життя у дітей з алергією до білків коров'ячого молока на фоні застосування різних способів дієтичної корекції.

Об'єкт дослідження: харчова гіперчутливість і харчова алергія до білків коров'ячого молока у дітей.

Предмет дослідження: епідеміологічна характеристика харчової гіперчутливості та харчової алергії у дітей раннього віку; діагностика алергії до білків коров'ячого молока на підставі аналізу шкірного алерготестування та визначення специфічних ІgЕ до мажорних і мінорних компонентів молока, оральної провокаційної проби; поліморфізм генів IL-4 T589C та IL-13 R130Q;

ефективність специфічної оральної індукції толерантності до білків коров'ячого молока на підставі толерованої кумулятивної кількості білка, рівнів цитокінів і кальцію, оцінки якості життя.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів); епідеміологічні; біохімічні (визначення кальцію в сироватці крові); алергологічні (шкірне алерготестування, оральна провокаційна проба); імунологічні (загальний IgE в сироватці крові, специфічні IgE до екстрактів харчових алергенів, молекулярна діагностика алергії з визначенням специфічних IgE до мажорних, мінорних і перехресних компонентів молока (Bos d 8, Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3) та проведення багатокomпонентного фотометричного аналізу (ALEX MADX Immunoassay), визначення рівнів IL-4 та IL-13 в сироватці крові); молекулярно-генетичні (поліморфізм генів *IL-4 T589C* та *IL-13 R130Q*); гістохімічні й імуногістохімічні (рецептори до IgE та антиген-специфічні мішені до казеїну на еозинофілах); анкетно-опитувальні (оцінка якості життя дітей з харчовою алергією); статистичні методи (параметричні та непараметричні методи, кореляційний, логістичний, дисперсійний і кластерний аналізи, розрахунок відношення шансів, діагностичної цінності, міри статистичного узгодження, перевірка гіпотези рівності частот).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше виявлено частоту харчової гіперчутливості (ХГ) у дітей раннього віку у Львівській області за даними анкетування, яка становить 25,20 %, з них гіперчутливість до коров'ячого молока – 8,60 %. Уперше встановлено розподіл виявлення ХГ у різних клімато-географічних зонах Львівської області: м. Львів (36,3 %), Лісостеп (28,5 %), Полісся (24,3 %), Передкарпати (20,7 %), Карпати (16,3 %). Доведено, що у 8,78 % випадків причини конкретного виду ХГ виявити не вдалося. З них найбільша частка припадає на Карпати (34,34 %) і значною мірою пов'язана з браком діагностичних можливостей для дітей із даного регіону через географічну віддаленість від спеціалізованих медичних закладів.

Вперше визначено структуру ХГ у дітей раннього віку Львівської області, в якій перше місце займає коров'яче молоко (34,24 %), друге – куряче яйце (28,31 %), третє – пшениця (23,49 %).

Доведено, що ризик розвитку ХГ у дітей раннього віку зростає, якщо у родині відзначаються захворювання шкіри (коефіцієнт логістичної регресії $R = 1,36$), поліноз ($R = 1,16$), кропив'янка ($R = 0,67$), бронхіальна астма ($R = 0,61$), хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки ($R = 0,21$), а також за наявності тютюнокуріння в сім'ї ($R = 1,06$) і частого споживання їжі в пунктах масового харчування ($R = 0,10$). Отримані результати дозволяють сформулювати групу ризику і вчасно організувати профілактичні заходи.

Вперше досліджено, що за умов харчової анафілаксії на еозинофілах відбувається зростання кількості зв'язаних молекул IgE й антиген-специфічних мішеней до казеїну ($p < 0,05$). Доповнено наукові дані про те, що зростання інтегрованої кількості рецепторів і середнього значення флуоресценції еозинофілів свідчать про метаболічну активацію клітин і пояснюють розвиток клінічних симптомів у дітей з анафілаксією в анамнезі.

Розширено уявлення щодо значення аналізу молекулярного профілю сенсibilізації до білків коров'ячого молока у дітей. Установлено, що мажорний

компонент молока казеїн (Bos d 8) має статистично значущий кореляційний зв'язок із діаметром папули ($r=0,44$) при прик-тестуванні, специфічними IgE (sIgE) до Can f 3 ($r=0,39$) та sIgE до Bos d 4 ($r=0,28$). Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) є мінорним компонентом молока і має статистично значущий кореляційний зв'язок із sIgE до Fel d 2 ($r=0,64$) та sIgE до Can f3 ($r=0,44$), що свідчить про перехресну реактивність з тваринами, зокрема котом і собакою.

Вперше доведено, що незалежними предикторами, які зменшують ймовірність формування толерантності у разі застосування елімінаційної дієти, є діаметр папули при прик-тестуванні понад 5 мм та sIgE до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 у концентрації $\geq 0,35$ kUa/L. Доведено, що низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом специфічної оральної індукції толерантності (COIT).

Розширено уявлення щодо ролі генетичних маркерів схильності щодо алергії до білків коров'ячого молока (АБКМ) у дітей шляхом вивчення поліморфізму генів *IL-4 T589C* (rs2243250 = C-590T, промоутер, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln). Виявлено, що наявність у дитини генотипу CC поліморфного локуса T589C гена *IL-4* збільшувала ризик виникнення у дитини АБКМ (ВІШ з 95 % ДІ 8,23 (2,57-26,32); $p < 0,01$). Алель С достовірно частіше зустрічався у групі з АБКМ, порівняно зі здоровими дітьми (ВІШ з 95 % ДІ 9,73 (3,28–28,9); $p < 0,01$). Наявність у дитини генотипів GA та AA поліморфного локуса R130Q гена *IL-13* достовірно частіше реєструвалася у дітей з АБКМ ($p < 0,05$), а GG у здорових дітей ($p < 0,01$). Наявність у дитини генотипу GA поліморфного локуса R130Q гена *IL-13* збільшувала ризик формування АБКМ у дітей (ВІШ з 95 % ДІ 2,66 (1,14–6,22); $p < 0,05$). Алель А достовірно частіше реєструвався у дітей з АБКМ (ВІШ з 95 % ДІ 3,47 (1,67–7,18); $p < 0,01$).

Вперше оцінено вірогідність різниці між показниками IL-4, IL-13 в сироватці крові в динаміці на фоні різних методів лікування, залежно від поліморфізму генів *IL-4 T589C* та *IL-13 R130Q*. Встановлено, що при застосуванні COIT спостерігається значне зниження рівня IL-13 у дітей з генотипами GA ($p=0,03$) та GG ($p < 0,001$) поліморфного локусу R130Q гена *IL-13*, а зниження IL-4 в пацієнтів з генотипом CC ($p < 0,001$) поліморфного локуса T589C гена *IL-4*.

Вперше науково обґрунтовано потребу комплексного підходу до діагностики АБКМ та використання COIT як сучасного методу лікування харчової алергії на підставі істотного зростання кумулятивної кількості білка коров'ячого молока, нормалізації рівня кальцію в сироватці крові та зниження рівнів цитокінів IL-4 та IL-13.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонована математична модель прогнозування ризику розвитку ХГ у дітей раннього віку з урахуванням поєднання конкретних чинників наявності в родичів захворювань шкіри, полінозу, кропив'янки, бронхіальної астми, хвороб шлунка і дванадцятипалої кишки, реєстрації тютюнокуріння в сім'ї і частого споживання їжі в пунктах масового харчування та проживання в місті), що дозволяє вчасно організувати профілактичні заходи.

Доведено, що першим кроком в алергологічному обстеженні пацієнтів з підозрою на АБКМ повинно бути проведення оральних провокаційних проб

(ОПП) і шкірне тестування. Наступним етапом є визначення специфічних IgE до екстрактів і молекул алергенів коров'ячого молока, що повинно проводитися у закладах відповідного рівня, залежно від віку дитини і прогнозованого ризику розвитку реакції. Дитині віком до 12 місяців у разі sIgE < 0,7 kU/L дослідження проводять у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик), у разі sIgE ≥ 0,7 kU/L – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик). У віковій категорії від 1 до 3 років у разі sIgE ≥ 0,35 kU/L та < 0,7 kU/L, папули 3–4 мм тестування проводять у кабінеті алерголога в амбулаторних умовах (низький ризик), у разі sIgE ≥ 0,7 kU/L та < 10 kU/L, папули 5–9 мм – у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик), у разі sIgE ≥ 10 kU/L, папули понад 10 мм – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик). У віці понад 3 роки у разі sIgE ≥ 0,35 kU/L та < 2,0 kU/L, папули 3–7 мм дослідження проводять у кабінеті алерголога в амбулаторних умовах (низький ризик), у разі sIgE ≥ 2 kU/L та < 15 kU/L, папули 8–11 мм – у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик), у разі sIgE ≥ 15 kU/L, папули понад 12 мм – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик).

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики АБКМ у дітей віком до 12 місяців (патент України на корисну модель №145490), спосіб діагностики та визначення ступеня ризику АБКМ у дітей віком від 1 до 3 років (патент України на корисну модель №145868), спосіб діагностики та визначення ступеня ризику АБКМ у дітей віком понад 3 роки (патент України на корисну модель №145871).

Запропоновано спосіб прогнозування ймовірності розвитку толерантності у дітей з АБКМ у разі застосування ЕД. Виділено дев'ять чинників, які мають вплив на формування оральної толерантності у різі елімінаційної дієти: діаметр папули при нашкірному тестуванні до молока та рівні загального IgE, sIgE до молока, Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3. Прогнозована низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії (менше 50 %) є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом СОІТ.

Для оптимальної організації діагностичних і лікувальних заходів розроблені спеціальні пам'ятки-брошури для пацієнтів та їх родин: “Збір анамнезу та ведення харчового щоденника: пам'ятка”, “Елімінаційно-провокаційний тест”, “Індукція оральної толерантності: пам'ятка”, “Харчова анафілаксія: як розпізнати і лікувати”, “Паспорт пацієнта з ризиком анафілаксії”, “Оральні провокаційні проби в педіатричній практиці: кишеньковий довідник для лікаря і пацієнта”. Використання даних пам'яток дозволяє пацієнту отримати наочну інформацію, покроковий алгоритм дій у конкретній ситуації. Щоразу під час візиту пропрацьовувалася з кожним пацієнтом інформація із брошур, що є корисним і важливим елементом індивідуального навчання. У такий спосіб інформація не губиться, і пацієнт та його батьки мають змогу вдома в спокійному оточенні опрацювати матеріал повторно і за потреби уточнити з лікарем конкретні питання.

Доведено позитивний ефект від СОІТ, яка є сучасним і перспективним методом лікування АБКМ.

Запропоновано комплекс показників для моніторингу ефективності СОІТ, що включає толеровану кумулятивну кількість білка, рівень кальцію крові, імунологічний моніторинг із визначенням динаміки рівнів IL-4 та IL-13 та оцінку якості життя.

Для оцінки якості життя проведена валідація на українську мову «Опитувальника якості життя у разі харчової алергії – Форма для батьків (0–12 років)», авторки Bertine Flokstra-de Blok, за її згодою. Опитувальник нескладний для практичного застосування, містить 14 запитань. Зареєстровано чотири авторських права на переклад творів-опитувальників оцінки якості життя дітей при харчовій алергії в різних групах. Дозвіл на переклад чотирьох стандартизованих опитувальників було отримано від авторки опитувальника Bertine Flokstra-de Blok. “Переклад з англійської мови наукового твору FAQLQ-PF. Опитувальник якості життя дітей при харчовій алергії – Форма для батьків (0–12 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form (0–12 years)” (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №83660 від 14.12.2018 р.; галузеве нововведення в систему охорони здоров’я №168/6/19). “Переклад з англійської мови наукового твору FAQLQ-PTF. Опитувальник якості життя дітей при харчовій алергії – Форма для батьків – Підлітки (13–17 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form – Adolescents aged 13–17” (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №83915 від 14.12.2018 р.; галузеве нововведення в систему охорони здоров’я №167/6/19). “Переклад з англійської мови наукового твору FAQLQ-CF. Опитувальник якості життя дітей при харчовій алергії – Форма для дітей (8–12 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Child Form (8–12 years)” (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №83919 від 14.12.2018 р.; галузеве нововведення в систему охорони здоров’я №166/6/19). “Переклад з англійської мови наукового твору FAQLQ-TF. Опитувальник якості життя дітей при харчовій алергії – Форма для підлітків (13–17 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Teenager Form (13–17 years)” (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №83918 від 14.12.2018 р.; галузеве нововведення в систему охорони здоров’я №165/6/19).

