Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАЦЮРА ОКСАНА ІВАНІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

IgE-залежна алергія до білків коров'ячого молока у дітей: особливості розвитку, перебігу, профілактики і лікування

14.01.10 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ О. І. Мацюра

Науковий консультант: Беш Леся Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Львів – 2021

АНОТАЦІЯ

Мацюра О. І. IgE-залежна алергія до білків коров'ячого молока у дітей: особливості розвитку, перебігу, профілактики і лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню проблеми підвищення ефективності діагностики, профілактики і лікування IgE-залежної алергії до білків коров'ячого молока (АБКМ) у дітей на підставі нових даних про фактори ризику, розроблених алгоритмів ранньої діагностики та обґрунтування сучасних підходів до лікування, зокрема застосування специфічної оральної індукції толерантності (COIT).

Дисертаційне дослідження проводилося у чотири етапи. На першому (епідеміологічному) етапі для вивчення поширеності харчової гіперчутливості у дітей раннього віку було роздано 4500 анкет. 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 харчової гіперчутливості та виокремлення із широкої групи захворювань IgE-залежної алегії до білків коров'ячого молока. Із 3214 респондентів на другий етап було запрошено 528 осіб раннього віку, з них 277 дітей, батьки яких вказали на наявність харчової гіперчутлиливості до молока під час заповнення анкетних даних, і 251 рандомно обраних респондентів, батьки яких вказали про наявність повного здоров'я у їхніх дітей. Погодилося 288 дітей, з яких 209 з гіперчутливістю до молока та 79 кваліфіковані батьками як "здорові". В процесі проведених обстежень у групі дітей з вказаною гіпечутливістю до молока (n=209) в 107 було підтверджено IgE-залежну АБКМ (65 з них дали згоду для

проведення наступного етапу), в 70 діагностовано не-IgE-залежну харчову гіперчутливість і в 32 харчову гіпрчутливість не виявлено.

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

У третій етап (власне клінічне дослідження) залучали дітей для апробації різних схем дієтичної корекції при IgE-залежній АБКМ та порівняння із здоровими однолітками. Включено 130 дітей, з яких 65 з АБКМ сформувало 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 – елімінаційну дієту (ЕД). Групу порівняння склало 65 здорових дітей раннього віку, з яких 24 з обтяженим щодо алергії анамнезом і 41 без обтяженого анамнезу.

Четвертий (катамнестичний) етап полягав у проведенні трьохрічного спостереження за дітьми. В процесі проведення дослідження вибуло 10 дітей, з них 5 із основної групи і 5 з групи порівння. Усі діти вибули в короткий час з моменту початку дослідження і жоден з них не приймав участь у другому візиті. Саме тому узагальнення клінічних показників і лабораторних методів проводилися у 120 дітей, які завершили дослідження повністю.

Проведення епідеміологічного етапу дозволило вперше виявити частоту харчової гіперчутливості у дітей раннього віку Львівської області за даними анкетування. Досліджено, що частота харчової гіперчутливості у дітей раннього віку у Львівській області становила 25,20 % із наступним розподілом в різних клімато-географічних зонах: м. Львів (36,3 %), Лісостеп (28,5 %), Полісся (24,3 %), Передкарпати (20,7 %), Карпати (16,3 %). У структурі харчової гіперчутливості провідне місце займали коров’яче молоко (34,24 %), куряче яйце (28,31 %) і пшениця (23,49 %).

У різних клімато-географічних зонах були інші звички в 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 практично виявлена лише у жителів Львова (8,52 %). Невідомі причини конкретного виду харчової гіперчутливості становили 8,78 % в загальному, проте найбільша частка припадала на Карпати (34,34 %), що теж пов'язано з браком діагностичних можливостей через географічну віддаленість від спеціалізованих медичних закладів.

У віковій структурі розвитку гіперчутливості до молока виявлено, що у 83,75 % дітей раннього віку прояви захворювання були виявлені до досягнення 2-х річного віку, проте основна частка (51,62 %) припадала на вікову групу 1-2 роки.

Жителі міста Львова найменше використовували в своєму раціоні прості домашні продукти – 23,1 %, в той час у Передкарпатах і Карпатах показник становив 59,6 % і 59,5 % відповідно. В той же час, частка куплених продуктів була найвищою у Львові – 48,6 % і найнижчою у Карпатах (27,2 %), Передкарпатах (28,7 %) і Лісостепу (30,0 %). У своєму харчуванні напівфабрикати і дитяче банкове харчування найширше використовували жителі Лісостепу (25,1 %) і Львова (18 %). Пункти масового харчування значно частіше відвідували жителі Львова (10,2 %). У різних клімато-географічних зонах Львівської області виявлено різні звички в харчуванні, що пов'язані з територіальними та культуральними особливостями.

На основі результатів проведеного епідеміологічного дослідження нами був проведений аналіз факторів, що зумовлюють виникнення харчової гіперчутливості у дітей раннього віку. Для виокремлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією, було застосовано покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Ймовірність розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку можна розрахувати на підставі розробленої прогностичної математичної моделі ($p<0,0001$). Ризик формування харчової гіперчутливості 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 за наявності тютюнокуріння в сім'ї ($R = 1,06$) і частого споживання їжі в пунктах масового харчування ($R = 0,10$).

Визначено, що 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 свідчить про метаболічну активацію еозинофілів та пояснює наявність клінічних симптомів анафілаксії.

Для проспективного дослідження запрошували дітей із епідеміологічного етапу. 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 ≥0,35 МО/мл, позитивна оральна провокаційна проба (ОПП). Усі відібрані пацієнти (їх батьки чи опікуни) дали письмову згоду на участь у дослідженні. У дослідження не залучали пацієнтів, у яких в анамнезі була анафілаксія, наявні важкі супутні або аутоімінні захворювання, протипокази до проведення ОПП. Критеріями включення в групу порівняння були здорові діти віком 6 міс – 3 роки, батьки чи опікуни яких дали письмову згоду на участь у дослідженні. В ході виконання проспективного дослідження проводилося детальне вивчення особливостей перебігу АБКМ у дітей при різних методах дієтичної корекції та порівняння із здоровими однолітками вібувалося впродовж трьох років і 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) спостереження.

Для вивчення генетично детермінованої схильності до АБКМ був проведений аналіз поліморфізму генів *IL-4 T589C* (rs2243250 = C-590T, промоутер, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln) у всіх дітей, які приймали участь у досліджненні (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).

Аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів GG, GA і AA однонуклеотидного поліморфізму R130Q гену *IL-13* показав, що у дітей з АБКМ зареєстровано достовірно вищу частоту генотипів GA та AA поліморфного локусу у порівнянні із здоровими дітьми (43,5 % проти 22,4 %; $p < 0,05$) і (8,7 % проти 0 %; $p < 0,05$). Наявна достовірно вища частота генотипу GG поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* у здорових дітей в порівнянні із групою дітей з АБКМ (77,6 % проти 47,8 %; $p < 0,01$). Аналіз розподілу алелів поліморфізму R130Q гену *IL-13* в обстежених групах дітей показав, що алель А частіше зустрічався в групі дітей з АБКМ у порівнянні зі здоровими однолітками (30,4 % проти 11,2 %; $p < 0,01$).

Аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів CC, CT і TT однонуклеотидного поліморфізму T589C гену *IL-4* дозволив виявити достовірно вищу частоту генотипу CC у дітей з АБКМ в порівнянні з даними здорових дітей (92,2 % проти 58,8 %; $p < 0,01$). Достовірно вищу частоту генотипів CT і TT поліморфного локусу T589C гену *IL-4* зафіксовано у здорових дітей в порівнянні з групою АБКМ (25,5 % проти 7,8 %; $p < 0,05$) і (15,7 % проти 0 % відповідно; $p < 0,01$). Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму T589C гену *IL-4* в обстежених групах дітей показав, що алель Т достовірно частіше зустрічався у здорових по відношенню до дітей з АБКМ (28,4 % проти 3,9 %; $p < 0,01$).

Для поглибленого вивчення показів до проведення СОІТ і прогнозування її ефективності у дітей основної групи було проведено молекулярну алергодіагностику з визначенням специфічних IgE до компонентів алергенів молока та перехресно-реактивних альбумінів (ALEX, MacroArrayDX, виробництво Австрія), 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). Оцінка молекулярного профілю показала, що найвищі показники були з групи трьох мажорних молекул: казеїну (Bos d 8), β-лактоглобуліну (Bos d 5) та α-лактальбуміну (Bos d 4). Коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена дозволили вивчити статистично значимі кореляційні зв’язки між двома відповідними ознаками. Встановлено, що мажорний компонент молока казеїн (Bos d 8) має статистично значимий кореляційний зв’язок із діаметром папули

(r=0,44), Can f 3 (r=0,39) та Bos d 4 (r=0,28). Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) має статистично значимий 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 та собакою. Доведено, що незалежними предикторами, які зменшують ймовірність формування толерантності при елімінаційній дієті, є діаметр папули понад 5 мм при нашкірному тестуванні до молока та специфічних IgE до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 у концентрації ≥ 0,35 kUa/L. Низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії (менше 50 %) є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом COIT.

Імунологічне дослідження з визначенням рівнів IL-4 та IL-13 у сироватці крові проводилися в імунологічній лабораторії комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» 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". Визначення даних інтерлейкінів проводили 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). Визначення рівня інтерлейкіну IL-4 у сироватці крові було проведено методом ІФА з допомогою набору "Thermo Fisher Scientific Human IL-4 ELISA Kit" (виробництво США). Визначення рівня інтерлейкіну IL-13 у сироватці крові було проведено методом ІФА з допомогою набору "Thermo Fisher Scientific Human IL-13 ELISA Kit" (виробництво США). Внаслідок проведених досліджень з'ясовано, що на старті дослідження рівні IL-4 та IL-13 були вищими у дітей з АБКМ, порівняно із здоровими однолітками. Застосування COIT впродовж 36 місяців дозволило досягнути істотно кращих порівняно з елімінацією результатів, зокрема у групі COIT рівень IL-4 зменшився у 2,7 рази, в той час як у групі ЕД зріс у 2 рази ($p<0,01$). Рівень IL-13 зменшився у 2,6 рази в групі COIT та зріс у 1,5 рази у групі ЕД ($p<0,01$). Для оцінки динаміки інтерлейкінів використано метод Фрідмана з пост-хок аналізом за методом Холма. Результати показали статистично достовірну відмінність IL-4 та IL-13 у дітей з АБКМ при різних схемах дієтичної корекції, зокрема ефективність COIT ($p<0,01$).

Динаміку рівня кальцію в сироватці крові визначали двічі (на початку і на момент завершення дослідження) у всіх дітей, які приймали участь у дослідженні. 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". Визначення рівня кальцію у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного набору «VWR International Ltd» (виробництво США). Для оцінки динаміки рівня кальцію в сироватці крові використано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Результати показали, що показник був в межах референтної норми у всіх дітей на старті дослідження і достовірно нижчим у групі елімінаційної терапії на момент його завершення ($p < 0,05$).

У ході дослідження встановлено, що вивчення в динаміці кумулятивної кількості білка коров'ячого молока, рівня кальцію в сироватці крові, рівнів цитокінів IL-4 та IL-13 є критеріями ефективності СОІТ. Застосування СОІТ впродовж 36 місяців дозволило досягнути істотно кращих порівняно з ЕД результатів: кумулятивна кількість білка коров'ячого молока – в групі СОІТ 1,11 [0,54; 0,73] на старті дослідження та 6,01 [0,50; 6,01] в динаміці, в групі ЕД – 1,14 [0,67; 0,78] та 2,66 [1,42; 2,18] відповідно ($p<0,05$); рівнем кальцію в сироватці крові – динаміка склала відповідно 2,478±0,182 ммоль/л та 2,440±0,155 ммоль/л проти 2,532±0,146 ммоль/л та 2,117±0,140 ммоль/л ($p<0,05$); рівнем IL-13 – 8,893±0,684 пг/мл та 3,410 пг/мл±0,212 проти 8,235±1,142 пг/мл та 12,006± 1,280 пг/мл ($p<0,01$); рівенем IL-4 – 1,209±0,080 пг/мл та 0,451±0,052 пг/мл проти 1,029±0,069 пг/мл та 2,026±0,058 пг/мл ($p<0,01$).