Два авторських права були зареєстровані по оптимізації “Алгоритму підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії” (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №83917 від 14.12.2018 р.; галузеве нововведення в систему охорони здоров’я №163/6/19) та розробці “Таблиці для розрахунку еквіваленту білка коров’ячого молока в різних молочних продуктах” (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 83916 від 14.12.2018 р.; галузеве нововведення в систему охорони здоров’я №164/6/19).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Одеського національного медичного університету, кафедрі педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії, кафедрі педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету. Результати дослідження впроваджені у лікувальний процес педіатричного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАДИТ» МОЗ України, відділення денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «Міської дитячої лікарні №5» Запорізької міської ради, педіатричного відділення КНП «Новояворівської

районної лікарні ім. Юрія Липи», алергологічного відділення КНП «Міської дитячої клінічної лікарні м. Львова», другого педіатричного відділення КНП «Дрогобицької дитячої міської лікарні», дитячого поліклінічного відділення КНП «4-ої міської клінічної лікарні м. Львова» та педіатричного відділення КНП «Миколаївської міської лікарні».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Авторкою самостійно поведений літературний і патентний пошук, узагальнені його результати для вивчення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література за темою роботи, разом з науковим консультантом сформульовані мета і завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Дисертанткою самостійно проведено збір, вивчення і аналіз клінічного матеріалу. Здобувачкою освоєні методи молекулярної діагностики алергії й основи інтерпретації отриманих результатів в Інституті туберкульозу та захворювань легень під керівництвом професора Ryszard Kurzawa (м. Рабка-Здруй, Польща; 2016 р.), які є важливими у виконанні даної роботи. Методики проведення ОПП освоєні у Регіональному центрі Венето з діагностики та лікування харчової алергії Університетської лікарні під керівництвом професорки Antonella Muraro (м. Падуя, Італія; 2017). Авторка пройшла стажування у Бостонській дитячій лікарні з удосконалення методик СОІТ під керівництвом ад'юнкт-професора Andrew MacGinnitie (м. Бостон, США; 2019). Здобувачка самостійно проводила організацію діагностичних процедур, ОПП, СОІТ і спостереження за пацієнтами в процесі виконання роботи.

Оцінка якості життя дітей з ХА проводилася за допомогою особисто валідизованих анкет для різних вікових груп. Авторка оригінального опитувальника Bertine Flokstra-de Blok (м. Гролінгер, Нідерланди) дала згоду на переклад опитувальника на українську мову і брала участь у написанні спільних публікацій щодо валідизації опитувальника в Україні.

Здобувачка особисто систематизувала отримані результати обстежень, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, самостійно написала всі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила наукові і практичні напрацювання в роботу лікувально-профілактичних і вищих медичних навчальних закладів України. Авторка не запозичувала та не використовувала в роботі ідеї та розробки співавторів публікацій.

На виконання роботи авторкою було отримало два гранти. Дослідження та вивчення матеріалів дисертаційної роботи проводилося в Україні та за її межами в рамках грантового проєкту: Bohdan Malaniak CSMC – RECOOP Young Scientists Research Grant №9 2018 –2020 “Polymorphic variants of *interleukin-13 R130Q* and *interleukin-4 T589C* in children with and without cow's milk allergy” („Поліморфні варіанти *інтерлейкіну-13 R130Q* та *інтерлейкіну-4 T589C* у дітей з та без алергії до білків коров'ячого молока”). Вивчення генетичних аспектів проводилося у співпраці зі Словацьким медичним університетом (м. Братислава, Словаччина), оцінка нутритивного статусу із вивченням рівня кальцію відбувалася в університеті Святого Іштвана

(м. Будапешт, Угорщина). Молекулярні дослідження проводилися у Віденському медичному університеті (м. Відень, Австрія).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорено на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (м. Рим, Італія; 2016); EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (м. Гельсінкі, Фінляндія; 2017); 8th RECOOP Annual Project Review Meeting (м. Загреб, Хорватія; 2017); 13th RECOOP Annual Project Review Meeting (м. Загреб, Хорватія; 2018); 9th RECOOP Annual Project Review Meeting (м. Братислава, Словаччина); RECOOP 14th Bridges in Life Sciences (м. Братислава, Словаччина; 2019); III з'їзд української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (м. Львів, Україна; 2017); Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги" (м. Київ, Україна; 2017); Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації, присвячений 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області (м. Дніпро, 2018); Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей" (м. Київ, Україна; 2018); 10th RECOOP Annual Project Review Meeting (м. Вроцлав, Польща; 2019); Międzynarodowe Sympozjum Alergii Pokarmowej (м. Бидгощ, Польща; 2019); Науково-практична конференція "Інновації в алергології та імунології" (2019); Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 115-й річниці кафедри педіатрії «Вибрані питання педіатричної практики» (м. Львів, Україна; 2019); Четвертий академічний симпозиум з педіатрії (м. Трускавець, Україна; 2020); EAACI Food Allergy and Anaphylaxis and the European Consortium on Application of Flow Cytometry in Allergy Meeting – FAAM-EUROBAT Digital (online; 2020); Міжнародна конференція "The 3rd International Workshop on Informatics & Data-Driven Medicine" (Львів, 2020); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Дитяча алергологія: вчора, сьогодні, завтра» (Львів, Україна; 2020); 16th RECOOP Bridges in Life Sciences Video Conference (2021); Всеукраїнський семінар з міжнародною участю з онлайн трансляцією „Анафілаксія: покращити обізнаність, зберегти життя” (2021); IX Міжнародна науково-практична конференція алергологів Слобожанщини “Алергійні захворювання в клінічній практиці” (м. Харків, Україна; 2021); Науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання в практиці сімейного лікаря та педіатра” (м. Львів, Україна; 2021); Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю “Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб” пам'яті видатного українського вченого-педіатра академіка НАМН України Віталія Григоровича Майданника (м. Київ, Україна; 2021); Науково-практична конференція з міжнародною участю “Європейські стандарти діагностики та лікування найпоширеніших захворювань дитячого віку” (м. Тернопіль, Україна; 2021); XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

(м. Харків, Україна; 2021); IV національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Чернівці, Україна; 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових праць, з яких: 1 монографія, 21 стаття, з яких 5 у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 11 статей у фахових медичних виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей у закордонних наукових журналах (з них 4 у виданні країни, що входить до Європейського Союзу), 14 – у вигляді тез доповідей науково-практичних конференцій і з'їздів (з них 9 – в іноземних), 3 патенти України на корисну модель. Отримано 6 свідоцтв про реєстрацію авторських прав на твір і 6 галузевих нововведень у систему охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Наукова праця викладена на 377 сторінках рукопису (бібліографічний опис розміщений на 45 сторінках), складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'ятих розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, рекомендацій щодо наукового та практичного використання здобутих результатів, списку використаної літератури (загальна кількість джерел – 410, з них – 88 кирилицею та 322 латиницею). Робота ілюстрована 49 таблицями та 35 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Роботу виконано на кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Пацієнтів обстежували і лікували у Львівському міському дитячому алергологічному центрі на базі комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», який є клінічною базою кафедри. Дослідження проводилося в чотири етапи (рис. 1).

На першому етапі (епідеміологічне дослідження) для вивчення поширеності ХГ у дітей раннього віку було роздано 4500 анкет у дошкільних установах і поліклініках у “Дні здорової дитини” в м. Львові та області (2017 р.). Отримано відповіді від 3267 (72,6 %) респондентів. Детальному аналізу підлягало 3214 анкет (71,42 % від загальної кількості розданих).

Другий етап дослідження (діагностичний пошук) передбачав відбір дітей із першого етапу і полягав у проведенні розширеної діагностики ХГ та виокремлення із широкої групи захворювань IgE-залежної АБКМ. Із 3214 респондентів на другий етап було запрошено 528 осіб раннього віку, з них 277 дітей, батьки яких вказали на наявність гіперчутливості до молока під час заповнення анкетних даних, і 251 рандомно обраних респондентів, батьки яких вказали про наявність повного здоров'я у їхніх дітей. Погодилося на участь в дослідженні 288 дітей, з яких 209 з гіперчутливістю до молока та 79 кваліфіковані батьками як “здорові”. У процесі проведених обстежень у групі дітей зі вказаною гіперчутливістю до молока (n=209) у 107 було підтверджено IgE-залежну АБКМ (65 з них дали згоду для проведення наступного етапу досліджень), у 70 діагностовано не-IgE-залежну ХГ і у 32 ХГ не підтверджено.

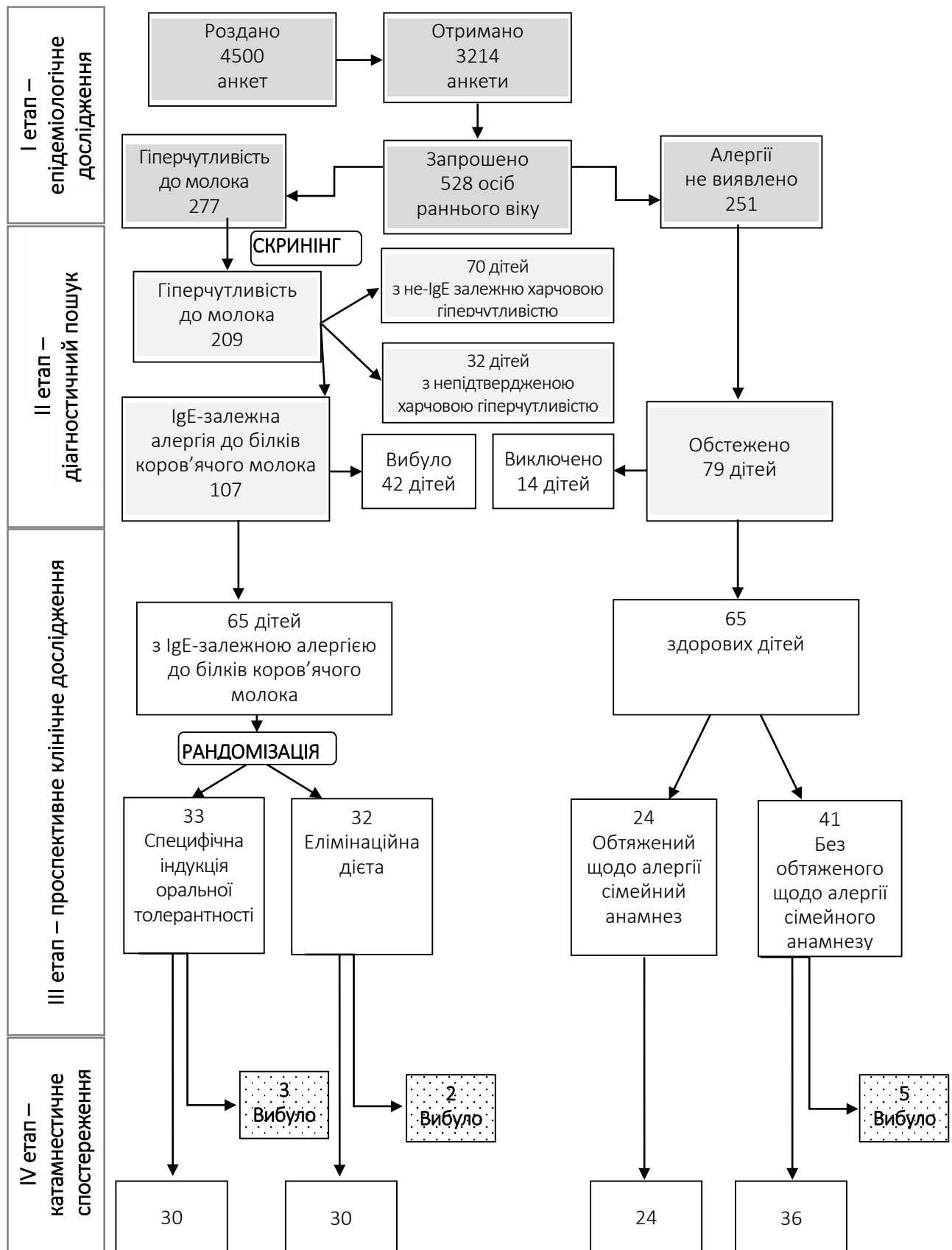


Рисунок 1. Схема організації дослідження

З групи “здорових” дітей ($n=79$) було виключено 14, оскільки в процесі збору анамнезу в 12 виявлені дані про захворювання, які батьки не вказали в анкеті, а в 2 дітей діагностовано безсимптомну сенсibiliзацію до молока. Таким чином, у подальшому дослідженні взяли участь 65 здорових дітей.

У третій етап (проспективне клінічне дослідження) залучали дітей для апробації різних схем дієтичної корекції у разі IgE-залежної АБКМ та порівняння із здоровими однолітками. Включено 130 дітей, з яких 65 з АБКМ сформували основну групу і 65 здорових склали групу порівняння. Дітей основної групи рандомізовано для призначення різних схем дієтичної корекції, з них 33 обрано для застосування СОІТ, 32 – ЕД. Групу порівняння склали 65 здорових дітей раннього віку, з яких 24 з обтяженим щодо алергії анамнезом і 41 без обтяженого анамнезу.

Четвертий етап (катамнестичний) полягав у проведенні трирічного спостереження за дітьми. У процесі проведення дослідження вибуло 10 дітей, з них 5 із основної групи і 5 з групи порівняння. Усі діти вибули невдовзі після початку дослідження, тому узагальнення клінічних показників і результатів лабораторних тестів проводилися у 120 дітей, які завершили дослідження повністю (60 з основної групи і 60 з групи порівняння).

Критеріями включення в основну групу дослідження були: діти віком 6 міс – 3 роки, позитивний нашкірний тест до молока (папула ≥ 3 мм методом прик) та рівень специфічних IgE до молока $\geq 0,35$ МО/мл, позитивна ОПП з молоком. У дослідження не залучали пацієнтів, у яких в анамнезі була анафілаксія, наявні важкі супутні або автоімунні захворювання, протипоказання до проведення ОПП. Усі відібрані пацієнти (їх батьки чи опікуни) дали письмову згоду на участь у дослідженні. Критеріями включення у групу порівняння були здорові діти віком 6 міс – 3 роки, батьки чи опікуни яких дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об’єктивних і додаткових методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами, зокрема наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 року «Про затвердження протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», №670 від 04.07.2016 року “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Атопічний дерматит” та міжнародних настанов: “Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines” (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014); “Diagnostic Approach and Management of Cow’s-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines” (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Guidelines, 2012).

Для оцінки ефективності дієтичної корекції проводилося детальне вивчення в динаміці особливостей перебігу АБКМ у дітей та порівняння стану їх здоров’я із здоровими однолітками впродовж трьох років, що передбачало

5 візитів у клініку: на початку дослідження (візит 1), через 6 (візит 2), 12 (візит 3), 24 (візит 4) та 36 місяців (візит 5).

Дітям з АБКМ на кожному візиті проводилися визначення толерованої кумулятивної кількості білка коров'ячого молока шляхом проведення ОПП з молоком (за методом, розробленим професоркою Antonella Muraro на базі Університетської лікарні м. Падуя, Італія) та оцінка якості життя (за допомогою особисто валідизованого українською мовою опитувальника авторки Bertine Flokstra-de Blok, м. Гролінгер, Нідерланди).

Для вивчення генетично детермінованої схильності до АБКМ був проведений аналіз поліморфізму генів *IL-4 T589C* (rs2243250 = C-590T, промутація, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exon 4, G>A, Arg130Gln) у всіх дітей, які брали участь у дослідженні (n=120). Генетичні дослідження виконані в рамках грантового проекту Bohdan Malaniak CSMC – RECOOP Young Scientists Research Grant 2018–2020 “Polymorphic variants of *interleukin-13 R130Q* and *interleukin-4 T589C* in children with and without cow's milk allergy” на базі Словацького медичного університету (м. Братислава, Словаччина) з використанням термоциклера C1000 („BioRad Laboratories”, США), олігонуклеотидних праймерів та набору реагентів для ампліфікації (“Thermo Fischer Scientific”, США).

Імунологічні дослідження з визначенням рівнів IL-4 (“Thermo Fisher Scientific Human IL-4 ELISA Kit”, США) та IL-13 (“Thermo Fisher Scientific Human IL-13 ELISA Kit”, США) у сироватці крові проводилися тричі в дітей основної групи (на початку дослідження, через 12 та 36 міс) і двічі в групі порівняння (через 12 та 36 міс з моменту включення в дослідження) в рамках грантового проекту Bohdan Malaniak CSMC – RECOOP Young Scientists Research Grant 2018–2020 “Polymorphic variants of *interleukin-13 R130Q* and *interleukin-4 T589C* in children with and without cow's milk allergy” на базі КНП “МДКЛ м. Львова”. Визначення рівнів інтерлейкінів проводилося методом імуноферментного аналізу за допомогою апарата StatFax 303 plus (“Awareness Technology”, США).

Дослідження рівня кальцію в сироватці крові проводилося в університеті Святого Іштвана (м. Будапешт, Угорщина) в рамках грантового проекту Bohdan Malaniak CSMC – RECOOP Young Scientists Research Grant №9 2018–2020 “Polymorphic variants of *interleukin-13 R130Q* and *interleukin-4 T589C* in children with and without cow's milk allergy”. Динаміку рівня кальцію в сироватці крові визначали двічі (на початку і на момент завершення дослідження) у всіх дітей, які брали участь у дослідженні за допомогою імуноферментного набору “VWR International Ltd” (США).

Для поглибленого вивчення показань до проведення СОІТ і прогнозування її ефективності у дітей основної групи було здійснено молекулярну алергодіагностику з визначенням специфічних IgE до компонентів алергенів молока та перехресно-реактивних альбумінів, а саме до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6, Fel d 2 та Can f 3 у рамках грантової програми на кафедрі патофізіології та алергологічних досліджень Віденського медичного університету (м. Відень, Австрія).

У трьох пацієнтів з АБКМ та епізодами харчової анафілаксії в анамнезі, а також у двох здорових дітей проведено вивчення змін поверхневих рецепторів еозинофілів у рамках співпраці між кафедрою педіатрії №2 (проф. Беш Л. В., доц. Мацюра О. І.) та кафедрою гістології, цитології та ембріології (проф. Луцик О. Д., проф. Білий Р. О.) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

На підставі всієї зібраної інформації було створено базу даних. Статистичний аналіз здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм Excel 2010 (Microsoft, USA), RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 та Prism 9.1.2 (серійний номер GPS-2158197-TGSV-68E7F) (О. Ю. Реброва, 2006; В. М. Зайцев, 2006; А. І. Орлов, 2004). Використовувалися описова статистика, кореляційний аналіз, параметричний аналіз Ст'юдента. Під час статистичної обробки отриманих результатів, що відповідали нормальному (гаусовському) розподілу, застосовували загальноприйняті в медицині методи варіаційної статистики. У процесі статистичної обробки даних за допомогою параметричних критеріїв перевірено отримані результати на вірогідність та надійність, що дало можливість об'єктивізувати інформацію, узагальнити окремі положення роботи, розробити відповідні висновки та пропозиції. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики з вирахуванням достовірності чисельних відмінностей. Проводився розрахунок середнього (X_M), мінімального (Min) і максимального (Max) значень, медіани (M), середньоквадратичного відхилення (SD), похибки середньої арифметичної (m), критичного рівня достовірності нульової гіпотези (p) або рівня значущості (P). Для визначення значущості окремих факторів і їх впливу на інші показники використовували дисперсійний аналіз. Отримані коефіцієнти кореляції (r) між параметрами у пацієнтів, що піддавалися обстеженню.

Для перевірки нормальності розподілення кількісних показників використовували критерій Шапіро-Уїлка. Кількісні дані з нормальним характером розподілу були представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє значення, SD – стандартне відхилення. Кількісні дані з розподілом, що відрізнялись від нормального, були представлені у вигляді $Me [25\%; 75\%]$, де Me – медіана, 25 % – 25-й перцентиль, 75 % – 75-й перцентиль.

Категорійні (якісні) ознаки були представлені у вигляді кількості пацієнтів, що мали ознаку, й у відсотках наявності ознаки в групі. Розраховувався 95 % довірчий інтервал за методами Вальда та кутового перетворення Фішера.

Для перевірки значущості різниці між групами категорійних (якісних) ознак використовували таблиці частот (таблиці 2×2) та критерій χ^2 Пірсона. Для перевірки значущості різниці між групами кількісних даних, що мали нормальний розподіл, використовували двосторонній t-критерій для непов'язаних груп. Для перевірки значущості різниці між групами кількісних даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні. Оцінка достовірності різниці більше ніж двох непов'язаних параметрів, розподіл яких відрізнявся від нормального, проводилася за допомогою H-критерія Крускала-Уолліса.

Аналіз взаємозв'язку між параметрами проводився за шляхом розрахунку парних коефіцієнтів кореляції Пірсона та Спірмена.

Для виокремлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на формування ХГ та толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією, було застосовано покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square). Для визначення тої частки дисперсії, яку можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників, аналізувався R-квадрат Нагелькерке (Nagelkerke R Square). Для оцінки якості отриманої моделі використовували ROC-аналіз. У результаті ROC-аналізу, окрім графіка ROC-кривої, аналізували показники площі під кривою (AUC), чутливості, специфічності та точності моделі (J. Brownlee, 2019; J.J. Dziak, 2019; A. Tharwat, 2020).

Відмінності вважали достовірними за рівня статистичної значущості $p < 0,05$. Для кожного з параметрів визначали рівень достовірності, використовували три градації рівнів достовірності: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (А. А. Халафян, 2007; О. Ю. Реброва, 2006).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведення епідеміологічного етапу дозволило виявити частоту ХГ у дітей раннього віку Львівської області за даними анкетування, що становить 25,20 % від загальної кількості респондентів, з них 8,60 % – гіперчутливість до молока.

Встановлено розподіл виявлення ХГ у різних клімато-географічних зонах Львівської області: м. Львів (36,3 %), Лісостеп (28,5 %), Полісся (24,3 %), Передкарпати (20,7 %), Карпати (16,3 %). Визначено структуру ХГ у дітей раннього віку Львівської області, в якій перше місце займає коров'яче молоко (34,24 %), друге – куряче яйце (28,31 %), третє – пшениця (23,49 %). У структурі ХГ практично у всіх клімато-географічних зонах перше місце займало коров'яче молоко. Отримані дані співпадають із літературними даними і результатами метааналізів про те, що у дітей раннього віку прояви симптомів ХГ пов'язані із споживанням молока та яйця (рис. 2).

У різних клімато-географічних зонах були різні звички у харчуванні, що пов'язані з територіальними та культуральними особливостями. У Карпатах виявлено більшу кількість гіперчутливості до риби (27,27 %) і меду (22,22 %), а гіперчутливість до сої виявлена практично лише у жителів Львова (8,52 %). У 8,78 % дітей причини ХГ з'ясувати не вдалося, причому найбільша частка припадала на Карпати (34,34 %), що можна пов'язати з браком діагностичних можливостей через географічну віддаленість від спеціалізованих медичних закладів.

Встановлено, що у 83,75 % дітей раннього віку прояви ХГ були виявлені до досягнення 2-річного віку, і основна частка (51,62 %) припадала на вікову групу 1-2 роки.

Аналіз отриманих даних показав, що вибірки були репрезентативними по частках міських і сільських жителів стосовно своїх регіонів. 58,4 % респондентів були жителями міст (Львів та перевага в двох інших зонах – Лісостеп і Полісся).