Для оцінки якості життя пацієнтів було використано опитувальник якості життя у разі харчової алергії – форма для батьків (0 – 12 років), який включав оцінку шкал емоційного впливу (ЕВ), тривогу, пов'язану зі споживання їжі (ТЇ), соціальні та дієтичні обмеження (СДО). Для порівняння приростів цих показників якості життя в кожній з трьох груп пацієнтів використано метод Фрідмана та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Опитування проводили п'ять разів. Загальний бал показників достовірно не відрізнявся на старті лікування в

досліджуваних групах (p>0,05). Результати показали статистично достовірну відмінність СДО в оцінці якості життя почала спостерігатися через 6 міс з моменту застосування СОІТ (p<0,05), а ЕВ та ТЇ – через 12 міс (p<0,05).

Лікування методом СОІТ дозволило покращити якість життя дитини і її батьків за критеріями 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]), тривоги, пов'язаної з їжею (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] відповідно), соціальних та дієтичних обмежень (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] відповідно).

Впроваджено в практику спеціальні пам'ятки для лікарів і пацієнтів, які полегшують лікувально-діагностичний процес: "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".

Запропоновано і впроваджено у лікувальний процес в медичних установах України та у викладацький процес на кафедрах педіатрії способи оцінки якості життя дітей у різних вікових групах, шляхом використання двох валідизованих опитувальників, а також спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності і спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Науково обґрунтовано необхідність комплексного підходу в діагностиці алергії до білків коров'ячого молока та використання СОІТ як сучасного методу лікування харчової алергії у дітей.

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

ANNOTATION

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

The thesis for a scientific degree of Doctor of Medicine on a specialty 14.01.10 – Paediatrics. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The thesis 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 (SOTI).

The thesis work was conducted in four stages. At the first (epidemiological) stage, 4,500 questionnaires were distributed to study the prevalence of food hypersensitivity in young children. Responses were received from 3,267 (72.6 % of respondents), 3,214 questionnaires were subject to detailed analysis (71.42 % of the total number distributed).

The second stage of the study (diagnostic search) involved the selection of children from the first stage and consisted of an advanced diagnosis of food hypersensitivity and detection of IgE-dependent cow's milk protein allergy among a wide range of diseases. Out of 3,214 respondents, 528 young people were invited to the second stage, including 277 children whose parents indicated food hypersensitivity to milk when filling out the questionnaire, and 251 randomly selected respondents whose parents indicated that they were in good health. 288 children agreed, of which 209 were hypersensitive to milk and 79 were qualified by their parents as "healthy". In the course of examinations in the group of children with the hypersensitivity to milk (n=209), IgE-dependent CMPA was confirmed in 107 (65 of them agreed to the next stage), non-IgE-dependent food hypersensitivity was diagnosed in 70 and food hypersensitivity was not detected in 32 subjects.

Fourteen were excluded from the group of "healthy" children (n=79) because, in the process of collecting anamnesis, data on diseases that parents did not indicate in the

questionnaire were revealed in 12, and 2 children were diagnosed with asymptomatic sensitization to milk. Thus, 65 healthy children participated in the study.

In the third stage (clinical study proper), children were involved in testing various dietary correction regimens for IgE-dependent CMPA and comparing them with healthy peers. 130 children were included, of whom 65 with CMPA formed the study group and 65 healthy children made up the comparison group. The children of the study group were randomized to receive various dietary correction regimens, 33 of them were selected for the use of SOTI, 32 – elimination diet (ED). The comparison group consisted of 65 healthy young children, of whom 24 with a history of allergies and 41 without a history.

The fourth (follow-up) stage was a three-year observation of children. In the course of the study, 10 children dropped out, 5 of them from the study group and 5 from the comparison group. All children dropped out shortly after the start of the study and none of them took part in the second visit. That is why the generalization of clinical indicators and laboratory methods were performed in 120 children who completed the study.

An epidemiological stage enabled us to reveal, for the first time, the food hypersensitivity rate at children of the early age of the Lviv region according to questionnaires. It has been revealed that 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 %).

There were other eating habits in different climatic and geographical areas related to territorial and cultural features. A higher amount of hypersensitivity to fish (27,27 %) and honey (22,22 %) was found in the Carpathians and hypersensitivity to soy – only in Lviv residents (8,52 %). The unknown causes of a particular type of food hypersensitivity were 8.78 % in total, but the largest share was in the Carpathians (34,34 %), which is also caused by the lack of diagnostic capabilities due to geographical distance from specialized medical facilities.

In the age structure of the development of hypersensitivity to milk, it was found that the manifestations of the disease were detected before the age of 2 years in 83,75 % of young children, but the main share (51,62 %) was in the age group of 1-2 years.

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.

Based on the results of the epidemiological study, we analyzed the factors that cause food hypersensitivity in young children. A step-by-step method of logistic regression with progressive selection (Forward) was used to identify factors that, when combined, have a significant effect on the development of tolerance to cow's milk proteins in children with allergies. The likelihood of developing food hypersensitivity in young children can be calculated on the basis of the developed prognostic mathematical model ($p<0.0001$). 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).

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.

Children from the epidemiological stage were invited for a prospective study. Criteria for inclusion in the study group were: children aged 6 months to 3 years, a positive skin test for milk (papule ≥3 mm by prick test) and the IgE level specific to milk ≥0.35 IU/ml, a positive oral food challenge test (OFC). All selected patients

(their parents or foster parents) gave written consent to participate in the study. The study did not include patients with a history of anaphylaxis, severe comorbidities or autoimmune diseases, contraindications to OFC. The criteria for inclusion in the comparison group were healthy children aged 6 months to 3 years, whose parents or foster parents gave written consent to participate in the study. During the prospective study, a detailed study of the peculiarities of CMPA in children with different methods of dietary correction and comparison with healthy peers was carried out for three years and included 5 visits to the clinic – at the beginning of the study (visit 1), after 6 (visit 2), 12 (visit 3), 24 (visit 4) and 36 months (visit 5) of observation.

To study the genetically determined predisposition to CMPA, an analysis of IL-4 T589C (rs2243250=C-590T, promoter, T>C) and IL-13 R130Q genes (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln) was performed in all children who participated in the study (n=120). Genetic research was performed within the grant project of 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" based at the Slovak Medical University (Bratislava, Slovakia) using a C1000 thermal cycler (BioRad Laboratories, USA), oligonucleotide primers and a set of reagents for amplification (Thermo Fischer Scientific, USA).

Analysis of molecular genetic testing of GG, GA, and AA genotypes of single-nucleotide IL-13 R130Q 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 %; $p<0,5$) and (8,7 % vs. 0 %; $p<0,05$). Analysis of the allelic distribution of the IL-13 R130Q 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 IL-4 T589C 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 IL-4 T589C 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 %; $p<0,01$).

Molecular allergy diagnostics with the determination of IgE specific to components of milk allergens and cross-reactive albumins (ALEX, MacroArrayDX, Austria), namely to Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6, Fel d 2 and Can f 3, was carried out for the in-depth study of indications for SOTI and prediction of its effectiveness in children of the study group, within the grant program at the Department of Pathophysiology and Allergy Research of the Vienna Medical University (Vienna, Austria). Evaluation of the molecular profile showed that the highest rates were in the group of three major molecules: casein (Bos d 8), β-lactoglobulin (Bos d 5), and α-lactalbumin (Bos d 4). The Pearson and Spearman correlation coefficients allowed us to study statistically significant correlations between the two corresponding signs. It was found that casein (Bos d 8), as the major component of milk, has a statistically significant correlation with the diameter of the papule ($r=0,44$), Can f 3 ($r=0,39$), and Bos d 4 ($r=0,28$). Bovine serum albumin (Bos d 6) has a statistically significant correlation with Fel d 2 ($r=0,64$) and Can f 3 ($r=0,44$), indicating cross-reactivity with animals, including cats and dogs. It has been proven that independent predictors, which reduce the likelihood of tolerance development in the elimination diet, are papule diameter over 5 mm and Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 at a concentration of ≥0,35 kUa/L. The low likelihood of tolerance development by elimination therapy (less than 50 %) is a recommendation for prescribing treatment by specific oral tolerance induction.

Immunological tests to determine the IL-4 and IL-13 serum levels were conducted in the immunological laboratory of the municipal non-profit enterprise (MNE) "City Children's Clinical Hospital of Lviv" within the grant project of 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”. These interleukins were determined three times in the children of the study group (at the beginning of the study, after 12 and 36 months) and twice in the comparison group (after 12 and 36 months since the inclusion in the study). IL-4 serum

interleukin was determined by ELISA using “Thermo Fisher Scientific Human IL-4 ELISA Kit” (USA). IL-13 serum interleukin levels were determined by ELISA using “Thermo Fisher Scientific Human IL-13 ELISA Kit” (USA). Studies have shown that IL-4 and IL-13 levels were higher at the beginning of the study in children with CMPA than in healthy peers. The use of SOTI for 36 months allowed to achieve significantly better results compared to the elimination, in particular, IL-4 level decreased by 2.7 times in the SOTI group, while it increased by 2 times in the ED group ($p<0,01$). IL-13 levels decreased 2,6-fold in the SOTI group and increased 1,5-fold in the ED group ($p<0,01$). Friedman test Post-hoc analysis by the Holm method was used to assess the dynamics of interleukins. The results showed a statistically significant difference between IL-4 and IL-13 in children with CMPA in different dietary correction regimens, in particular the effectiveness of SOTI ($p<0,01$).

The changes in serum calcium levels were determined twice (at the beginning and the end of the study) in all children who participated in the study. A study of serum calcium levels was conducted at St. Stephen's University (Budapest, Hungary) as part of Bohdan Malaniak CSMC-RECOOP Young Scientists Research Grant No.9 2018–2020 “Polymorphic variants of *interleukin-13 R130Q* and *interleukin-4 T589C* in children with and without cow's milk allergy”. Determination of serum calcium was performed using the enzyme-linked immunosorbent assay “VWR International Ltd” (USA). Analysis of variance (ANOVA) was used to assess the dynamics of serum calcium levels. The results showed that the indicator was within the reference range in all children at the beginning of the study and significantly lower in the elimination therapy group at the time of its completion ($p<0,05$).

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 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±0,182 mmol/L

and 2,440±0,155 mmol/L to 2,532±0,146 mmol/L and 2,117±0,140 mmol/L, respectively ($p<0,05$); IL-13 level – 8,893±0,684 pg/ml and 3,410 pg/ml±0,212 against 8,235±1,142 pg/ml and 12,006±1,280 pg/ml ($p<0.01$); IL-4 level – 1,209±0.080 pg/ml and 0,451±0,052 pg/ml against 1,029±0,069 pg/ml and 2,026±0,058 pg/ml ($p<0,01$).

To assess the quality of life of patients, a questionnaire was used on the quality of life in the case of food allergies – a questionnaire for parents (0-12 years), which included an assessment of emotional impact scales (EI), food-related anxiety (FRA), social and dietary restrictions (SDR). Friedman test and analysis of variance (ANOVA) were used to compare the increase in these quality-of-life indicators in each of the three groups of patients. The questionnaire was conducted five times. The overall score did not differ significantly at the beginning of treatment in the study groups ($p>0,05$). The results showed that a statistically significant difference in SDR in the assessment of the quality of life began to be observed after 6 months from the beginning of SOTI ($p<0,05$), and EI and FRA – after 12 months ($p<0,05$).