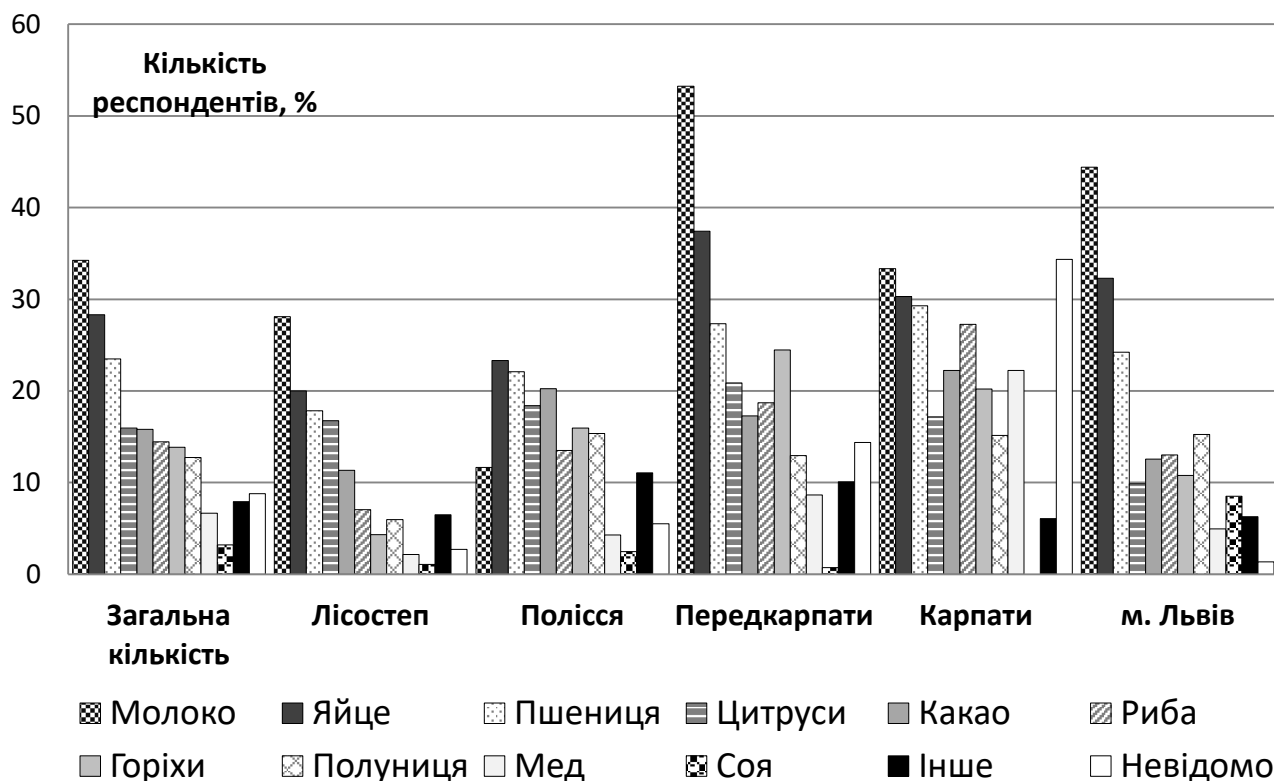


Рисунок 2. Структура розподілу виду харчової гіперчутливості у різних клімато-географічних зонах Львівської області

В сімейному анамнезі домінували хвороби шлунка та 12-палої кишки – 7,7 % ($n=248$; $\min$ 3,0 %; $\max$ 13,5 %; $p<0,001$), поліноз – 3,8 % ($n=121$; $\min$ 0,3 %; $\max$ 6,8 %; $p=0,001$) та захворювання шкіри – 2,7 % ($n=87$; $\min$ 1,5 %; $\max$ 4,3 %; $p=0,006$).

Фактор наявності тютюнокуріння в сім'ї був присутній у 3,5 % респондентів ($n=113$; $\min$ 0,7 %; $\max$ 7,9 %; $p<0,001$). Слід зазначити, що у Поліссі та Львові зафіксовані найнижчі цифри тютюнокуріння, а найвищі – у Передкарпатах та Карпатах.

Епідеміологічний аналіз дозволив отримати зі слів батьків інформацію про анамнез та умови проживання дітей раннього віку. Проаналізовано значущість 56 потенційних чинників ризику ХГ у дітей раннього віку. Проведений статистичний аналіз дозволив серед ряду цих факторів виділили вісім ознак, що мали достовірний зв'язок з формуванням ХГ у дітей раннього віку, а саме: бронхіальна астма в родичів; поліноз у родичів; кропив'янка в родичів; захворювання шкіри в батьків (у батька та / або матері); хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки в родичів; наявність тютюнокуріння в сім'ї; часте споживання їжі в пунктах масового харчування; проживання в місті чи селі.

Викладені вище дані стали підставою для проведення комплексного аналізу впливу різних чинників на формування ХГ у дітей із застосуванням методу логістичної регресії (табл. 1).

Таблиця 1

Коефіцієнти логістичної регресії чинників ризику харчової гіперчутливості у дітей раннього віку, включених у модель

№	Фактор	Умовне позначення	R	P
1	Константа		-1,16	<0,001
2	Бронхіальна астма в родичів	V1	0,61	0,026
3	Поліноз в родичів	V2	1,16	<0,001
4	Кропив'янка у родичів	V3	0,67	0,020
5	Захворювання шкіри в родичів	V4	1,36	<0,001
6	Хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки в родичів	V5	0,21	0,280
7	Наявність тютюнокуріння в сім'ї	V6	1,06	<0,001
8	Проживання в місті	V7	-0,75	<0,001
9	Часте споживання їжі в пунктах масового харчування	V8	0,10	0,689

Дана модель є достовірною: $p < 0,0001$ при χ^2 (ксі-квадрат) = 241. AUC (площа під ROC кривою) = 0,66; 95 % ДІ = 0,64-0,69. Чутливість 59,23 %, специфічність 66,17 %.

Перетворивши рівняння логістичної регресії, можна розрахувати ризик розвитку харчової гіперчутливості у конкретної дитини раннього віку. Для цього для кожної дитини з коваріантними значеннями V1-V8 потрібно обчислити:

$$Z = -1,16 + V1*0,61 + V2*1,16 + V3*0,67 + V4*1,36 + V5*0,21 + V6*1,06 - V7*0,75 + V8*0,1.$$

Тоді ймовірність розвитку харчової гіперчутливості оцінюється як:

$$P(z) = \frac{1}{1 + 2,72^{-z}} * 100 \ %.$$

Розроблений спосіб індивідуального розрахунку ризику розвитку ХГ у дітей раннього віку має практичне значення і може бути використаний у повсякденній клінічній практиці. Дані проведеного математичного аналізу були використані для індивідуального прогнозування розвитку ХГ у дітей і розширення групи дітей, яким потрібно застосовувати профілактичні заходи.

У трьох пацієнтів з АБКМ були зареєстровані епізоди харчової анафілаксії в анамнезі. Проведено вивчення змін поверхневих рецепторів еозинофілів у цих хворих і двох здорових дітей. Для мікроскопічної візуалізації клітинних мазків розраховували інтегровану оптичну щільність (площа флуоресценції, інтегрована з флуоресцентним сигналом) та середню інтенсивність флуоресценції (середній флуоресцентний сигнал у межах кожної клітини) для еозинофільних гранулоцитів, виявлених шляхом їх фарбування аніліновим синім. Кількісне визначення

зображень за допомогою спектроскопії на ближньому інфрачервоному каналі показало, що кількість IgE на поверхні еозинофілів була достовірно вищою у дітей із АБКМ у порівнянні із здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Вперше досліджено, що за умов АБКМ на еозинофілах відбувається зростання кількості зв'язаних молекул IgE та антиген-специфічних мішеней до казеїну ($p < 0,05$). Зростання інтегрованої кількості рецепторів і середнього значення флуоресценції свідчить про метаболічну активацію еозинофілів і може бути поясненням розвитку клінічних симптомів у дітей з анафілаксією в анамнезі.

Для проведення порівняльного аналізу частоти розподілу генотипів і алелів поліморфного локуса R130Q гена *IL-13*, поліморфного локуса T589C гена *IL-4* було залучено 120 дітей, з них 60 із основної групи з підтвердженою АБКМ та 60 здорових дітей групи порівняння. Проведене дослідження показало, що у дітей з АБКМ, порівняно із здоровими однолітками, зареєстровано достовірно вищу частоту генотипів GA та AA поліморфного локуса R130Q гена *IL-13* (43,5 % проти 22,4 %; $p < 0,05$) і (8,7 % проти 0 %; $p < 0,05$). Наявна достовірно вища частота генотипу GG поліморфного локуса R130Q гена *IL-13* у здорових, порівняно з даними дітей з групи АБКМ (77,6 % проти 47,8 %; $p < 0,01$), що може свідчити про протективну дію генотипу GG відносно ризику розвитку АБКМ у дітей раннього віку.

На рисунку 3 показано розподіл частот генотипів і алелів поліморфного локуса R130Q гену *IL-13*.

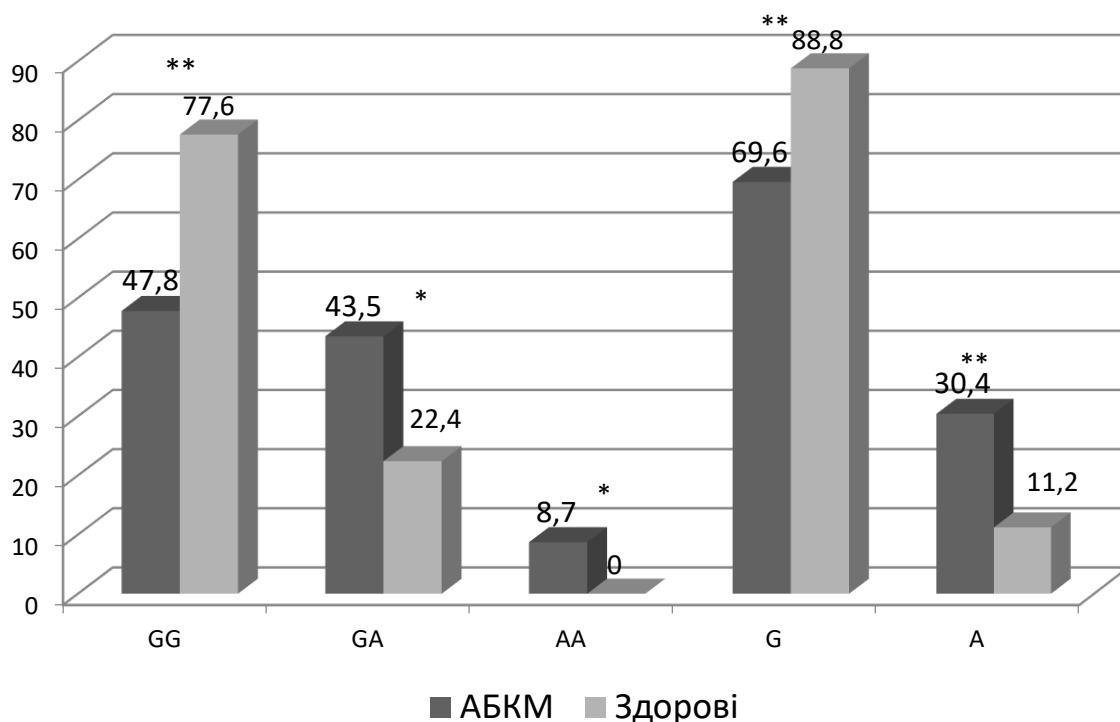


Рисунок 3. Розподіл частот генотипів (GG, GA, AA) і алелів (G, A) поліморфного локуса R130Q гена *IL-13*

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму R130Q гена *IL-13* в обстежених групах показав, що алель G достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався у здорових (88,8 %), ніж у дітей з АБКМ (69,6 %). І навпаки, алель А у три рази частіше реєструвався у групі з АБКМ (ВІШ з 95 % ДІ 3,47 (1,67–7,18); $p < 0,01$).

Аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів СС, СТ, а також ТТ одонуклеотидного поліморфізму Т589С гена *IL-4* показав достовірно вищу частоту генотипу СС поліморфного локуса Т589С гена *IL-4* у дітей з АБКМ, порівняно зі здоровими однолітками (92,2 % проти 58,8 %; $p < 0,01$).

Достовірно вищу частоту генотипів СТ і ТТ поліморфного локуса Т589С гену *IL-4* зафіксовано у здорових, порівняно із дітьми з АБКМ (25,5 % проти 7,8 %; $p < 0,05$) і (15,7 % проти 0 %; $p < 0,01$). Наведені результати вказують на протекторні властивості генотипів СТ та ТТ поліморфного локуса Т589С гена *IL-4* щодо ризику формування у дітей АБКМ. Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму Т589С гена *IL-4* в обстежених групах дітей показав, що алель Т достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався у здорових (28,4 %) щодо дітей з групи АБКМ (3,9 %). І навпаки, алель С достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався в групі дітей з АБКМ (96,1 %) щодо здорових однолітків (71,6 %).

На рисунку 4 показано розподіл частот генотипів і алелів поліморфного локуса Т589С гена *IL-4*.