SOTI treatment improved the quality of life of children and parents according to the criteria of emotional impact (from 3,00 [2,33; 3,50] to 0,33 [0,33; 0,50] in the SOTI group and from 2,42 [1,83; 3,13] to 1,50 [1,00; 1,83] in the ED group), food-related anxiety (from 2,33 [1,67; 3,25] to 0,33 [0,33; 0,67] and from 2,83 [2,08; 3,33] to 1,67 [1,00; 2,33], respectively), social and dietary restrictions (from 2,50 [1,80; 3,35] to 0,40 [0,20; 0,60] and from 2,50 [2,05; 3,00] to 1,80 [1,05; 2,20], respectively).

Special leaflets for doctors and patients have been introduced, which facilitate the therapeutic and diagnostic process: “History taking and keeping a food diary: leaflet”, “Elimination and challenge test”, “Oral tolerance induction: leaflet”, “Food Anaphylaxis: How to Recognize and Treat It”, “Passport of Patient at Risk of Anaphylaxis”, “Oral Challenge Tests in Paediatric Practice: A Pocket Guide for Physician and Patient”.

Methods for assessing the quality of life of children in different age groups, using two validated questionnaires, as well as a method for calculating the amount of cow's milk protein in different dairy products during oral tolerance induction and

method of diagnosing cow's milk protein allergy in children by conducting oral challenge tests were proposed and introduced into the treatment process in medical facilities of Ukraine and in the teaching process at the departments of paediatrics.

The necessity of a comprehensive approach in the diagnosis of cow's milk protein allergy and the administration of SOTI as a modern therapeutic approach to food allergies in children has been scientifically substantiated.

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

Перелік публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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 та 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 попередження 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 та 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та 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 та клінічне спостереження в динаміці,

літературний пошук та 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 та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
11. Беш Л.В., **Мацюра О.И.**, Новикевич С.З., Гутор Т.Г., Янчинска О.В. Особенности структуры сенсибилизации пациентов с аллергической патологией в западном регионе Украины. *Военная медицина*. 2018. № 4. С. 6-15. (Здобувачем проведено вивчення сенсибілізації, 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 та 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 при 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, розробка алгоритмів діагностики алергії до бліків коров'ячого молока, особливості проведення оральних провокаційних проб, способи формування специфічної оральної індукції толерантності, написання розділів 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. Volume 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 та діагностичний пошук, учась 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 та 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 Ukrainan language. *CEUR Workshop Proceedings*. Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine. 2020. 2753. P. 311–322. *(Scopus).* (Здобувачем проведено валідизацію опитувальника, опис, статистичне опрацювання і підготовка 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. *Pediatria Polska – Polish Journal of Paediatrics.* 2021. 96 (1). P. 47–52. *(Scopus).* DOI: HTTPS//DOI.ORG/10.5114/POLP2021.104828. (Здобувачем проведено валідизацію опитувальника, опис, статистичне опрацювання і підготовка 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, A 61 B 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, A 61 B 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 тв. Вибору тактики лікування у дітей віком понад 3 роки. *Пат. на корисну модель* №145871 Україна, МПК G 01 N 33 / 53, A 61 B 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 і 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 і 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 і 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 і 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 і 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 і 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 і участь з доповіддю).
32. Беш Л.В., **Мацюра О.І.**, Микитчин О.М. Особливості підбору дієти для дітей, хворих на атопічний дерматит. *Матеріали ІІІ 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 і участь з доповіддю).
33. **Мацюра О.І.**, Беш Л.В. Особливості догляду за шкірою у дітей раннього віку з проявами атопічного дерматиту. *Матеріали ІІІ 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 і 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 і 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 і 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 і 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 і 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".* С.99-100. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку і участь з доповіддю).

Наукові праці, які додатково розкривають зміст дисертації:

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

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 28
ВСТУП 31
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА ТА ОЦІНКА ЇХНЬОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 45
1.1. Проблема харчової гіперчутливості та харчової алергії в Україні та світі 46
1.2. Епідеміологічне вивчення алергії до білків коров'ячого молока у дітей 50
1.3. Нові уявлення щодо етіології, патогенезу та діагностики алергії до білків коров'ячого молока 54
1.4. Специфічна оральна індукція толерантності у дітей: механізми модифікації перебігу алергії 68
1.5. Оцінка ефективності специфічної оральної індукції толеранції у дітей 78
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 84
2.1. Дизайн та методологія дослідження 84
2.2. Епідеміологічні методи вивчення харчової гіпечутливості 90
2.3. Дослідження рівня кальцію в сироватці крові 91
2.4. Метод шкірного алерген-специфічного тестування 92
2.5. Імунологічні дослідження 93
2.5.1. Кількісне визначення концентрації загального IgE 93
2.5.2. Кількісне визначення концентрації специфічних IgE до екстрактів алергенів 94
2.5.3. Визначення специфічних IgE до компонентів молока (молекулярна діагностика алергії) 95
2.5.4. Багатокомпонентний фотометричний аналіз з використанням ALEX MADX immunoassay 97
2.5.5. Визначення рівнів IL-13 та IL-4 в сироватці крові 98

2.6. Гістохімічні та імуногістохімічні методи 99
2.7. Молекулярно-генетичні методи дослідження 102
2.8. Методи проведення оральних провокаційних проб і специфічної оральної індукції толерантності 105
2.9. Методи анкетного тестування 109
2.10. Забезпечення вимог біоетики 112
2.11. Статистичний аналіз результатів дослідження 113
РОЗДІЛ 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ 115
3.1. Поширеність та структурні особливості харчової гіперчутлтвості у різних клімато-географічні зони Львівської області 115
3.2. Аналіз факторів, що зумовлюють виникнення харчової гіперчутливості у дітей раннього віку 132
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІАГНОСТИКИ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ 138
4.1. Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів із харчовою анафілаксією 138
4.2. Опрацювання алгоритмів діагностики IgE-опосередкованої харчової алергії у дітей раннього віку 148
4.3. Характеристика дітей, включених у проспективне дослідження, для проведення дієтичної корекції 153
РОЗДІЛ 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У ДІТЕЙ 162
РОЗДІЛ 6. ВИВЧЕННЯ КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ ФОРМУВАННЯ ОРАЛЬНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ У ДІТЕЙ З АЛЕРГІЄЮ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА 168
6.1. Оцінка толерантності білків коров'ячого молока у дітей з алергією до білків коров'ячого молока при різних терапевтичних підходах 168

6.2. Аналіз факторів, що зумовлюють виникнення повної толерантності у дітей з елімінаційною терапією 174
6.3. Оцінка ефективності формування толерантності у дітей з алергією до білків коров'ячого молока 178
6.4. Вивчення динаміки IL-13 та IL-4 у дітей в сироватці крові при різних генотипах 182
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З АЛЕРГІЄЮ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА 192
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 203
ВИСНОВКИ 229
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 232
ПОСИЛАННЯ 234
ДОДАТКИ 279
Додаток А 279
Додаток Б 290
Додаток В 297
Додаток Г 306
Додаток Д 331

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБКМ	алергія до білків коров’ячого молока
АПК	антигенпрезентуючі клітини
АСІТ	алерген-специфічна імунотерапія
БА	бронхіальна астма
БОАА	без обтяженого щодо алергії анамнезу
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров’я
ДК	дендритні клітини
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕВ	емоційний вплив
ЕД	елімінаційна дієта
ЗД	здорові діти
ІФА	імуноферментний аналіз
КНП	комунальне некомерційне підприємство
мДК	мієлоїдні дендритні клітини (дендроцити)
МКХ	міжнародна класифікація хвороб
НК	негативний контроль
ОАА	обтяжений щодо алергії анамнез
ОПП	оральні провокайні проби
ОЯЖ	оцінка якості життя
пДК	плазмацитоїдні дендритні клітини (дендроцити)
ПЗ	порогове значення
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РНК	рибунуклеїнова кислота
СДО	соціальні та дієтичні обмеження
СОІТ	специфічна оральна індукція толерантності
ТЇ	тривогу, пов’язану з їжею
ТМБ	тетраметилбензидин
ХА	харчова алергія

ХГ	харчова гіперчутливість
AB	Aniline Blue, аніліновий синій
AMCA	aminometilkumarin, амінометилкумарин
Arg	аргінін
C	цитозин
CD3+	Т-лімфоцити
CD4+	Т-лімфоцити-хелпери
CD8+	Т-лімфоцити цитотоксичні
CD19+	В-лімфоцити зрілі
CD4+CD25+	Т-регуляторні лімфоцити
CD25+	Т- і В-лімфоцити, активовані макрофаги
CD80+	дендритні клітини, активовані в макрофаги
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 (CD152), глікопротеїн цитотоксичних Т лімфоцитів
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Європейська академія алергології і клінічної імунології
FCεRI	високоафінний рецептор IgE
FCεR2	низькоафінний рецептор IgE
FITC	флуоресцеїн ізотіоціанат
Gln	глутамін
GM-CSF	Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор
HRP	HorseRadish Peroxidase – пероксидаза хрону
IgE	імуноглобулін класу Е
IgG4	імуноглобуліни класу G4
IL	Інтерлейкін
INF-γ	інтерферон-гамма
IOD	Integrated Optical Density, інтегрована оптична щільність
L	ліганда
LAP	Latency-associated peptide, латентний асоційований пептид

MFI	Mean Fluorescence Intensity, середня інтенсивість флуоресценції
MHC	Major histocompatibility complex, головний комплекс гістосумісності
NIR	Near-Infrared Spectroscopy, ближній інфрачервоний канал
NK-клітини	Natural Killer cells, продні кіллери
PI	Propidium Iodide, пропідію йодид
SERPIN B 10	Serpin family B number 10, білок серпін з родини B
sIgE	специфічні імуноглобуліни класу E
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидний поліморфізм
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription, трансдуктор сигналу та активатор транскрипції
T	тимін
TAP	Transporter associated with Antigen Processing, молекула, що транспортує антиген
TCR	T-Cell Receptor, Т-клітинний рецептор
Th0	наївні Т-хелери
Th1	Т-хелери 1 типу
Th2	Т-хелпери 2 типу
TLR	Toll-Like Receptors, толл-подібні рецептори
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α, тумор некротичний фактор-α
Tr1-клітини	регуляторні Т-клітини типу 1
Tregs	regulatory T-cells, Т-регуляторні клітини (лімфоцити)
TGF-β	Transforming Growth Factor-β, трансформуючий фактор росту-β
FOXP3	Forkhead box P3 (скурфін), білок, який кодується геном FOXP3

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала алергію хворобою XXI століття [240, 248, 363]. Протягом останнього десятиліття відбулося подвоєння захворюваності на харчову гіперчутливість (ХГ), харчову алергію (ХА), атопічний дерматит, алергічний риніт, бронхіальну астму, що отримало назву “епідемії” алергії [12, 15, 18].