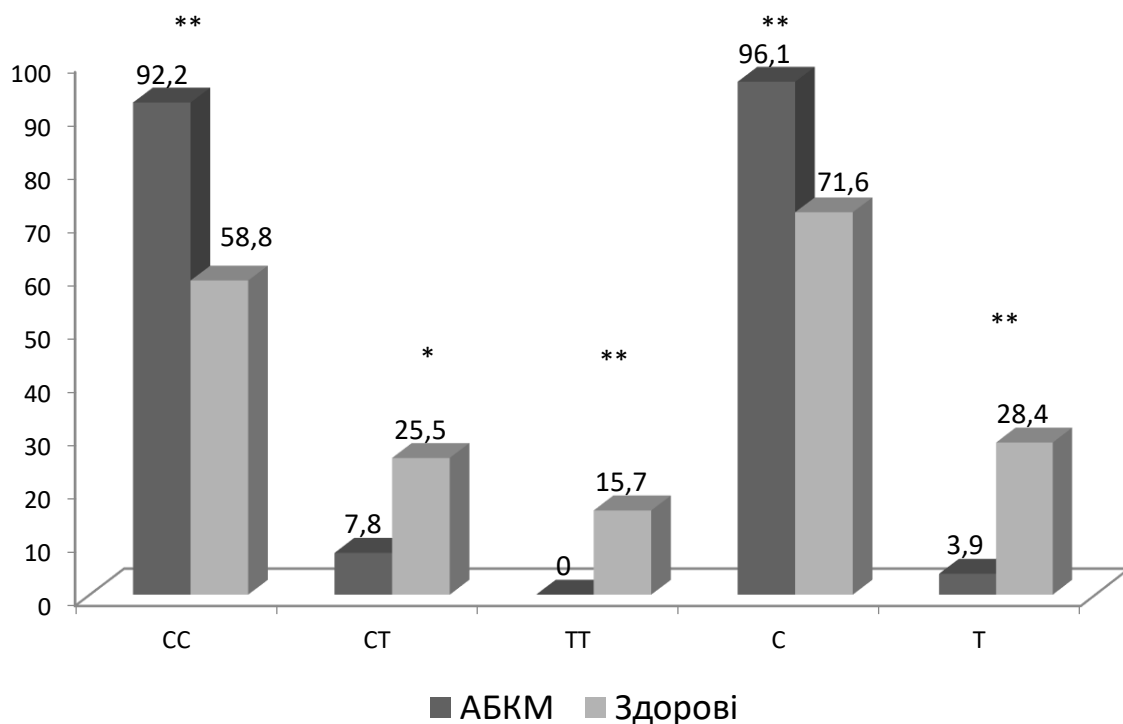


Рисунок 4. Розподіл частот генотипів (СС, СТ, ТТ) і алелів (С, Т) поліморфного локуса Т589С гена *IL-4*

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Внаслідок проведених імунологічних досліджень з'ясовано, що на старті спостереження рівні IL-4 та IL-13 були вищими у дітей з АБКМ, порівняно зі здоровими однолітками. Застосування СОІТ впродовж 36 місяців дозволило досягнути істотно кращих порівняно з елімінацією результатів, зокрема у групі СОІТ рівень IL-4 зменшився у 2,7 рази, тоді як у групі ЕД зріс у 2 рази ($p < 0,01$). Рівень IL-13 зменшився у 2,6 рази в групі СОІТ і зріс у 1,5 рази у групі ЕД ($p < 0,01$). Результати показали статистично достовірну відмінність IL-4 та IL-13 у дітей з АБКМ при різних схемах дієтичної корекції, зокрема ефективність методу СОІТ ($p < 0,01$).

Вивчення вірогідності різниці між показниками IL-4 в сироватці крові в динаміці на фоні різних методів лікування, залежно від поліморфізму генів *IL-4 T589C*, дозволило виявити, що у разі застосування СОІТ спостерігається значне зниження рівня IL-4 у пацієнтів з генотипом CC ($p < 0,001$) поліморфного локуса *T589C гена IL-4*.

Вивчення вірогідності різниці між показниками IL-13 в сироватці крові в динаміці на фоні різних методів лікування, залежно від поліморфізму генів *IL-13 R130Q*, показало, що у разі застосування СОІТ спостерігається значне зниження рівня IL-13 у дітей з генотипами GA ($p = 0,03$) та GG ($p < 0,001$) поліморфного локуса *R130Q гена IL-13*.

У дітей з АБКМ проводилася оцінка молекулярного профілю сенсibilізації, яка показала найвищі показники sIgE до трьох мажорних молекул: sIgE до Bos d 4 (2,10 в групі СОІТ та 2,00 в групі ЕД, kUa/L), sIgE до Bos d 8 (1,90 та 1,55 kUa/L відповідно) та sIgE до Bos d 5 (0,85 та 1,60 kUa/L відповідно).

Коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена дозволили вивчити статистично значущі кореляційні зв'язки між різними ознаками. Встановлено, що рівень sIgE до мажорного компоненту молока казеїну (Bos d 8) має статистично значущий кореляційний зв'язок із діаметром папули ($r = 0,44$) при прик-тестуванні, sIgE Can f 3 ($r = 0,39$) та sIgE Bos d 4 ($r = 0,28$). Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) має статистично значущий кореляційний зв'язок із Fel d 2 ($r = 0,64$) та Can f 3 ($r = 0,44$), що свідчить про перехресну реактивність з тваринами, зокрема котом і собакою.

Вперше доведено, що незалежними предикторами, які зменшують ймовірність формування толерантності у разі застосування ЕД, є діаметр папули при прик-тестуванні понад 5 мм та sIgE до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 у концентрації $\geq 0,35$ kUa/L. Низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом СОІТ.

Толеранцію дитиною білків коров'ячого молока оцінювали в грамах толерованого білка і проводили на кожному візиті у дітей з АБКМ. Профіль толеранції пацієнтів поділявся на три групи: не толерує (0–0,99 г), частково толерує (1–3,99 г), повністю толерує (понад 4 г).

На початку дослідження пацієнти обох груп не могли толерувати молочних продуктів, з них 43,3 % практично не толерували, а 56,7 % частково толерували.

У пацієнтів з групи СОІТ вдалося досягнути повної толерантності через 12 міс у 66,7 % ($n=20$) дітей і через 36 міс у 96,7 % ($n=29$). Лише в одного пацієнта на момент завершення дослідження утримувалася часткова толеранція білків коров'ячого молока. Слід зазначити, що даний пацієнт толерував 3,705 г білка, що дозволяло безсимптомно споживати 140 мл коров'ячого молока щоденно.

У жодного пацієнта з групи ЕД через 12 міс не вдалося досягнути повної толерантності, часткова толеранція розвинулася у 96,7 % ($n=29$) дітей і в 3,33 % ($n=1$) не було толеранції молока. Через 36 міс у 83,3 % ($n=25$) спостерігалася часткова толеранція, у 16,7 % ($n=5$) – повна.

У пацієнтів, які отримували СОІТ, уже через 12 міс з моменту призначення терапії була достовірна різниця щодо часткової толеранції білка і становила 2,92 г, порівняно з групою ЕД, де показник склав 1,69 г. Слід зазначити, що середня кумулятивна кількість білка у групі СОІТ зросла на 1,82 г, порівняно із стартовим показником на початку дослідження і на 0,55 г у групі ЕД. Таким чином, процес формування толерантності до молока відбувався значно швидше і в більшій кількості досліджуваних у групі СОІТ та прослідковувалася достовірна різниця в динаміці через 12 міс і 36 міс з моменту призначення терапії. У групах показники були порівнюваними на старті дослідження ($p>0,05$), проте достовірно відрізнялися на момент завершення дослідження і становили 6,01 г [0,50; 6,01] в групі СОІТ та 2,66 г [1,42; 2,18] в групі ЕД ($p<0,05$).

Оцінка якості життя включала бальну оцінку трьох шкал (від 0 до 6): емоційний вплив (ЕВ); тривогу, пов'язану з їжею (ТІ); соціальні та дієтичні обмеження (СДО). Опитування якості життя дозволило виявити, що загальний бал показників достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах ($p>0,05$). Результати показали статистично достовірну відмінність показника шкали СДО уже через 6 міс з моменту застосування СОІТ ($p<0,05$), а ЕВ та ТІ – через 12 міс ($p<0,05$).

Загальний бал анкети достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах і становив 2,64 [2,38; 3,07] в групі СОІТ та 2,54 в групі ЕД [2,16; 2,85] ($p>0,05$). Через 6 міс з моменту лікування загальний бал становив 1,89 [1,66; 2,27] у групі СОІТ та 2,29 [2,00; 2,57] у групі ЕД ($p<0,05$). Через рік з моменту лікування почала спостерігатися достовірна різниця оцінки якості життя у пацієнтів з різними схемами лікування: показник становив 1,29 [0,95; 1,64] в дітей, що отримували СОІТ та 2,04 [1,79; 2,36] у групі ЕД ($p<0,05$). На 2-й рік – 0,71 [0,52; 0,86] у групі СОІТ та 1,75 [1,32; 2,05] у групі ЕД ($p<0,05$). На 3-й рік – 0,43 [0,29; 0,50] у групі СОІТ та 1,68 [1,11; 2,04] у групі ЕД ($p<0,05$) (рис. 5).

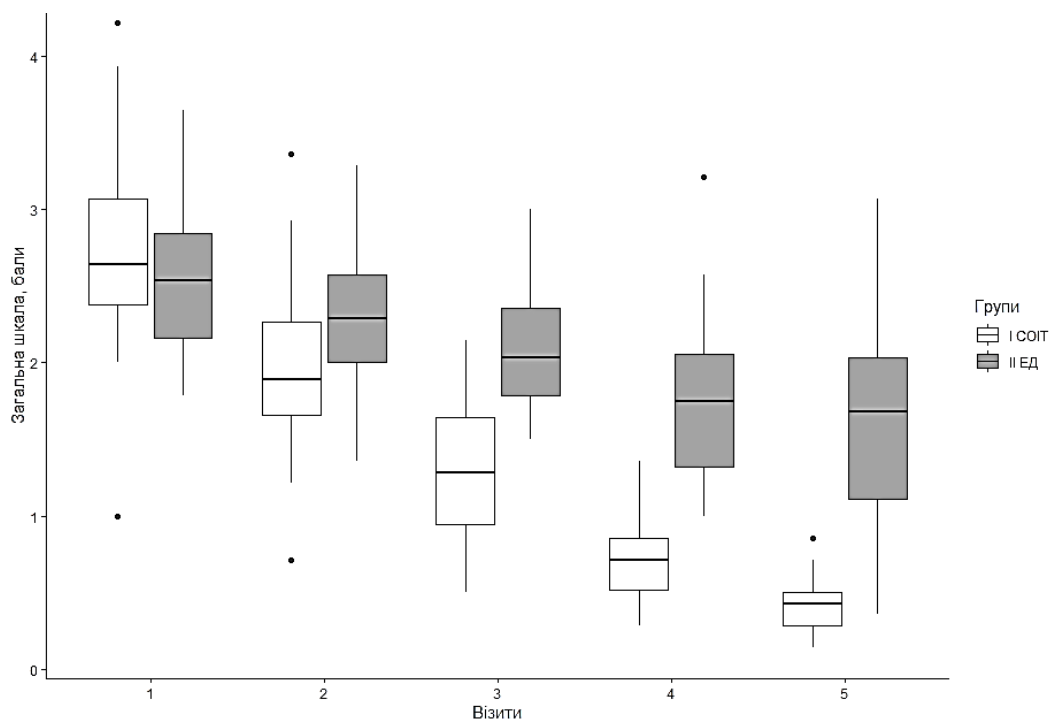


Рисунок 5. Динамічні зміни загальної бальної оцінки шкали якості життя дітей

Окремо вивчалася кореляція між кумулятивною кількістю білка коров'ячого молока (г) та результатами шкал опитувальника (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляція між кумулятивною кількістю білка коров'ячого молока (г) та результатами шкал опитувальника

Шкала	Візити				
	1	2	3	4	5
Емоційний вплив	-0.21	-0.13	-0.37*	-0.66*	-0.78*
Тривога, пов'язана з їжею	-0.16	-0.22	-0.4*	-0.63*	-0.75*
Соціальні та дієтичні обмеження	-0.07	-0.14	-0.41*	-0.66*	-0.74*
Загальний бал	-0.24	-0.21	-0.5*	-0.73*	-0.79*

Примітка: * – $p < 0,05$

Проведений аналіз показав, що починаючи з третього візиту (12 місяців з моменту включення в дослідження) спостерігалася достовірна різниця між кумулятивною кількістю білка коров'ячого молока (г) та результатами шкал опитувальника.

У разі використання СОІТ у дітей з АБКМ простежувалося суттєве покращання шкали ТІ пропорційно зі зростанням кумулятивної кількості білка. Водночас, чим менша кумулятивна кількість білка (нижче 4 г), тим вища оцінка шкали ТІ та загального балу, що свідчить про низьку якість життя (рис. 6).