Актуальною проблемою наукової і практичної педіатрії сьогодні є харчова гіперчутливість, яка об’єднує велику кількість патологічних станів, зумовлених різними варіантами патогенезу. Протягом останніх десятиліть спостерігається прогресивне зростання поширеності ХГ у дитячій популяції, однак представлені епідеміологічні дані мають великий діапазон коливань [79, 364]. Оцінити реальну поширеність ХГ серед дітей в нашій країні на сьогодні складно, оскільки масштабні епідеміологічні дослідження з вивчення даної патології практично не проводилися. Насамперед така ситуація пояснюється труднощами проведення якісних епідеміологічних досліджень й отриманням статистичних даних переважно на підставі звернень за медичною допомогою, а не активного виявлення патології. Водночас активне виявлення поширеності харчової гіперчутливості є ключовим в епідеміологічній програмі, для чого використовуються спеціальні методики, в основі яких лежить опитування різних груп населення [65, 161, 176]. Вивчення поширеності даної патології на підставі звернень за медичною допомогою не відображає справжньої ситуації, тому особливої актуальності набувають цілеспрямовані клініко-епідеміологічні дослідження, які прогнозовано можуть у кілька разів перевищувати показники офіційної статистики.

Прогресивне зростання різних варіантів ХГ та ХА пов’язане з багатьма факторами, зокрема неадекватним харчуванням і шкідливою екологією (забруднення середовища промисловими та побутовими відходами) [2, 28, 38]. Сьогодні активно вивчаються епігенетичні та генетичні чинники пов’язані з алергією, що можуть призводити до ферментативного метилювання у складі

дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), тобто модифікування її будови, і, відповідно, функції [5, 9, 112]. У сучасному науковому товаристві вже ні в кого не викликає сумніву, що епігенетика є одним з найбільш перспективних напрямків дослідницької діяльності. Дійсно, якщо припустити, що властивості організму залежать не тільки від інформації, записаної в генетичних інструкціях, а й від епігенетичної інформаційної системи, яку, на відміну від «жорсткої» генетичної спадковості, називають «м'якою», стають зрозумілими багато феноменів, які не можуть знайти пояснення в рамках класичних генетичних уявлень [107, 125, 183, 313]. Розуміння процесів, котрі визначають епігенетичний контроль різних аспектів індивідуального розвитку організму, безсумнівно, відкриває нові перспективи, оскільки епігенетичні зміни, на відміну від суто генетичних, зворотні, і їх за потреби можна усунути [72, 320]. Саме тому в такій складній ситуації вкрай важливим є пошук причин розвитку ХГ та ХА на підставі детального аналізу факторів ризику, що в свою чергу може стати підґрунтям для формування чітких профілактичних заходів.

Велика увага до проблеми ХГ зумовлена також труднощами диференційної діагностики різних її варіантів: імунних (IgE-опосередковані, не-IgE-опосередковані або змішані) та неімунних. Симптоми, незалежно від патогенетичних механізмів, є клінічно дуже схожими і проявляються змінами з боку шкіри, травного каналу, респіраторної системи і навіть генералізованими реакціями (анафілаксія). Виокремлення ХА з ХГ – важке, але надзвичайно важливе завдання, ключ до подальшої лікарської тактики. Чіткий зв’язок з вживанням продуктів харчування і симптомами (висип на шкірі, діарея, блювання тощо) не є підставою для діагностики ХА. ХА – реакція харчової гіперчутливості, що розвивається за участю імунологічних механізмів, у дітей найчастіше IgE-опосередкованих. Згідно даних професора Шадріна О.Г., схожість симптомів при ХА та ензимопатіях призводить до того, що пацієнтам часто не вдається відразу встановити діагноз і вони тривало та безрезультатно лікуються у різних спеціалістів [24, 85]. Сьогодення диктує потребу оптимізації діагностики IgE-опосередкованої ХА у дітей. Перші прояви IgE-опосередкованої ХА, особливо в

ранньому віці, є причиною дебюту «атопічного маршу» і розвитку багатьох алергічних захворювань, зокрема атопічного дерматиту, алергічного риніту і бронхіальної астми. У структурі харчової сенсибілізації у дітей раннього віку основними є три компоненти – коров'яче молоко, куряче яйця та пшениця. [107]. Особливо гострою сьогодні є проблема алергії до білків коров'ячого молока (АБКМ), яка реєструється у 2-3 % дітей раннього віку [160]. Встановлено, що у 60 % дітей з АБКМ реєструється її IgE-залежна форма і поява симптомів переважно спостерігається від кількох хвилин до кількох годин з моменту споживання алергену [282].

Застосування сучасних методів діагностики дозволяє встановити причинний алерген. Протягом останніх років з появою молекулярної діагностики алергії, запропонованої професором Рудольфом Валентою, діагностичні можливості суттєво розширилися [259]. Водночас професор Антонелла Мураро відзначає, що відсутність єдиного алгоритму діагностики АБКМ на практиці призводить до численних помилок [288]. Зокрема, не існує затвердженного єдиного протокольного стандарту щодо процедури проведення оральних провокаційних проб (ОПП), не зажди раціонально призначається та неправильно інтерпретується молекулярна діагностика, [251, 288]. Відсутність уніфікованих рекомендацій щодо діагностики АБКМ є гострою проблемою сучасності.

Протягом останніх років активно дискутуються питання лікування IgE-опосередкованої АБКМ, зокрема її дієтична корекція. Ще зовсім недавно вважалося, що у разі виявлення ХА в немовляти повинна безапеляційно призначатися строга елімінаційна дієта (ЕД) [5, 8]. Водночас треба зазначити, що ЕД у разі тривалого її застосування є ризиком порушеного нутритивного забезпечення та зниженої якості життя дітей та їхніх батьків і часто не вирішує проблему ХА [6, 169, 171]. Водночас сьогодні існує унікальна можливість проводити цілеспрямовану дієтичну корекцію шляхом обґрунтованого впливу на імунні механізми на підставі застосування методу специфічної оральної індукції толерантності (СОІТ) [80]. Отримані на сьогоднішній день дані довели, що застосування такого методу лікування дозволяє змінити склад представництва

цитокінових маркерів, знизити чутливість шкіри, слизових оболонок респіраторної системи та травного каналу до експозиції алергену, сповільнити і навіть зупинити прогресування «атопічного маршу». Однак СОІТ потребує формування особливих навиків і у лікаря, і у пацієнта та членів його родини, і напевне саме тому дуже рідко використовується в практичній педіатрії в Україні. Водночас саме цей метод лікування виглядає найбільш перспективним і потребує поглибленого вивчення і ширшого впровадження в педіатричну практику.

Останнім часом оправдано зросла зацікавленість щодо СОІТ – єдиного методу медичного втручання, який може впливати на природній перебіг алергічного захворювання і сприяти не лише ефективному полегшенню симптомів, але й запобігати прогресуванню хвороби [10, 23, 27]. У результатах своїх досліджень професорка Охотнікова О.М. підсумовує і наголошує, що довгострокові стратегії управління ХА повинні включати контроль нутритивного статусу, освітні та нефармакологічні заходи [62].

Таким чином, неоднозначність даних щодо поширеності ХГ і ХА, відсутність уніфікованих рекомендацій щодо діагностики і лікування АБКМ є гострою проблемою сучасності та потребує обґрунтованих відповідей на багато важливих питань.

Викладена вище ситуація обумовила актуальність нашого дослідження, його мету та завдання.

Зв’язок роботи з науковими темами. Робота виконана на кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і є фрагментом двох комплексних наукових тем «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), співвиконавцем яких є здобувач.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи: 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 та формування специфічної оральної толерантності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

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 IgE-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 IgE 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 багатокомпонентного 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 сформувати 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 сенсибілізації 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 ≥ 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 (ВШ 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 (ВШ 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 (ВШ з 95 % ДІ 2,66 (1,14–6,22); p < 0,05). Алель А достовірно частіше реєструвався у дітей з АБКМ (ВШ 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 СОІТ 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 СОІТ 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 COIT.

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 моніторування 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 валідизація 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).

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 варінти *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). Документація грантових проєктів подана у додатку В.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: EAACI

Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (м. Рим, Італія; 2016); EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (м. Хельсінки, 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. Братислав, Словаччина); RECOOP 14th Bridges in Life Sciences (м. Братислав, 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, присвяченого 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 автоімунних станів у дітей " (м. Київ, Україна; 2018); 10th RECOOP Annual Project Review Meeting (м. Вроцлав, Польща; 2019); Międzynarodowe Sympozjum Alergii Pokarmowej (м. Бидгощ, Польша; 2019); Науково-практична конференція "Інновації в алергології та імунології" (2019); Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 115 річниці кафедри педіатрії «Вибрані питання педіатричної практики» (м. Львів, Україна; 2019); Четертий академічний симпозіум 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); 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 Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвяченій 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 працях, з яких: 1 монографія, 21 стаття, з яких 5 в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 11 статей в фахових медичних виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей в закордонних наукових журналах (з них 4 у виданні країни, що входить до Європейського Союзу), 14 − у вигляді тез доповідей науково-практичних конференцій та з'їздів (з них 9 – у іноземних), 3 патенти України на корисну модель. Отримано 6 свідоцтв про реєстрацію авторських прав на твір та 6 галузевих нововведень в систему охорони здоров’я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 377 сторінках рукопису (бібліографічний опис розміщений на 45 сторінках), складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п’ятьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та п’ятьох додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 224 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 49 таблицями та 35 рисунками. Список використаних джерел містить 410 найменувань, з них 88 кирилицею та 322 латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА ТА ОЦІНКА ЇХНЬОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Алергологія є молодою наукою, проте "виросла" вона з колиски багатовікових досягнень людства. З проявами загадкових захворювань люди стикались задовго до виникнення самого терміну "алергія" [63]. Спочатку були описи окремих випадків "періодичних уражень шкіри", "хвороби, що уражає бронхи", „весняного нежитю", а потім наступила ера тривалого експериментального вивчення патологічних процесів та різної інтерпретації невідомих механізмів [16].

Слід зазначити, що перші вказівки щодо незвичайних реакцій на їжу належать ще Гіппократу, який описав прояви підвищеної чутливості до коров'ячого молока [27, 63].

У XVIII столітті відбулись винаходи, які суттєво прискорили розвиток алергології. З'явилися публікації щодо теорії імунітету, поняття про антигени, антитіла та сенсибілізацію.

Фундаментальним відкриттям став метод алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), який має 110-річну історію і належить до числа ефективних сучасних способів лікування IgE-опосередкованих захворювань, що активно застосовуються в сучасних умовах [25, 33]. Ці знання стали наслідком цілеспрямованої роботи школи науковців під керівництвом видатного професора Алмрота Едварда Райта. Англійський вчений був великим ентузіастом створення «нової імунотерапії» і висунув припущення, що «лікар майбутнього може стати ще й імунізатором» [13]. Подальші дослідження Леонарда Нуна і Джона Фрімена дали клініцистам переконливі докази ефективності підшкірної АСІТ та сприяли швидкому впровадженню цієї методики у всьому світі [24, 74, 84, 93].

Зовсім новим і перспективним методом лікування ХА в ХХ столітті стала специфічна оральна індукція толерантності, яка є сучасним інструментом в руках алерголога [7, 58, 317].

Аналіз історичних подій дозволяє простежити, що розвиток нових можливостей прискорювався з кожним століттям, а в наш час – з кожним роком. Сьогодні лікарі мають велику наукову базу та унікальну можливість не лише чітко діагностувати причину недуги, а й проводити цілеспрямовану терапію чи модифікацію перебігу захворювання шляхом обґрунтованого впливу на імунні механізми [3, 12, 29].

1.1. Проблема харчової гіперчутливості та харчової алергії в Україні та світі

Харчова гіперчутливість (ХГ) є актуальною проблемою педіатрії. Вона об’єднує багато нозологічних форм та в кожному конкретному випадку вимагає диференційованого діагностичного підходу [70, 283, 295].

ХГ – це патологічна реакція на спожиту їжу, яка незалежно від патогенетичних механізмів призводить до пошкодження тканин організму і появи різних клінічних симптомів [8, 135, 189, 300]. Вона часто являє собою перші прояви алергії, особливо в ранньому віці, та є дебютом розвитку інших алергологічних захворювань – атопічного дерматиту, алергічного риніту, бронхіальної астми [30, 32, 61].