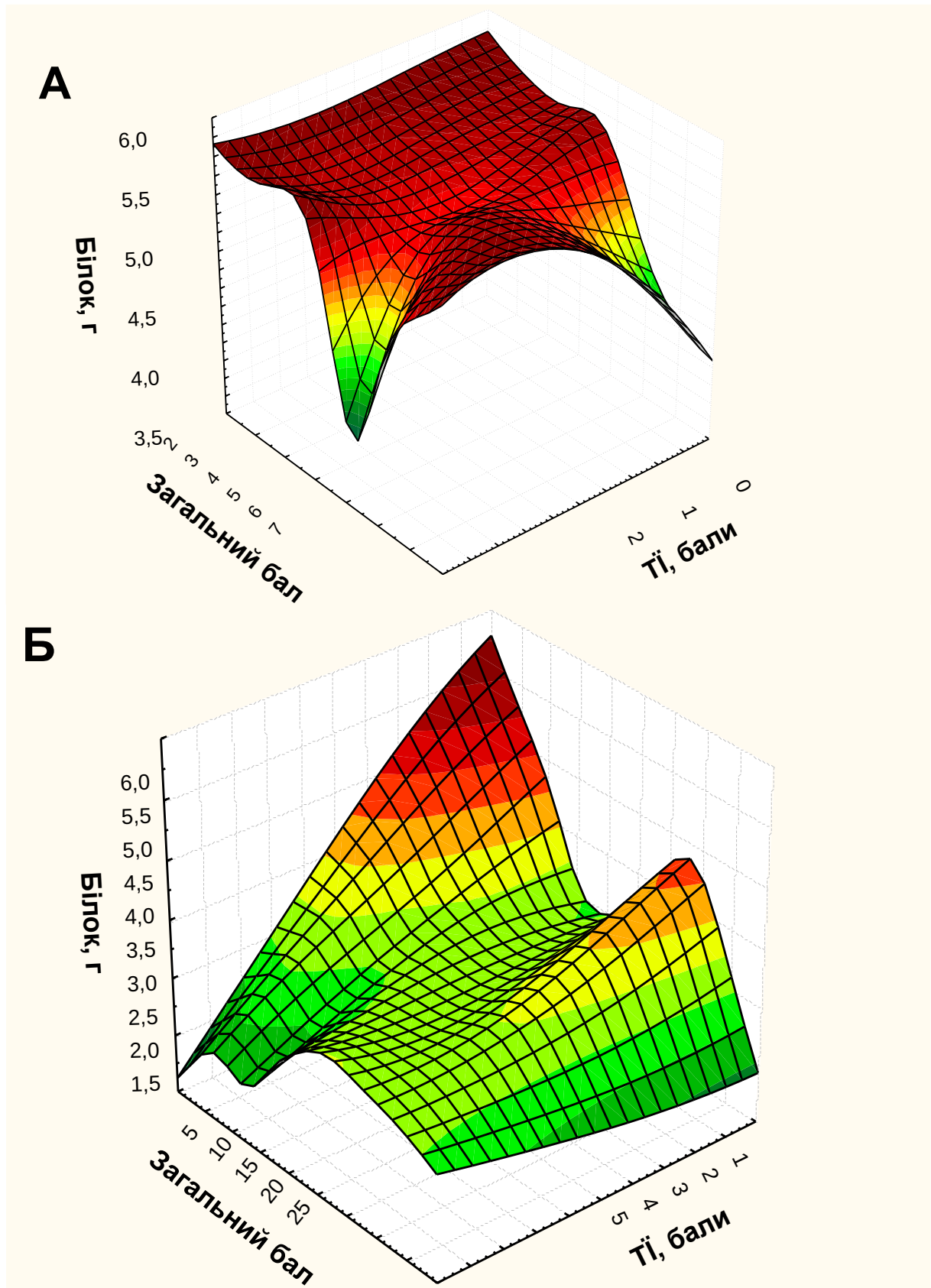


Рисунок 6. Взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом і балом тривоги, пов'язаної з їжею, у групах специфічної оральної індукції толерантності (А) та елімінаційної дієти (Б)

Таким чином, проведені дослідження дозволи встановити найвагоміші чинники, які дозволяють прогнозувати ризик розвитку ХГ і вчасно організувати профілактичні заходи. Запропонований чіткий алгоритм діагностики дозволяє виокремити IgE-залежну АБКМ з великої групи ХГ. Встановлено, що ключовим елементом успішного розвитку нових персоналізованих підходів до дієтичної корекції IgE-залежної АБКМ є запропонований розрахунок ймовірності формування толерантності до білків коров'ячого молока при застосуванні ЕД. У разі низької ймовірності формування толерантності повинна бути рекомендована СОІТ, яка є сучасним методом лікування АБКМ і дозволяє впродовж 36 місяців досягнути істотно кращих порівняно з елімінацією результатів за такими критеріями: зростання кумулятивної кількості білка коров'ячого молока ($p < 0,05$), зростання рівню кальцію в сироватці крові ($p < 0,05$), зниження рівнів IL-13 та IL-4 в сироватці крові ($p < 0,01$) та покращення показників якості життя ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Харчова алергія – важлива медична і соціальна проблема педіатричної науки і практики. У структурі харчової сенсibilізації дітей раннього віку провідне місце займає алергія до білків коров'ячого молока (АБКМ), переважно зумовлена IgE-залежними механізмами. За нашими даними в діагностиці і лікуванні IgE-залежної АБКМ не використовуються усі існуючі можливості, зокрема дуже обмежено застосовується специфічна оральна індукція толерантності (СОІТ). Тому підвищення ефективності ранньої діагностики та лікування IgE-залежної АБКМ шляхом розробки і впровадження оптимізованого комплексу діагностичних і лікувальних заходів є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

2. Частота харчової гіперчутливості у дітей раннього віку у Львівській області становить 25,20 %, з них 8,60 % – гіперчутливість до коров'ячого молока. У структурі харчової гіперчутливості провідне місце займають коров'яче молоко (34,24 %), куряче яйце (28,31 %) і пшениця (23,49 %).

3. Ймовірність розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку можна розрахувати на підставі прогностичної математичної моделі ($p < 0,0001$). Ризик її розвитку зростає, якщо у родині відзначаються захворювання шкіри (коефіцієнт логістичної регресії $R = 1,36$), поліноз ($R = 1,16$), кропив'янка ($R = 0,67$), бронхіальна астма ($R = 0,61$), хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки ($R = 0,21$), а також наявність тютюнокуріння ($R = 1,06$) і частого споживання їжі в пунктах масового харчування ($R = 0,10$).

4. Основними харчовими тригерами анафілактичних реакцій у дітей були коров'яче молоко, горіхи, арахіс, риба, гречка. При цьому спостерігається зростання кількості зв'язаних молекул IgE та антиген-специфічних мішеней на еозинофілах ($p < 0,05$). Зростання інтегрованої кількості рецепторів та середнього значення флуоресценції еозинофілів

свідчить про метаболічну активацію даних клітин та пояснює наявність клінічних симптомів анафілаксії.

5. Вивчення рівнів специфічних IgE до мажорних і мінорних компонентів молока (Bos d 8, Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3) дозволяє оптимізувати діагностику IgE-залежної АБКМ і оцінити можливість перехресних реакцій. Установлено, що мажорний компонент молока казеїн (Bos d 8) має статистично значущий кореляційний зв'язок із діаметром папули ($r=0,44$) при прик-тестуванні, специфічними IgE (sIgE) до Can f 3 ($r=0,39$) та sIgE до Bos d 4 ($r=0,28$).

6. Маркером генетично детермінованої схильності до АБКМ є поліморфізм генів *IL-4 T589C* (rs2243250 = C-590T, промутація, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exon 4, G>A, Arg130Gln). Наявність генотипу CC поліморфного локусу T589C *гена IL-4* збільшувала ризик виникнення у дитини АБКМ (ВІШ з 95 % ДІ 8,23 (2,57–26,32); $p < 0,01$). Алель C достовірно частіше зустрічався у групі дітей з АБКМ, порівняно із здоровими дітьми (ВІШ з 95 % ДІ 9,73 (3,28–28,9); $p < 0,01$). Наявність у дитини генотипів GA та AA поліморфного локусу R130Q *гена IL-13* достовірно частіше реєструвалася у дітей з АБКМ ($p < 0,05$), а GG у здорових дітей ($p < 0,01$). Наявність у дитини генотипу GA поліморфного локусу R130Q *гена IL-13* збільшувала ризик формування АБКМ (ВІШ з 95 % ДІ 2,66 (1,14–6,22); $p < 0,05$). Алель A достовірно частіше зустрічався в дітей з АБКМ (ВІШ з 95 % ДІ 3,47 (1,67–7,18); $p < 0,01$).

7. Результати шкірного прик-тестування та оцінка молекулярного профілю сенсibilізації до білків коров'ячого молока дозволяють прогнозувати ймовірність формування харчової толерантності ($p = 0,0014$). Незалежними предикторами, які зменшують ймовірність формування толерантності при застосуванні елімінаційної дієти (ЕД) є: діаметр папули понад 5 мм та рівень специфічних IgE до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 у концентрації $\geq 0,35$ kUa/L. Низька ймовірність формування толерантності є рекомендацією для призначення дієтичної корекції методом СОІТ.

8. Застосування СОІТ дозволило впродовж 36 місяців досягти істотно кращих порівняно з елімінацією результатів за такими критеріями: зростання кумулятивної кількості білка коров'ячого молока ($p < 0,05$), зростання рівню кальцію в сироватці крові ($p < 0,05$), зниження рівнів IL-13 та IL-4 в сироватці крові ($p < 0,01$).

9. Лікування методом СОІТ дозволило суттєво покращити якість життя дитини і її батьків, що проявлялося зниженням бальної оцінки емоційного впливу (в групі СОІТ з 3.00 [2.33; 3.50] до 0.33 [0.33; 0.50] та в групі ЕД з 2.42 [1.83; 3.13] до 1.50 [1.00; 1.83]; $p < 0,05$); тривоги, пов'язаної з їжею (відповідно з 2.33 [1.67; 3.25] до 0.33 [0.33; 0.67] та з 2.83 [2.08; 3.33] до 1.67 [1.00; 2.33]; $p < 0,05$); соціальних та дієтичних обмежень (відповідно з 2.50 [1.80; 3.35] до 0.40 [0.20; 0.60] та з 2.50 [2.05; 3.00] до 1.80 [1.05; 2.20]; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розраховані фактори ризику розвитку харчової гіперчутливості дозволяють індивідуально прогнозувати дану патологію і вчасно розпочинати відповідні профілактичні заходи. Ризик розвитку харчової гіперчутливості зростає, якщо у родині відзначаються захворювання шкіри, поліноз, кропив'янка, бронхіальна астма, хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а також наявність тютюнокуріння і частого споживання їжі в пунктах масового харчування.

2. Діагностичний алгоритм алергії до білків коров'ячого молока повинен включати дані анамнезу, аналіз клінічних симптомів, нашкірне прик-тестування, визначення специфічних IgE (sIgE) до екстракту алергенів коров'ячого молока та проведення оральних провокаційних проб. Обсяг обстежень визначається віком дитини, рівнем показника sIgE, що дозволяє прогнозувати ризик важкості реакції та вибирати для подальших обстежень відповідний рівень медичної установи. Дитині віком до 12 місяців у разі sIgE < 0,7 kU/L дослідження проводять в спеціалізованому стаціонарі (середній ризик), у разі sIgE ≥ 0,7 kU/L – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик). У віковій категорії від 1 до 3 років у разі sIgE ≥ 0,35 kU/L та < 0,7 kU/L, папули 3–4 мм тестування проводять в кабінеті алерголога в амбулаторних умовах (низький ризик); у разі sIgE ≥ 0,7 kU/L та < 10 kU/L, папули 5–9 мм – у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик); у разі sIgE ≥ 10 kU/L, папули понад 10 мм – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик). Дитині віком понад 3 роки у разі sIgE ≥ 0,35 kU/L та < 2,0 kU/L, папули 3–7 мм дослідження проводять в кабінеті алерголога в амбулаторних умовах (низький ризик); у разі sIgE ≥ 2 kU/L та < 15 kU/L, папули 8–11 мм – у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик); у разі sIgE ≥ 15 kU/L, папули понад 12 мм – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик).

3. Кількість діагностичних кроків під час проведення оральної провокаційної проби забезпечується логарифмічним збільшенням дози і залежить від прогнозованого ризику розвитку реакції: низький ризик – „три кроки” (30, 70, 100); середній ризик – „шість кроків” (1, 3, 12, 30, 60, 100); високий ризик – „дев'ять кроків” (лабіальна проба, 1, 3, 6, 12, 25, 50, 100). Специфічну індукцію оральної толерантності треба починати з безпечної кількості продукту, що дорівнює третинній дозі від кумулятивної кількості білка, досягнутої під час оральних провокаційних проб.