Харчова алергія (ХА) – реакція харчової гіперчутливості, що виникає за участю імунологічних механізмів [57, 106, 186]. На практиці часто плутають ХГ та ХА, оскільки нечітко розмежовують дані поняття. ХГ має значно ширше поняття. Принципово важливим моментом є те, що залучення імунних механізмів у розвитку ХГ потребує подальшого пошуку в напрямку ХА.

Впродовж останніх десятиліть спостерігається прогресивне зростання поширеності ХГ [392], проте існуючі статистичні дані не є точними і згідно останніх літературних даних мають великий діапазон розмаху від 2 до 17 % у дитячій популяції [56, 118, 155, 303]. Таку широку амплітуду зазначених

показників можна пояснити гетерогенністю епідеміологічних даних та відсутністю уніфікованих діагностичних та статистичних методик [18, 176, 321].

Велика увага науковців до проблем ХГ зумовлена труднощами в діагостиці та лікуванні [287]. Така ситуація зумовлена тим, що дана патологія об'єднує імунні (IgE-опосередковані, не-IgE-опосередковані або змішані форми) та неімунні механізми [56, 182, 233, 342]. Симптоми, незалежно від патогенетичних механізмів, є клінічно дуже схожими і проявляються відповідно від залученого органу-мішені (табл. 1.1) [70].

Ситуація неоднозначна не лише в плані виділення імунологічних механізмів формування захворювання, розпізнавання клінічних симптомів, а й пов'язана з термінологічними проблемами. Зокрема, у міжнародній класифікації хвороб (МКХ)-10 наявні не всі відповідні нозології, зокрема відсутня ХА. Це також ускладнює вивчення захворювання, оскільки воно не фіксується статистично та розсіюється між іншими нозологічними формами, залежно від ураженого органу-мішені та наявних домінуючих клінічних симптомів [320].

На сьогодні симптоми ХГ та ХА можуть бути зашифровані в чотирьох з 21 розділів загальноприйнятої класифікації кодування медичних захворювань та включають 9 можливих клінічних форм [21, 69, 195, 206]. Зокрема, клас X об'єднує хвороби органів дихання: алергічний риніт неуточнений (J30,4); бронхіальну астма з переважанням алергічного компоненту (J45,0). Клас XI містить хвороби органів травлення, а саме алергічний та аліментарний гастроентерит та коліт (K52,20). Клас XII – хвороби шкіри та підшкірної клітковини: атопічний дерматит (L20); алергічний контактний дерматит (L23); алергічна кропив'янка (L50,0); дерматит, викликаний харчовими продуктами, прийнятими внутрішньо (L27,2). Клас XIX включає травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин: анафілактичний шок як несприятлива реакція на вживання їжі (T78,0); ангіоневротичний набряк (T78,3).

Таблиця 1.1

Класифікація клінічних проявів харчової гіперчутливості залежно від типу реакції та органу-мішені

Орган-мішень	Харчова гіперчутливість			
	Імунна			Неімунна
	IgE-опосередкована	Змішаний тип (IgE- та не-IgE-опосередкована)	Не-IgE-опосередкована	
Генералізована форма	Анафілактичний шок. Харчовозалежна фізично-індукована анафілаксія	–	Гіпотензія	Синдром Хортона („гістамінова мігрень”)
Шкіра	Кропив’янка. Контактна кропив’янка. Ангіоневротичний набряк Квінке. Оральний алергічний синдром. Генералізований макуло-папульозний кореподіний висип. Гіперемія. Вузловата еритема	Атопічний дерматит, у тому числі рідкісні форми атопічного дермтиту: дерматит долонь та стоп, умбілікальна та періумбілікальна еритема	Атопічний дерматит, у тому числі рідкісні форми атопічного дермтиту: дерматит долонь та стоп, умбілікальна та періумбілікальна еритема. Контактний дерматит. Макуло-папульозний кореподіний висип.	Папульозний герпетиформний висип. Вузловата еритема
Шлунково-кишковий тракт	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	Еозинофільний езофагіт. Гастрит, гастроентерит. Коліки. Індукований харчовими протеїнами ентероколітичний синдром	Еозинофільний проктит, проктоколіт. Целіакія, ентеропатія. Пілоростеноз. Функціональний закреп. Синдром подразненного кишківника, синдром ентероколіту	Диспептичні розлади (лактозна та інша дисахаридазна недостатність, підвищена чутливість до сульфітів). „Гістамінова абдомінальна мігрень”
Респіраторний тракт	Бронхіальна астма. Алергічний риніт. Диспоное	Бронхіальна астма. Алергічний риніт	Хронічна легенева хвороба, індукована молоком – синдром Хейнера (гемосидероз легень). Крикофарингеальний спазм	-

20 травня 2019 р. у Женеві Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) представила нове видання МКХ-11. Це найбільш повний та систематизований перелік відомих та визнаних доказовою медициною хвороб та станів, який містить інформацію про етіологію, симптоми, діагностичні критерії, вплив на повсякденне життя, принципи лікування кожної нозологічної форми. Перехід на нову класифікацію рекомендований ВООЗ з 1 січня 2022 року, проте в сучасних умовах цей термін продовжено до 2027 року. За словами Lubna A. Al-Ansary, помічника Генерального директора по метриці і статистичних вимірах, «МКХ – наріжний камінь медико-санітарної інформації, і в МКХ-11 представлений оновлений погляд на типологію хвороб» [24]. Власне одинадцята редакція МКХ містить ключові зміни щодо розширеного кодування алергії, які віднесли в кваліфікаційну рубрику "Порушення імунної системи. Алергічні реакції і реакції гіперчутливості" (клас 4). Новий принцип групування полягає в ідентифікації локалізації алергічного запалення, тобто залученого органу-мішені, але наявні нозологічні форми мають чітко зазначений зв'язок із ХГ та вкладаються у шість підкласів, представлених нижче.

Алергічні чи гіперчутливі розлади, пов'язані з дихальними шляхами (4A80): препарат-індукований бронхоспазм (4A80.0); бронхоспазм, викликаний алергією на харчовий продукт (4A80.1); інші уточнені алергічні або гіперчутливі розлади, пов'язані з дихальними шляхами (4A80.Y); алергічні або гіперчутливі розлади, пов'язані з дихальними шляхами, неуточнені (4A80.Z).

Алергічні чи гіперчутливі розлади, пов'язані з оком (4A81).

Алергічні чи гіперчутливі розлади, пов'язані з шкірою чи слизовими оболонками (4A82).

Алергічні або гіперчутливі розлади, пов'язані з шлунково-кишковим трактом (4A83): харчовий еозинофільний гастроентерит (4A83.0); харчовий еозинофільний езофагіт (4A83.1); інші уточнені алергічні або гіперчутливі розлади, пов'язані з шлунково-кишковим трактом (4A83.Y); алергічні або гіперчутливі розлади, пов'язані з шлунково-кишковим трактом, неуточнені (4A83.Z) [397].

Анафілаксія (4A84): анафілаксія через алергічну реакцію на їжу (4A84.0); анафілаксія внаслідок контакту з алергеном (4A84.5); інша уточнена анафілаксія (4A84.Y); анафілаксія неуточнена (4A84.Z).

Складні алергічні чи гіперчутливі стани (4A85): гіперчутливість шлунково-кишкового тракту, викликана харчовими продуктами (4A85.20); харчова кропив'янка або ангіоневротичний набряк (4A85.21); алергічний контактний дерматит через харчовий алерген (4A85.22); інша харчова гіперчутливість (4A85.2Y); гіперчутливість до їжі неуточнена (4A85.2Z) [344].

Впровадження і використання нової форми МКХ-11 дає надію на вирішення проблеми систематизації та узагальнення інформації щодо ХГ та ХА в Україні та світі.

1.2. Епідеміологічне вивчення алергії до білків коров'ячого молока у дітей

Згідно літературних даних та проведених метааналізів, основними харчовими алергенами у дітей є вісім продуктів: коров'яче молоко, куряче яйце, пшениця, соя, арахіс, горіхи, риба та морепродукти [75, 84, 181, 291]. Безумовно, структура сенсибілізації до різних груп алергенів змінюється з віком [14, 188]. У ранньому віці найбільше клінічне значення мають коров'яче молоко, яйце та пшениця, а в дітей старшого віку – горіхи, арахіс та риба [65, 196, 246].

Згідно з літературними даними, про симптоми ХА повідомляють 10-15 % респондентів, хоча подальші дообстеження виявляють захворювання у значно вужчій групі дітей – 6-8 % віком до трьох років і 3-4 % шкільного віку [18, 22, 231, 278, 308].

ХА у дітей раннього віку переважно проявляється гіперергічною (імунологічною) реакцією на один або декілька білків коров'ячого молока [217, 299, 311]. Проведений аналіз епідеміологічних досліджень щодо поширеності АБКМ, підтверджених ОПП, дозволи виявити захворювання у 2 – 3 % дітей [81, 127, 240]. Згідно літературних даних, близько 87 % дітей "переростають"

алергію до білків коров'ячого молока у віці понад 3 роки, водночас прогресивно зростає відсоток дітей з персистуючою алергією [213, 225, 249, 290].

Існує велика кількість досліджень, які намагаються оцінити частоту і поширеність АБКМ [214, 216, 218], проте ці результати важко порівнювати через гетерогенність критеріїв, зокрема різні географічні регіони, вихідні характеристики популяції, вік, критерії включення і оцінки діагнозу [222, 274]. Більшість проведених досліджень показують результати в певний віковий період життя дитини і здебільшого охоплюють ранній вік [71, 88, 280].

Nwaru et al. проаналізували дані 42 європейських досліджень щодо АБКМ за 2000 – 2012 рр. Згідно отриманих даних, поширеність АБКМ за результатами опитування становила 2,3 % (95 % ДІ, 2,1-2,5); лише за допомогою нашкірного алерготестування 0,3 % (95 % ДІ, 0,03-0,6); виключно за допомогою визначення специфічного IgE 4,7 % (95 % ДІ, 4,2-5,1); виключно за допомогою ОПП 0,6 % (95 % ДІ, 1,2-1,9); лише за результатами опитування чи ОПП показник був 1,6 % (95 % ДІ, 1,2-1,9). Автори зазначали потребу комплексного підходу до діагностики захворювання та вищу поширеність АБКМ серед молодших дітей [165, 172].

У дослідженні EuroPrevall прийняло участь 12 000 новонароджених дітей з дев'яти країн Європи, яких спостерігали до досягнення 24 – 30 місяців. Поширеність АБКМ була виявлена у 0,59 % дітей з частотою від 0 % до 1,3 % в різних країнах. 57 % дітей з IgE-опосередкованою формою ХА та 100 % дітей з не-IgE-опосередкованою розвинули толерантність протягом першого року спостереження [172, 234, 333].

У Ізраїлі Katz et al. провели проспективне дослідження всіх дітей від періоду пологів в медичному центрі до досягнення двох років (n=13 234) та виявили сукупну частоту АБКМ 0,5 % із середнім віком дебюту у 3,9 міс. Слід зазначити, що ОПП були проведені у 75 % дітей, за виключенням факту анафілаксії в анамнезі чи відмови батьків [215].

У Данії Host et al. вивчали поширеність АБКМ на першому році життя (n=1749). Отримали показник 2,2 % (95 % ДІ, 1,5-2,9) 0,5 % (95 % ДІ, 0,2-0,9) були підтверджені шляхом ОПП [200].

Велике проспективне дослідження провела команда Liu et al. у США (n=8203). Поширеність сенсибілізації до молока (визначали sIgE ≥ 0,35 kU/L) становила 5,7 %. Частота була вищою серед дітей віком 1-5 років і 22 % досягли сенсибілізації з прогнозованою клінічною поширеністю 1,8 % [172, 248].

Gupta et al. провели поперечне дослідження у США на репрезентативній вибірці дітей (n=38 380) за допомогою телефонного опитування. Загальна поширеність АБКМ становила 1,7 % (95 % ДІ, 1,5-1,8) з піком захворювання у 2 % в групі 0 – 5 років [188].

Дослідження шведських школярів у віці 12 років (n=87), які задокументували АБКМ, показало, що лише 3 % мали IgE-залежну алергію, а 32 % (n=28) розвинули толерантність. Ця інформація наглядно демонструє, що АБКМ має динамічний перебіг, і доводить потребу постійного спостереження за пацієнтами, проведення рубіжних обстежень та індивідуального підходу в кожному випадку [172].

Окремої уваги заслуговує вивчення формування природної толерантності. Цікаве дослідження було проведене Консорціумом з досліджень харчової алергії, які залучили 512 дітей віком 3-15 місяців з середнім або важким атопічним дерматитом та сенсибілізацією до коров’ячого молока або курячого яйця. У середньому віці 53 місяці 53 % розвинули толерантність [94].

Вісімнадцятирічне дослідження когорти пацієнтів на острові Уайт (n = 1456) під керівництвом Venkataraman D. et al. показало, що прояви IgE-залежної реакції до молока (визначалося як прояви до 4-х годин з моменту вживання продукту) зменшилися з 3,5 % у віці 1 рік до 0,3 % у 18 років [96, 377].

Сенсибілізація знижується з віком. Skripak et al. проаналізували дані пацієнтів, яких спостерігали в приватних та університетських закладах (n=4117). АБКМ була підтверджена в 1073 пацієнта. Для подальшого опрацювання було відібрано 807 карт, де була повна медична інформація.

Ретроспективно проведена оцінка даних у віці 4, 8, 12 та 16 років. Одужання спостерігалося у 19 %, 42 %, 64 % та 79 % відповідно. Найбільша частота АБКМ діагностувалася на першому році життя і мала тенденцію до зменшення сенсибілізації та клінічних проявів з віком [346].

На жаль, в Україні немає даних щодо структурованого вивчення ХГ в дитячій популяції, а вибіркові дані в окремих регіонах порівнювати складно. Існує гостра потреба проведення уніфікованого вивчення даної проблеми в нашій країні, виокремлення причинних факторів захворювання, що в свою чергу стало б підставою для формування правильного підходу в терапевтичній тактиці, основою для розробки профілактичних заходів та вектором у розробці персоніфікованих прогностичних критеріїв.

Аналіз вивчення ХГ серед дітей шкільного віку, проведений Недельською С.М. та Пахольчук О.П. в Запоріжжі, дозволив встановити, що її поширеність у загальній популяції дітей шкільного віку за даними самостійного рапортування батьками склала 40,55 %, з яких 17,62 % вказали на реакцію до коров'ячого молока [57]. Дослідники зробили висновок, що важливу роль у формуванні ХГ відіграють характер харчування матері під час вагітності та у ранньому дитинстві, прийом вітаміну Д та пробіотиків. Обтяжений сімейний анамнез спостерігався у 56 % дітей, що відповідає постулату про генетично детерміновану схильність до алергічних реакцій. Авторами також наголошується роль глобальної зміни стилю харчування впродовж останніх років із застосуванням штучних вітамінів, вживанням рослинних і тваринних продуктів, вирощених за допомогою хімічних стимуляторів [70].

У дослідженнях Барзилович В.Д., яка вивчала харчову сенсибілізацію, встановлено, що найбільш значимими на перших роках життя є алергени білків коров'ячого молока, курячого яйця, риби та злаків. Безумовно, перший рік життя дитини є найважливішим у формуванні алергічних станів, оскільки саме в цей віковий період відбувається реалізація генетично детермінованих механізмів захворювання. Найважливішим екзогенним фактором у розвитку

алергії було відзначено незбалансоване харчування, особливо при обтяжному сімейному анамнезі щодо алергії [3, 244, 309].

Таким чином, результати епідеміологічного вивчення ХА в світі неоднозначні. Також є потреба уніфікації методів дослідження. Вивчення поширеності алергічних захворювань в Україні включає переважно три нозології – атопічний дерматит, бронхіальну астму, алергічний риніт [51, 265, 338, 368]. ХА може бути першою ознакою алергічної патології і супроводжувати дитину впродовж усього життя та часто її наявність взагалі не фіксується статистично, не говорячи уже про верифікацію окремих її форм. Прицільне вивчення АБКМ окремими дослідниками дозволило отримати лише регіональну інформацію і часто непорівнювану через різні вибірки (різний вік, критерії включення та виключення, тощо), що ускладнює можливість інтерпритації даних і підтверджує потребу проведення подальших досліджень.

1.3. Нові уявлення щодо етіології, патогенезу та діагностики алергії до білків коров'ячого молока

Зростання алергічної патології у світі набуває характеру епідемії [307, 378]. Проводиться активний пошук причин розвитку захворювання і зростання частоти ХА, зокрема АБКМ [19, 26, 55, 314].

Розвиток ХА у дітей залежить від впливу генетичних факторів, характеру харчування, впливу довкілля, соціальних факторів, зовнішнього догляду. З позиції клінічної генетики ХА трактується як мультифакторне полігенне захворювання [248, 328, 343]. На сьогодні встановлено, що успадковується не окрема нозологічна форма ХА, а схильність до їх розвитку [116, 153, 193, 221].

Протягом останніх років проведено досить багато досліджень, які вивчали генетичні маркери алергічної патології. Результати досліджень, проведених протягом останніх років, виділяють п'ять локусів ДНК, які найчастіше зустрічаються у дітей з АБКМ. Зокрема, на першій хромосомі є ген філагрину, який приймає участь у формуванні захисного епітеліального бар'єру. Мутації в

даному гені дозволяють пояснити механізми запальних захворювань шкіри та зниженої імунної відповіді, що частіше зустрічаються у дітей з ХА та атопічним дерматитом [141, 194].

Сьогодні доведено, що на довгому плечі п'ятої хромосоми відбувається регуляція генів цитокнів, залучених до алергічного процесу, а саме IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13 [72, 272]. Цитокіни є важливими посередниками міжклітинних взаємодій, які регулюють імунну відповідь, клітинний цикл, беруть участь в численних фізіологічних та патологічних процесах. Безумовно, провідну роль відіграють гени IL-4 та IL-13, які приймають участь у розвитку запальної реакції під час загострення алергії, залучаючи роботу регуляторних Т-клітин слизових оболонок і шкіри [99, 102, 267].

Одинадяцята хромосома може містити однонуклеотидну заміну, яка згідно з літературними даними, спостерігається значно частіше у дітей з АБКМ, зумовлену IgE-незалежними механізмами [122, 205].

Існують дані про те, що на короткому плечі вісімнадцятої хромосомі є ділянка генів, які синтезують білки SERPIN B 10 (Serpin family B number 10), що мають зв'язок з ХА. Два найчастіші однонуклеотидні поліморфізми знаходяться в регуляторних ділянках генів, які регулюють роботу Т-хелперів 2 типу (Th2). Слід зазначити, що на сьогоднішній день активно вивчають даний білок, оскільки залишається не до кінця з'ясованою його функція. Білки SERPIN викликають велике зацікавлення науковців, оскільки припускають, що вивчення механізму їхньої експресії на шкірі та слизових оболонках може пролити нове світло на патогенез та розуміння ХА [204].

Раніше дуже багато говорили про зв'язок людських лейкоцитарних антигенів шостої хромосоми з ХА, але станом на сьогоднішній день цю інформацію підтвердили лише у разі розвитку алергії до арахісу [103, 355].

Вивчення генетичних чинників розвитку ХА залишається актуальною проблемою сьогодення. Активно аналізуються різні генетичні поліморфізми, оскільки вони найбільше впливають на синтез загального та специфічних IgE, продукцію прозапальних цитокінів, експресію рецепторів до IgE на імунокомпетентних клітинах [91, 175, 212].

Довкілля, у свою чергу, відіграє важливу роль у формуванні сенсибілізації до різних груп алергенів (побутових, епідермальних, грибкових, пилкових) [36, 40, 223, 359].

Визначальним є також харчування, зокрема вибір, якість харчових продуктів, органічність, особливості зберігання, обробки, спосіб приготування, наявність штучних додатків [62, 77, 261, 264]. У багатьох дослідженнях вивчаються ключові фактори, які необхідні для запуску клінічно значущих алергічних реакцій [41, 224, 372].

Впродовж останніх років суттєво розширилися уявлення стосовно механізмів розвитку ХА, в яких провідну роль відіграють IgE-опосередковані, тобто атопічні реакції [154, 275, 277]. З точки зору патофізіології існує рання та пізня фази атопічних реакцій [146, 162]. Активність ранньої фази пов’язана з розвитком гострих проявів алергії, підвищенням проникності слизової оболонки кишок та подальшого наростання рівня сенсибілізації, що запускається гістаміном, вивільненим базофілами тканин та крові [90, 101, 139, 266]. Алергічне запалення визначає суть пізньої фази алергічної реакції та пов’язане з активацією опасистих клітин, макрофагів, Т-лімфоцитів, еозинофілів та вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів [144, 155, 336]. Таким чином, у патогенезі ХА велике значення має клітинний компонент імунної системи [168, 208, 270].

Травний канал є основним місцем контакту з харчовими алергенами і найбільшим джерелом імунних клітин в організмі [142, 233]. Цікавим є факт, що кишкові коменсальні бактерії (Bifidobacterium, Enterococcus, Lactobacillus) зумовлюють захисні та регуляторні реакції, що підтримують мутуалізм з мікроорганізмами хазяїна, а імунна система слизової оболонки відіграє вирішальну роль, захищаючи травний канал від вторгнення патогенних мікроорганізмів [98, 325, 369]. Клітини епітелію, що відповідають за відокремлення слизової частини імунної системи від просвіту кишок, виділяють низку факторів, які сприяють бар’єрній функції, включаючи муцини [108, 255]. Імунні клітини, розташовані всередині пейєрових бляшок, включають ефекторні

та регуляторні Т клітини, В-клітини, макрофаги та дендритні клітини [150, 232, 292]. Завдяки дендритним клітинам у мезентеріальних лімфатичних вузлах активізується рух та розвиток Т-регуляторних клітин (T_{regs}) з наївних Т-клітин, а також секреція трансформуючого фактора росту β (TGF-β) [202, 315]. Лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником відокремлює потенційно шкідливі патогени від нешкідливих антигенів [30, 174, 211]. Тому можна спостерігати активацію захисної імунної реакції або "вимкнений" стан Т-клітини через функціонально інактивацію лімфоцитів після контакту з антигеном [227, 297]. Таким чином, мікробіота кишечника буре участь не лише у процесі травлення, а й відіграє ключову роль в захисті від патогенів [337, [329, 356]. Важлива роль відводиться виробництву інтерлейкіну IL-18, який є важливим для підтримання гомеостазу кишечника та епітеліальної цілісності шляхом забезпечення відновлення та виживання клітин в стресових станах [360, 366].

Діагностика ХА може бути достатньо простою, якщо дитина має стійкі або рецидивні симптоми, які пов’язані з прийомом певного харчового продукту [80, 330]. Однак доволі часто вона є ускладненою, тому що клінічні прояви, які спостерігаються у дитини, можуть мати різноманітні причини [50, 82]. Крім того, самі симптоми мають тенденцію змінюватися з віком дитини, їх можуть викликати різні харчові продукти, що потребує проведення поглибленої діагностики [4, 15, 17, 66-68].