4. При виборі терапевтичної тактики у дітей з алергією до білків коров'ячого молока необхідно враховувати діаметр папули при нашкірному тестуванні та рівні специфічних IgE до компонентів молока. У разі діаметру папули понад 5 мм та sIgE до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 у концентрації ≥ 0,35 kUa/L доцільно рекомендувати пацієнту лікування методом специфічної оральної індукції толерантності.

5. У пацієнтів з алергією до білків коров'ячого молока під час проведення специфічної оральної індукції толерантності, яка є довготривалим методом терапії і полягає у щоденному введенні необхідної кількості продукту за наростаючою індивідуальною схемою, необхідно урізноманітнювати вид введеного продукту з

перерахунку на відповідну кількість білка (молоко, сметана, йогурт, сир, морозиво). Така тактика дозволяє оптимізувати харчування і попередити негативізм дитини на щоденне вживання однотипного продукту. Кожного пацієнта необхідно забезпечити розробленими брошурами-пам'ятками «Індукція оральної толерантності» та «Харчова анафілаксія: як розпізнати і лікувати».

6. Для оцінки якості життя дітей раннього віку з АБКМ рекомендовано застосовувати валідизований нами на українську мову «Опитувальник якості життя у разі харчової алергії – Форма для батьків (0–12 років)». Опитувальник нескладний для практичного застосування, містить 14 запитань і включає вивчення емоційного впливу, тривоги, пов'язаної з їжею, соціальних та дієтичних обмежень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Беш Л. В., Мураро А., Мацюра О., Бонагуро Р. Досвід діагностики та лікування алергії на молоко в дітей у м. Падуя (Італія). *Астма та алергія*. 2017. №3. Р. 64–71. ISSN 2307-3373. (Здобувачем проведено опис клінічних випадків під час стажування в Університетській лікарні м. Падуя, (Італія), участь у постановці оральних провокаційних проб, підготовлено статтю до друку).
2. Беш Л. В., Мацюра О. І., Бобик В. П. Оральні провокаційні проби в педіатрії: показання, ризики та власний досвід. *Здоров'я дитини*. 2017. №7 (12). С. 797–802. DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116185. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
3. Беш Л. В., Фус С. В., Мацюра О. І., Микитчин О.М. Індивідуальний підбір програм харчування у дітей з різними формами алергії. *Современная педиатрия*. 2017. №7 (87). С. 64–69. DOI: 10.15574/SP.2017.87.64. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук і статистична обробка даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
4. Беш Л. В., Мацюра О. І. Харчова анафілаксія: аналіз протокольних стандартів, літературних даних і власний клінічний досвід. *Астма та алергія*. 2017. №4 (17). С. 26–31. ISSN 2307-3373. (Здобувачем проведено літературний пошук, призначено лікування, сформовано рекомендації з метою запобігти анафілаксії в майбутньому, підготовлено статтю до друку).
5. Беш Л. В., Мацюра О. І. Гіперчутливість до харчових додатків у дітей: аналіз причин виникнення та власний досвід діагностичного пошуку і клінічного спостереження. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2017. №8 (44). С. 30–37. ISSN 2304-7437. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, підготовлено статтю до друку).
6. Беш Л. В., Мацюра О. І., Ліщук-Якимович Х. О., Пакуляк Р. М., Луговської С. В. Труднощі диференціальної діагностики атопічного дерматиту в дітей. *Здоров'я дитини*. 2018. №13 (6). С. 570–575. DOI: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143161. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний

пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

7. Besh L., Matsyura O., Houmani F. Optimization of external care in children of early age with skin symptoms of food allergy. *Asthma and allergy*. 2019. №1. P. 31–35. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-31-35. ISSN 2307-3373. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
8. Мацюра О. І. Алгоритм проведення оральних провокаційних проб з молоком у дітей віком 1–3 роки: аналіз існуючих стандартів та власний досвід. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2021. №41. С. 74–83. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-41-08. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
9. Беш Л. В., Мацюра О. І. Особливості розвитку, перебігу й принципи діагностики харчової анафілаксії у дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2021. №2 (16). С. 69–74. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.229892>. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
10. Мацюра О. І. Фактори розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку. *Український журнал медицини, біології та спорту. Серія «Медицина»*. 2021. Т. 6, №2 (30). С. 101–107. DOI: 10.26693/jmbs06.02.101. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
11. Беш Л. В., Мацюра О. І., Новикевич С. З., Готор Т. Г., Янчинська О. В. Особенности структуры сенсibilизации пациентов с аллергической патологией в западном регионе Украины. *Военная медицина*. 2018. №4. С. 6–15. (Здобувачем проведено вивчення сенсibilізації, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).
12. Besh L., Matsyura O., Lishchuk-Yakymovych H., Pukaliak R., Lugovskyi S. Difficulties in differential diagnosis of skin allergies in children. *Advanced Studies in Medical Sciences*. 2019. Vol. 7, no. 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.12988/asms.2019.912>. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).
13. Matsyura O. Personalized algorithm for conducting oral food challenge tests with milk in children of the first year of life. *Advanced Studies in Medical Sciences*. 2021. Vol. 9, no. 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.12988/asms.2021.927>. (Здобувачем проведено відбір, клінічне спостереження в динаміці, розробку покрокового алгоритму проведення оральних провокаційних проб у дітей першого року життя, літературний пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

14. Matsyura O. Role of results of immunological investigations in diagnosing cow's milk protein allergy. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2021. Vol. 8 (1). P. 13–18. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2021.91023>. (Здобувачем проведено відбір, клінічне спостереження в динаміці, статистичну обробку даних, оцінку ролі імунологічних досліджень у разі алергії до білків коров'ячого молока, підготовлено статтю до друку).
15. Matsyura O. Probability of development of cow's milk protein tolerance in children by oral desensitization. *Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2021. Vol. 8 (1). P. 13–19. <https://doi.org/10.12988/cems.2021.975>. (Здобувачем проведено відбір, клінічне спостереження в динаміці, статистичну обробку даних, прогнозування розвитку толерантності, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).
16. Беш Л. В., Мацюра О. І. Алергія до білків коров'ячого молока: 5 практичних кроків до перемоги над хворобою: монографія. Львів: Простір-М, 2020. 138 с. ISBN 978-617-7746-33-0. (Здобувачем проведено огляд літератури, розробленні алгоритми діагностики алергії до білків коров'ячого молока, особливості проведення оральних провокаційних проб, способи формування специфічної оральної індукції толерантності, написані розділи монографії).
17. Bila G., Schneider M., Peshkova S., Krajnik B., Besh L., Lutsyk O., Matsyura O., Bilyy R. Novel approach for discrimination of eosinophilic granulocytes and evaluation of their surface receptors in a multicolor fluorescent histological assessment. *Ukr. Biochem. J.* 2020. Vol. 92, Issue 2. P. 99–106. (Scopus). DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj92.02.099>. (Здобувачем проведено відбір, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).
18. Matsyura O., Besh L., Besh O., Troyanovska O., Slyuzar Z. Hypersensitivity reactions to food additives in pediatric practice: two clinical cases. *Georgian Medical News*. 2020. №1 (307). P. 91–95. (Scopus). PMID: 33270584. (Здобувачем проведено літературний і діагностичний пошук; участь у лікуванні пацієнтів, опис і підготовка статті до друку).
19. Besh L., Matsyura O., Besh O., Troyanovska O., Zubchenko S., Slyuzar Z., Gerasimov S., Menshikova A., Lishchuk-Yakymovych K. Wyprysk opryszczkowy u niemowlęcia – opis przypadku. *Pediatr Med Rodz.* 2020. №16 (3). P. 320–324. (Scopus). DOI: 10.15557/PiMR.2020.0059. (Здобувачем проведено літературний і діагностичний пошук; участь у лікуванні пацієнта, опис і підготовка статті до друку).
20. Matsyura O., Borysiuk O., Besh L., Zubchenko S., Lukyanenko N., Gutor T., Kovalska O., Flokstra- de Blok B. Translation, adaptation and initial validation of the food allergy quality of life questionnaire – child form (8–12 years) in Ukrainian language. *CEUR Workshop Proceedings. Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine*. 2020. №2753. P. 311–322. (Scopus). (Здобувачем проведено валідацію опитувальника, опис, статистичне опрацювання і підготовку статті до друку).

21. Matsyura O., Menshykova A., Besh L., Gutor T., Kovalska O., Besh O., Sorokopud O., Lukyanenko N., Flokstra-de Blok B. Translation, adaptation, and initial validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form (0–12 years) in Ukrainian language. *Pediatrica Polska – Polish Journal of Paediatrics*. 2021. №96 (1). P. 47–52. (Scopus). DOI: [HTTPS//DOI.ORG/10.5114/POLP2021.104828](https://doi.org/10.5114/POLP2021.104828). (Здобувачем проведено валідацію опитувальника, опис, статистичне опрацювання і підготовку статті до друку).
22. Мацюра О. І., Беш Л. В. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком до 12 місяців. Патент на корисну модель №145490 Україна, МПК G 01 N 33 / 53, А 61 В 10 / 00; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – заявл. 27.07.2020; опубл. 10.12.2020, Бюл. №23. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).
23. Мацюра О. І., Беш Л. В. Спосіб діагностики та визначення ступеня ризику алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років. Патент на корисну модель №145868 Україна, МПК G 01 N 33 / 53, А 61 В 10 / 00; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – заявл. 27.07.2020; опубл. 06.01.2021, Бюл. №1. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).
24. Мацюра О. І., Беш Л. В. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока та вибору тактики лікування у дітей віком понад 3 роки. Пат. на корисну модель №145871 Україна, МПК G 01 N 33 / 53, А 61 В 10 / 00; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – заявл. 27.07.2020; опубл. 06.01.2021, Бюл. №1. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

25. Besh L. V., Matsyura O. I. A sensitization structure analysis of children with atopic dermatitis (4–6 квітня 2017; Львів, Україна). *Матеріали науково-практичної конференції “Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід”*. 2017. С. 5. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
26. Matsyura O., Besh L. Analysis of dietary programmes for infants with allergy signs. *Materials of Food Allergy and Anaphylaxis Meeting* (13–15 October, 2016; Rome, Italy). *Clinical and Translational Allergy*. 2017. Vol. 7 (Suppl 1). Poster PP039. P 39. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
27. Matsyura O., Besh L. Food intolerance and food allergy in children in Lviv region (Ukraine). *Materials of Food Allergy and Anaphylaxis Meeting* (June 17–21, 2017; Helsinki, Finland). 2017. Poster 1549. P 130. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).

28. Matsyura O., Besh L. An epidemiological study of the incidence of food allergy in children in Lviv region. *Materials of 8th RECOOP Annual Project Review Meeting* (October 19–21, 2017; Zagred, Croatia). 2017. P. 72. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
29. Matsyura O., Besh L. The role of component resolved diagnostics in treatment and prevention of food anaphylaxis in pediatric practice. *Materials of 13th RECOOP Annual Project Review Meeting* (April 12–15, 2018; Zagred, Croatia). 2018. P. 108. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
30. Takács N., Matsyura O., Zih-Perényi K., Vari SG, Sarkadi S. Cow's milk allergy in children, comparison of mineral composition in blood serum. *Materials of 8th RECOOP Annual Project Review Meeting* (October 11–14, 2018, Bratislava, Slovak Republic). 2018. P. 80. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
31. Matsyura O., Besh L. Differential diagnosis of skin allergies in children. *Materials of RECOOP 14th Bridges in Life Sciences* (April 10–14, 2019, Bratislava, Slovak Republic). 2019. P. 156. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
32. Беш Л. В., Мацюра О. І., Микитчин О. М. Особливості підбору дієти для дітей, хворих на atopічний дерматит. *Матеріали III з'їзду української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів. Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. №4 (67). С. 90–91. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
33. Мацюра О. І., Беш Л. В. Особливості догляду за шкірою у дітей раннього віку з проявами atopічного дерматиту. *Матеріали III національного конгресу з імунології, алергології та імунореабілітації, присвяченого 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області. Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. №2. С. 18–19. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
34. Matsyura O., Schneider M., Bila G., Peshkova S., Besh L., Lutsyk O., Bilyy R. Novel approach for evaluation of cell surface IgE receptors on eosinophils using multicolor fluorescent histology. *Materials of 10th RECOOP Annual Project Review Meeting* (October 11–12, 2019; Wroclaw, Polska). P. 81. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
35. Matsyura O. I., Besh L. V. Identification, accurate diagnosis and prevention of food anaphylaxis in toddlers. *Materials of Food Allergy and Anaphylaxis Meeting-EUROBAT Digital* (October 16–17, 2020). Poster FP05. P. 121. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).