Діагностику ХА слід починати з детального збору сімейного алергологічного анамнезу, зокрема врахування інформації щодо родичів I та II рівнів спорідненості [38, 95, 389].

Доцільним є ведення харчового щоденника матері, якщо вона годує грудьми або дитини, якщо немовля перебуває на змішаному чи штучному вигодовуванні. Такий щоденник може істотно допомогти лікарю встановити найбільш ймовірні продукти, на які у дитини виникають небажані реакції [10, 23, 28, 347]. У разі розвитку алергічної реакції необхідно оцінювати можливість розвитку супутніх симптомів інших захворювань в дитини або членів сім’ї (гарячка, інфекція) [241, 362]; проведення медичних маніпуляцій (візит до

стоматолога, щеплення) [234]; прийом медикаментів дитиною (вітаміни, гомеопатичні препарати, трави, сиропи тощо) [242, 256, 341]; застосування ліків для полегшення симптомів алергії (назва і ефективність) [293]; стрес (дратівливість, хвилювання) [363]; фізична активність; погодні умови й інші зовнішні впливи (спека, мороз, дощ, контакт з багаттям, палінням листя тощо); вплив тютюнокуріння; контакт з тваринами (перебування у помешканні з тваринами, відвідування цирку, зоопарку) [353]; ремонт у квартирі; гострі запахи (парфуми, хімічні засоби тощо); зміна умов і місця проживання [20, 87, 89]. Аналізуючи результати харчового щоденника, лікар може приймати рішення щодо потреби елімінувати певні продукти та провести оцінку відповідності калоражу і збалансованості нутритивного статусу [11, 86, 259, 345, 349].

Діагностика ХА включає клінічні та параклінічні методи [5]. До клінічних методів належить опитування [339]; огляд [286]; оцінка фізичного розвитку [345], елімінаційні дієти [281]; відкритий провокаційний харчовий тест [9, 52, 138]. Параклінічні методи включають прик-тести з харчовими алергенами; специфічні IgE до екстрактів і молекул (компонентів) алергенів [53, 137, 268, 404].

Сьогодні доведено, що визначення специфічних IgE є малоінформативним для дітей віком до шести місяців, оскільки в переважній більшості випадків немовлята не здатні виробляти IgE у такій кількості , щоб їх визначення давало достовірні результати і було підставою для формування рекомендацій в дієті та побуті [2, 6, 31]. Дуже часто на практиці призначаються невиправдано виснажливі, інвазивні методи дослідження [79]. Проведення внутрішньошкірних тестів з харчовими алергенами не рекомендується, зважаючи на більший ризик розвитку системних побічних ефектів.

Найбільш надійним способом довести наявність алергії на певний харчовий продукт є проведення ОПП [37, 44, 50], при чому будь-які механізми (IgE-опосередковані та не-IgE-опосередковані).

Можливість верифікації профілю сенсибілізації, зумовлені IgE-залежними механізмами, значно розширюються з відкриттям можливостей молекулярної

(компонентної) алергодіагностики, запропонованої професором Рудольфом Валентою [373]. Вивчення молекулярного профілю сенсибілізації дозволяє виявити причиннозначимі компоненти алергії та прогнозувати ефективність СОІТ у дітей з АБКМ [64, 104, 136, 169-171, 294]. Компонентна діагностика дозволяє вивчити склад молекул і оцінити їхні характеристики [15, 129, 257].

Важливими складовими молока є казеїн (Bos d 8), β-лактоглобулін (Bos d 5), α-лактальумін (Bos d 4), бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6). Знання характеристик окремих компонентів молока є важливими для оцінки ризику розвитку анафілаксії та прийняття рішення щодо подальших діагностичних і терапевтичних хаходів.

Казеїн (Bos d 8) – стабльний білок, який не змінює своєї конфігурації під впливом високої температури та дії соляної кислоти. Є основним молочним білком (складає 75 – 80 %), входить до складу молока всіх ссавців, а отже при алергії на нього перехресна алергічна реакція може розвиватись на молоко всіх інших видів [160].

Казеїни утворюють основну білкову фракцію коров'ячого молока (80 %) і складаються з: aS1- (Bos d 9), aS2- (Bos d 10), β- (Bos d 11) та к-казеїнів (Bos 12), що становлять 40 %, 13 %, 37 % та 10 % відповідно [373]. Усі складові сімейства казеїнів мають різну первинну структуру і функції. Три з них (αS1-казеїн, αS2-казеїн, β-казеїн) є кальцій чутливими, в той час к-казеїн такої властивості не має. Залежно від сенсибілізації до різних компонентів казеїну, існує специфічність та інтенсивність клінічної відповіді. Сенсибілізація до αS1-казеїну та αS2-казеїну є у всіх пацієнтів з алергією, к-казеїну – 91,7 % ; β-казеїну – 66,7 % [125, 164].

Сьогодні доведено, що дана група білків є високостійкими до нагрівання, на них мало впливають процеси кип'ятіння та пастеризації. Це пов'язано з тим, що основні епітопи носять лінійний і неконформаційний характер. Даний білок має маловпорядковану структуру, значну кількість вторинних і третинних структур. Молекули білка формують так звану казеїнову міцелу, в якій виділяють гідрофобну центральну і гідрофільну зовнішню частини. Казеїн має

6 основних і 3 другорядних IgE-зв'язуючих ділянок та 5 основних та 1 другорядну IgG-зв'язуючу ділянку. Протягом останніх років активно вивчається гіпотеза, що більшість лінійних IgE-епітопів можуть сприяти стійкій алергії [190].

В останні роки доведено, що діти, які мають стійку алергію до молока, мають значно вищий рівень специфічних антитіл IgE до лінійних епітопів αS1-казеїну і β-казеїну, ніж діти із набутою толерантність до молочних білків. Казеїн – білок, який дозволяє в переважній більшості випадків віддиференціювати персистуючу та транзиторну форму алергії [140].

Усе більше наукових даних підтверджують, що казеїни відіграють значну роль у підтриманні здоров’я людини. Біологічна функція казеїнів полягає в тому, щоб переносити кальцій (запобігаючи кальцифікації молочної залози) [326, 357]; забезпечити імунологічний захист немовлят [316]. Казеїн є джерелом незамінних амінокислот, необхідних мінералів та ліпідів [335].

Сучасна модель вивчення білків коров’ячого молока, в тому числі казеїну, показує що діти з однаковим рівнем антитіл до казеїну можуть зовсім по різному формувати толерантність. Цьому є багато пояснень, зокрема важливий вплив має амінокислотна послідовність. Сьогодні трактують, що основною фракцією казеїну є αS1-казеїн (40 %), який в свою чергу складається з однієї великої та однієї другорядної субодиниці [263, 226, 374, 385]. Згідно Chianesea та співавт., αS1-казеїн містить дві загальні ізоформи (A, B) і може змінювати послідовність амінокислот у положенні 178, де лейцин (A) змінює послідовність на серин (B) [364]. Сенсибілізація особливо часто відбувається щодо αS1-казеїну, викликаючи сильні негайні або уповільнені алергічні реакції [205].

Загалом αS1-казеїн складається з 199 амінокислот з великою кількістю залишків проліну та відсутністю дисульфідних зв’язків [371]. Coccо та ін. встановили, що денатурований α-казеїн може зв'язувати IgE з однаковою здатністю зв'язування, порівняно з нативним α-казеїном [114].

αS2-казеїн охоплює до 13 % казеїнів у коров'ячому молоці, є гідрофобною та найбільш фосфорильованою фракцією казеїну [403].

β-казеїн становить близько 35-37 % (209 амінокислот) казеїнів. Плазмін може розкладати β-казеїн на фрагменти [13, 370]. β-казеїн складається з двох ізоформ: А1 і А2, які відрізняються амінокислотною послідовністю (гістидин в А1 і пролін в А2) [44, 99].

к-казеїн становить лише 10 % казеїнів [406]. Виявлено дев'ять різних ізоформ (від А до J) к-казеїну [323]. Основні ізоформи (А і В) відрізняються за положенням 136 (ізолейцин переходить в треонін) і 148 (аланін замінюється на аспарагін). к-казеїн сприяє стабільності молока завдяки своїй здатності забезпечувати електростатичне відштовхування [299, 350].

Визначено, що навіть після нагрівання казеїни не зазнають значних структурних змін [319, 395]. Однак казеїни чутливі до деградації за допомогою різних протеїназ. Казеїни мають різні первинні структури та функціональні властивості [379].

Біологічна функція казеїнів полягає в передачі харчових компонентів від матері до новонародженого [198, 367]. Завдяки своїм колоїдним властивостям їх також додають у велику кількість харчових продуктів, зокрема до дитячого харчування [235].

β-лактоглобулін (Bos d 5) – один з основних алергенів коров’ячого молока, належить до родини ліпокаліни. За своїми характеристиками β-лактоглобулін являє собою невеликий білок з молекулярною масою 18,3 кДа, складає до 50 % усіх білків сироватки та 10 % білків цільного молока, але він практично відсутній у людському молоці [349].

Білок складається з суміші димерів і мономерів, при чому кількість мономерів збільшується при нагріванні до 70° С. β-лактоглобулін є ліпідозв’язуючим білком і переносником вітаміну А. Вивчені дві форми β-лактоглобуліну, які відрізняються двома точковими мутаціями, тому є різна інтенсивність і тривалість імунної відповіді [317, 322]. Молекула має багато зв’язуючих епітопів, деякі мають коротку лінійну послідовність, а інші – крупні

фрагменти з тьохвимірною структурою. Виділено три групи основних епітопів, які мають високу зв’язувальну здатність. Більша кількість епітопів є маркером персистуючої АБКМ [306].

І хоча більшість адаптованих молочних сумішей намагаються наблизити за складом до грудного молока, β-лактоглобулін є відсутній у грудному молоці, і водночас домінуючим сироватковим білком у сумішах. Багато компаній працюють над тим, щоб змінити співвідношення сироваткових білків, а саме β-лактоглобуліну на користь α-лактальбуміну. Дослідження вмісту сумішей дитячого харчування показало, що існує велика різниця між кількістю β-лактоглобуліну в коров’ячому молоці, сумішах з частковим і повним гідролізом білка [284].

β-лактоглобулін є відносно стійким до дії кислотного гідролізу і кишкових протеаз, у зв’язку з чим частина білка може залишатися інтактною і проникати через кишкову стінку. Термічна обробка знижує зв’язуючу здатність пропорційно до ступеня нагрівання. Проте в денатурованих білках в процесі хімічної реакції можуть формуватися нові антигенні компоненти, які недоступні для зв’язування в нативній молекулі. Після гідролізу зв’язуюча здатність білка значною мірою може зберігатися, тому реакція може виникати і після споживання ферментованих кисломолочних продуктів [236].

β-лактоглобулін переважно є чутливим до теплової денатурації. Пацієнти мають високий ризик реакції при споживанні свіжого молока та значно нижчий ризик у разі термічно обробленого молока [373].

Крім того, цей білок також ефективно зв'язує багато гідрофобних молекул, про що свідчить його активна роль у їх транспорті [305, 312]. Вивчення β-лактоглобуліну показало, що він містить близько 8 % α-спіралей, 45 % β-листів та 47 % випадкових клубків [14, 304]. Він складається з 162 амінокислот і зустрічається у трьох варіантах (A, B і C) з двома дисульфідними зв’язками та однією вільною сульфгідрильною групою, захованою в структурі білка [378]. Ці три варіанти A, B та C, які були вивчені зовсім нещодавно, містять дві різні точкові мутації [146]. Хоча структура варіантів A та B майже одинакова, вони відрізняються амінокислотною послідовністю у положенні 64

аспарагін (А) змінюжться на гліцин (В), а у положенні 118 валін (А) переходить у аланін (В) [388]. На підставі результатів експериментальних досліджень ці амінокислотні зміни збумовлюють різну інтенсивність та тривалість IgE-опосередкованої реакції [295]. Більше того, було висловлено припущення, що структура варіанту А є більш гнучкою порівняно з варіантом В [148]. Однак варіант В є більш термостабільним, ніж варіанти А і С.