36. Matsyura O., Besh L., Vari S. Food hypersensitivity and allergy in Ukrainian young children. *Materials of 16th RECOOP Bridges in Life Sciences Video Conference* (April 16, 2021). P. 41. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
37. Мацюра О. І., Беш Л. В. Вплив алергії до білків коров'ячого молока на якість життя дітей: 3-річне спостереження. *Матеріали IX міжнародної науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини "Алергійні захворювання в клінічній практиці"* (9 квітня 2021 р., Харків). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2021. №2 (131). С. 62. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
38. Мацюра О. І., Беш Л. В., Васюта В. В. Особливості лікування педіатричних пацієнтів з шкірними симптомами харчової алергії. *Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини"*. 2021. С. 99–100. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку; участь з доповіддю).
39. Беш Л. В., Мацюра О. І., Слюзар З. Л. Досвід застосування препарату Фенокіт у лікуванні атопічного дерматиту в дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2019. №14 (7). С. 410–414. DOI: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184620. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук і статистичну обробку даних, призначено лікування; підготовлено статтю до друку).

АНОТАЦІЯ

Мацюра О. І. IgE-залежна алергія до білків коров'ячого молока у дітей: особливості розвитку, перебігу, профілактики і лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми педіатрії – підвищити ефективність ранньої діагностики, профілактики та лікування IgE-залежної алергії до білків коров'ячого молока шляхом розробки і впровадження нового комплексу лікувально-профілактичних заходів на підставі вивчення її епідеміологічних, біохімічних, імунологічних, молекулярних, генетичних особливостей і формування специфічної оральної толерантності.

Встановлено, що частота харчової гіперчутливості у дітей раннього віку у Львівській області складає 25,20 %. У її структурі провідне місце займає коров'яче молоко (34,24 %), куряче яйце (28,31 %) і пшениця (23,49 %). Розраховані найвагоміші чинники (наявність у родині захворювань шкіри, полінозу,

кропив'янки, бронхіальної астми, хвороб шлунка і дванадцятипалої кишки, тютюнокуріння, частого споживання їжі в пунктах масового харчування), які дозволяють прогнозувати ризик розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку і вчасно організувати профілактичні заходи.

Запропонований чіткий алгоритм діагностики, який дозволяє виокремити IgE-залежну алергію до білків коров'ячого молока з великої групи харчової гіперчутливості. Встановлено, що ключовим елементом успішного проведення дієтичної корекції IgE-залежної алергії до білків коров'ячого молока є запропонований розрахунок ймовірності формування толерантності до білків коров'ячого молока при застосуванні елімінаційної дієти. У разі низької ймовірності формування толерантності повинна бути рекомендована специфічна оральна індукція толерантності, яка дозволяє впродовж 36 місяців досягнути істотно кращих порівняно з елімінацією результатів за такими критеріями: зростання кумулятивної кількості білка коров'ячого молока ($p < 0,05$), зростання рівня кальцію в сироватці крові ($p < 0,05$), зниження рівнів IL-13 та IL-4 в сироватці крові ($p < 0,01$) та покращання показників якості життя.

Ключові слова: алергія до білків коров'ячого молока, харчова гіперчутливість, специфічна оральна індукція толерантності, елімінаційна дієта, діти, сенсibilізація.

АННОТАЦИЯ

Мацюра О. И. IgE-зависимая аллергия к белкам коровьего молока у детей: особенности развития, течения, профилактики и лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, 2021.

В диссертационной работе приведены теоретическое обобщение и новое решение актуальной проблемы педиатрии – повысить эффективность ранней диагностики, профилактики и лечения IgE-зависимой аллергии к белкам коровьего молока путем разработки и внедрения нового комплекса лечебно-профилактических мероприятий на основании изучения ее эпидемиологических, биохимических, иммунологических, молекулярных, генетических особенностей и формирования специфической оральной толерантности.

Установлено, что частота пищевой гиперчувствительности у детей раннего возраста во Львовской области составляет 25,20 %. В ее структуре ведущее место занимает коровье молоко (34,24 %), куриное яйцо (28,31 %) и пшеница (23,49 %). Рассчитаны весомые факторы (наличие в семье заболеваний кожи, поллиноза, крапивницы, бронхиальной астмы, болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, табакокурения, частого приема пищи в пунктах массового питания), которые позволяют прогнозировать риск развития пищевой гиперчувствительности у детей раннего возраста и своевременно организовать профилактические мероприятия.

Предложенный четкий алгоритм диагностики, который позволяет выделить IgE-зависимую аллергию к белкам коровьего молока из большой группы пищевой гиперчувствительности. Установлено, что ключевым элементом успешного проведения диетической коррекции IgE-зависимой аллергии к белкам коровьего молока является предложенный расчет вероятности формирования толерантности к белкам коровьего молока при применении элиминационной диеты. В случае низкой вероятности формирования толерантности должна быть рекомендована специфическая оральная индукция толерантности, которая позволяет в течение 36 месяцев достичь существенно лучших по сравнению с элиминацией результатов по следующим критериям: рост кумулятивного количества белка коровьего молока ($p < 0,05$), рост уровня кальция в сыворотке крови ($p < 0,05$), снижение уровня IL-13 и IL-4 в сыворотке крови ($p < 0,01$) и улучшение показателей качества жизни.

Ключевые слова: аллергия к белкам коровьего молока, пищевая гиперчувствительность, специфическая оральная индукция толерантности, элиминационная диета, дети, сенсibilизация.

ANNOTATION

Matsyura O. I. IgE-dependent cow's milk protein allergy in children: features of development, course, prevention and treatment. – Manuscript.

The dissertation is submitted for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences on the specialty 14.01.10 – Paediatrics. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the topical issue in paediatrics – to increase the effectiveness of early diagnosis, prevention, and treatment of IgE-dependent cow's milk protein allergy (CMPA) by developing and implementing a new set of therapeutic and preventive measures based on its epidemiological, biochemical, immunological, molecular, genetic features and the specific oral tolerance induction.

The rate of food hypersensitivity in young children in the Lviv region was 25,20 % with the following distribution in different climatic and geographical zones: Lviv (36,3 %), Forest-Grassland (28,5 %), Lowland (24,3 %), Carpathian foothills (20,7 %), Carpathians (16,3 %). The leading place in the structure of food hypersensitivity was occupied by cow's milk (34,24 %), chicken egg (28,31 %) and wheat (23,49 %).

Residents of Lviv used simple home-cooked food the least in their diet – 23,1 %, while the figure was 59,6 % and 59,5 % in the Carpathian foothills and Carpathians, respectively. At the same time, the share of purchased products was the highest in Lviv – 48,6 % and the lowest in the Carpathians (27,2 %), Carpathian foothills (28,7 %) and Forest-Grassland (30,0 %). Residents of the Forest-Grassland (25,1 %) and Lviv (18 %) used semi-finished products and baby canned food the most. Residents of Lviv visited foodservice outlets much more often (10,2 %). Different

eating habits related to territorial and cultural features have been identified in different climatic and geographical zones of the Lviv region.

The likelihood of developing food hypersensitivity in young children can be calculated on the basis of the developed prognostic mathematical model ($p < 0,0001$), which includes eight features. The risk of food hypersensitivity increases if the family has skin diseases (logistic regression coefficient $R=1,36$), hay fever ($R=1,16$), urticaria ($R=0,67$), bronchial asthma ($R=0,61$), gastric and duodenal diseases ($R=0,21$), as well as smoking in the family ($R=1,06$) and eating frequently in foodservice outlets ($R=0,10$). At the same time, the risk is reduced if living in the city ($R = -0,75$).

The main food triggers of anaphylactic reactions in children were determined to be cow's milk, nuts, peanuts, fish, and buckwheat. There was an increase in the number of bound IgE molecules and antigen-specific targets on eosinophils ($p < 0,05$). An increase in the integrated number of receptors and the mean fluorescence indicates metabolic activation of eosinophils and explains the presence of clinical symptoms of anaphylaxis.

Analysis of molecular genetic testing of GG, GA, and AA genotypes of single-nucleotide R130Q IL-13 gene polymorphism showed that CMPA children had a significantly higher rate of GA and AA polymorphic locus genotypes compared to healthy children (43,5 % vs. 22,4 %; $p < 0,05$) and (8,7 % vs. 0 %; $p < 0,05$). Analysis of the allelic distribution of the R130Q IL-13 gene polymorphism in the examined groups of children showed that the A allele was more common in the group of CMPA children compared with healthy peers (30,4 % vs. 11,2 %; $p < 0,01$).

Analysis of molecular genetic testing of CC, CT, and TT genotypes of the single nucleotide T589C IL-4 gene polymorphism revealed a significantly higher rate of SS genotype in CMPA children compared with healthy ones (92,2 % vs. 58,8 %; $p < 0,01$). Significantly higher frequency of CT and TT genotypes of the IL-4 T589C locus polymorphism was recorded in healthy children compared with the CMPA group (25,5 % vs. 7,8 %; $p < 0,05$) and (15,7 % vs. 0 %, respectively); $p < 0,01$). The analysis of the distribution of alleles of the T589C IL-4 gene polymorphism in the examined groups of children showed that the T allele was significantly more common in healthy children than in CMPA subjects (28,4 % vs. 3,9 %; $p < 0,01$).

The results of skin prick testing and evaluation of the molecular profile of sensitization to cow's milk proteins have been shown to predict the likelihood of food tolerance. Independent predictors that reduce the likelihood of tolerance in the elimination diet (ED) are: papule diameter over 5 mm and specific IgE to Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 at a concentration $\geq 0,35$ kUa/L. The low likelihood of tolerance formation by the elimination therapy is a recommendation for the prescription of dietary correction by the specific oral tolerance induction.

The study found that evaluating the dynamics of the cumulative amount of cow's milk protein, serum calcium levels, IL-4 and IL-13 cytokine levels are criteria for the effectiveness of specific oral tolerance induction (SOTI). The use of SOTI for 36 months allowed to achieve significantly better results compared to ED: the cumulative amount of cow's milk protein – in the SOTI group was 1,11 [0,54; 0,73]

at the beginning of the study and 6,01 [0,50; 6,01] over time; in the ED group – 1,14 [0,67; 0,78] and 2,66 [1,42; 2,18], respectively ($p<0,05$); the serum calcium level changed from $2,478\pm0,182$ mmol/L and $2,440\pm0,155$ mmol/L to $2,532\pm0,146$ mmol/L and $2,117\pm0,140$ mmol/L, respectively ($p<0,05$); IL-13 level – $8,893\pm0,684$ pg/ml and $3,410\pm0,212$ against $8,235\pm1,142$ pg/ml and $12,006\pm1,280$ pg/ml ($p<0,01$); IL-4 level – $1,209\pm0,080$ pg/ml and $0,451\pm0,052$ pg/ml against $1,029\pm0,069$ pg/ml and $2,026\pm0,058$ pg/ml ($p<0,01$).

Keywords: cow's milk protein allergy, food hypersensitivity, specific oral tolerance induction, elimination diet, children, sensitization.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБКМ	– алергія до білків коров'ячого молока
ЕВ	– емоційний вплив
ЕД	– елімінаційна дієта
ОПП	– оральні провокаційні проби
СДО	– соціальні та дієтичні обмеження
СОІТ	– специфічна оральна індукція толерантності
ТІ	– тривога, пов'язана з їжею
ХА	– харчова алергія
ХГ	– харчова гіперчутливість
СМРА	– cow's milk protein allergy
ЕД	– elimination diet
IL-4	– інтерлейкін-4
IL-13	– інтерлейкін-13
sIgE	– специфічні імуноглобуліни класу E
Bos d 4	– α -лактальбумін
Bos d 5	– β -лактоглобулін
Bos d 6	– бичачий сироватковий альбумін
Bos d 8	– казеїн
Can f 3	– сироватковий альбумін собаки
Fel d 2	– сироватковий альбумін kota
SOTI	– specific oral tolerance induction

Підписано до друку 12.08.2021 р.
Формат 60×84/16.
Папір друкарський. Ум. друк. арк. 1,9.
Зам. № 49. Наклад 100 прим.

ФОП Костенко С. Б.
вул. Гребінки 5, оф. 1, м. Львів, 79007
тел.: (032) 261-24-15
e-mail: kost.svit@gmail.com