Різні конформаційні зміни та оборотні дисоціації виникають при 60°С. Деякі незворотні конформаційні зміни в мономерах можуть відбуватися після нагрівання до 70-80°С.

Таким чином, β-лактоглобулін є одним із основних алергенів, які розпізнаються за специфічним IgE у понад 50 % пацієнтів з АБКМ [310]. Молекула містить кілька епітопів IgE, які розташовані на її поверхні (відкриті).

Згідно з літературними даними, існує різна кількість IgE-зв'язуючих епітопів у різному віці. Зокрема, виявлено, що у дорослих пацієнтів з IgE-опосередкованою АБКМ було сім IgE- та шість IgG-зв'язуючих епітопів, тоді як у дитячій популяції лише три з IgE-зв'язуючих епітопів [247]. У цьому випадку велика кількість епітопів β-лактоглобуліну може бути маркером стійкої АБКМ [251].

Цікаво, що β-лактоглобулін інколи використовується як носій для лікарських засобів через фізико-хімічні властивості його білка та здатність зв’язувати широкий спектр різних ліганд [150].

α-лактальбумін (Bos d 4) – кальційзв’язуючий мономерний глобулярний білок білок, 14,2 кДа (pH 4-5), який становить 25 % сироватки і 5 % від всього білка коров’ячого молока. Належить до родини гідролаз. Складається з амінокислот, розташованих в двох структурних ділянках (α і β домени), сполучених чотирьма дисульфідними мостиками. У нативній молекулі білка існують трьохвимірні (конформаційні) епітопи для зв’язування імуноглобуліну. Проте під впливом денатуруючих агентів визначаються лінійні епітопи з високою зв’язуючою здатністю, які в свою чергу підвищують стійкість білка [380].

α-лактальбумін є видоспецифічним білком, тому коли алергія до молока пов’язана лише з ним, то перехресної реакції на молоко інших ссавців може не бути. Проте зберігається висока ймовірність алергії до м’яса [399, 409]. Пацієнти мають високий ризик реакції при споживанні свіжого молока та низький ризик у разі термічно обробленого молока [229, 398].

α-лактальбумін посідає друге місце після β-лактоглобуліну за вмістом у сироватці, становить 20-25 % білків сироватки, або 2-5 % загальної кількості білка [14, 169]. α-лактальбумін має дві позиції зв'язування іонів кальцію [250] і багато дослідників використовують цей білок як модель зв'язування кальцію [74, 387]. Він має антибактеріальні та імуностимуляційні властивості, що робить його білком з високою харчовою цінністю загалом та особливо для немовлят [297]. Нативний α-лактальбумін різних видів складається з 123 амінокислот. Крім того, білок містить велику кількість незамінних амінокислот (триптофан, валін, лізин, ізолейцин, лейцин, треонін, метіонін, фенілаланін та гістидин), що забезпечує його важливу харчову цінність. В амінокислотному складі переважають лейцин, лізин та ізолейцин [177]. Слід також зазначити, що чотири залишки цистеїну дозволяють утворювати дисульфідні містки, і він може виділятися в результаті перетравлення і з’являтися в крові як дисульфідний цистеїн або як вільний цистеїн [202].

α-лактальбумін містить дві структурні ділянки: великий α-спіральний домен і малий домен β, які відокремлені один від одного глибокою щілиною [17, 182], але утримуються разом завдяки місткам цистеїну, які утворюють петлю із кальцій-зв’язуючих білків. Ostrovsky та ін. виявили структурні зміни α-лактальбуміну після зв'язування іонів кальцію [210, 253].

Бичачий сироватковий альбумін (Bos d6) – білок сімейства сироваткових альбумінів, присутній в молоці і м’ясі. Досить часто може бути причиною алергії на телятину та яловичину. Може свідчити про перехресну реактивність з тваринами – собакою (Can f3) та котом (Fel d2) [112].

Сироватковий альбумін – основний білок крові ссавців, присутній у молоці та м’ясі. Він присутній у молоці до 5 % від загальної кількості білків

сироватки (67 кДа). Bos d 6 описується як білок із сильною здатністю зв'язування ліганду. Він не тільки зв’язує жирні кислоти, але також і ароматичні сполуки та іони металів [219]. Як зазначалося вище, концентрація Bos d 6 у молоці низька, і бичачий сироватковий альбумін мало впливає на фізико-хімічні властивості концентратів білка сироватки та ізолятів сироваткового білка [252].

Бичачий сироватковий альбумін містить 584 амінокислоти. Білок складається з дев’яти петель, з’єднаних 17 дисульфідними зв'язками [118]. Bos d 6 є алергеном, який зв'язує IgE менше, ніж у 50 % у хворих на АБКМ. Було описано, що пацієнти з алергією на яловичину, сенсибілізовані до Bos d 6, розвивають перехресну реакцію на молоко [131, 230].

Таблиця 1.2

Показання до призначення ОПП

Мета призначення	Показання
Підтвердження толерантності	1. Підтвердити у дитини наявність толерантності до певного продукту харчування. 2. Оцінити переносимість різних форм продуктів. 3. Алергічні тести показують толерантність, а пацієнт чи його батьки бояться апробувати новий продукт вдома. 4. Ризик перехресної реактивності. 5. Дуже строга дієта, при якій через симптоми захворювання багато продуктів не вводяться в раціон через складність спрогнозувати причинний алерген. 6. Визначити поріг толерантності до алергену. 7. Всі множинні обмеження в дієті є суто суб’єктивні.
Підтвердження алергії	1. Підозра на певний алерген, а результати тестування від’ємні. 2. Існує підозра на конкретний алерген, але виникають неоднозначні та суперечливі симптоми після його споживання.
Моніторинг терапії харчової алергії	1. Оцінити ефективність специфічної оральної толерантності.

Основним діагностичним тестом у діагностиці АБКМ є ОПП. Проводячи ОПП треба знати фактори, що мають впливають на результат проб та їхню інтепритацію (таблиця 1.3) [9].

Таблиця 1.3

Фактори, що впливають на результат оральних провокаційних проб

Фактори, що впливають на результат проб	Інтерпритація
Фізичні вправи	Поява симптомів під час фізичного навантаження
Медикаменти	Перепитати пацієнта і / або його батьків про застосування препаратів, які можуть впливати на розвиток алергічної реакції
Стрес	Виключити емоційне навантаження
Гормональний цикл	Враховувати фазу гормонального циклу
Інфекція	ОПП проводиться лише повністю здоровій, емоційно врівноваженій дитині

Диференційна діагностика АБКМ включає широкий спектр захворювань, в тому числі з імунними та імунними реакціями ХГ.

Сьогодні велику увагу відводять харчовим додаткам – речовинам природного й штучного походження, спеціально внесені в харчові продукти для досягнення певних технологічних ефектів (кольору, стійкості до псування, збереження структури й зовнішнього вигляду). Біологічні додатки повинні бути біологічно інертними для організму, тому що присутні практично в будь-якому харчовому продукті й навіть у так званих “екологічно чистих продуктах”. Застосування харчових додатків перебуває під постійним контролем національних і міжнародних організацій, що забезпечують надійність харчових продуктів відносно їх безпеки. Наявність харчових додатків у продуктах указується на споживчому упакуванні [133, 180].

Існують міжнародні стандарти на харчові продукти, що об’єднані в єдиній номенклатурній системі “Харчовий кодекс” (“Codex Alimentarius”). Таким чином, регулюється безпека і якість харчових продуктів: споживачі можуть бути впевнені

в якості та безпеці продуктів, які вони купують, а імпортери – в тому, що харчові продукти, замовлені ними, будуть відповідати своїм специфікаціям [185, 318].

Харчові додатки оцінюються і затверджуються Європейським органом з харчової безпеки (The European Food Safety Authority), а після того кожна країна приймає рішення про їх дозволеність на своїй території. Список дозволених харчових додатків для виробництва харчових продуктів постійно переглядається та оновляється у зв'язку з одержанням нових наукових даних про їхні властивості [35, 327]. На сьогоднішній день він включає декілька сотень речовин. З них приблизно половина – натуральні, решта – синтетичні. В різних країнах світу на сьогоднішній день використовують біля 500 харчових додатків [323].

Європейська рада ухвалила єдину цифрову систему класифікації харчових додатків**.** Усі вивчені й перевірені додатки за цією класифікацією отримали індекс «Е» (від слова «Europe») і тризначний цифровий код. Так буква «Е» стала гарантією вивченості харчової добавки [313]. Це не означає, що будь-яка речовина, що має «Е»-індекс, дозволена до застосування та проаналізовано її вплив на організм людини [34, 41].

Харчові додатки можуть бути внесені в продукт на різних етапах його виробництва, зберігання і транспортування з ціллю покращення та полегшення виробничого процесу, збільшення стійкості продукту до різних видів псування, зберігання структури і зовнішнього виду продукту [390]. Харчові додатки можуть залишатися в продуктах повністю, частково, або у вигляді речовин, які утворюються в результаті хімічної взаємодії з компонентами харчових продуктів [209]. Більшість харчових додатків, як правило, не мають харчового призначення і являються біологічно інертними для організму. Однак відомо, що будь-яка хімічна сполука в окремих умовах може ставати токсичною [149].

Таким чином, численні фактори мають вплив на формування ХА, зокрема АБКМ [45-48, 109]. Тому їх визначення має всебічне значення для безперервної діагностичної і терапевтичної допомоги хворим на алергію різного віку.

1.4. Специфічна оральна індукція толерантності у дітей: механізми модифікації перебігу алергії

Незважаючи на зростання знань щодо оральної толерантності, сучасним стандартом дієтичної корекції ХА згідно з міжнародними рекомендаціями залишається строга елімінаційна дієта [228, 279, 282]. Водночас, елімінація має ряд недоліків. По-перше, ризик важких системних реакцій через наявність прихованих алергенів у продуктах харчування, незважаючи на всі зусилля щодо уникання харчових алергенів [161, 334, 340, 383]. По-друге, уникнення певних продуктів може призвести до дефіциту поживних речовин та порушення росту, особливо якщо продукт є базовим компонентом звичайного раціону [201, 239, 345]. Така ситуація, безумовно, стосується використання коров'ячого молока у дітей раннього віку [115, 281]. По-третє, випадкове потрапляння шкідливого харчового інгредієнту чи його слідів є щоденним ризиком, що значно знижує якість життя дитини та усіх членів її сім'ї [197, 285, 301]. COIT запобігає формуванню атопічного маршу [124, 177, 348, 350]. Тому, враховуючи зростаючу поширеність ХА із значним впливом на здоров'я дітей, спроби модифікувати імунну реакцію на продукти є необхідним вибором сьогодення [128, 130, 271]. COIT є відносно новим, перспективним методом лікування IgE-залежної форми харчової алергії, що полягає в регулярному введенні продукту від менших доз до більших впродовж тривалого часу (специфічна імунотерапія) з метою досягнення повної толеранції продукту і призначення ліберальної дієти [39, 49, 288].

Перші повідомлення про успішну десенсибілізацію, проведену у пацієнта з алергією на куряче яйце, датуються 1908 роком, а до кінця 1990-х років було зареєстровано лише кілька спорадичних випадків з використанням різних ХА, в тому числі коров'ячого молока [63]. Застосування підшкірного шляху введення алергену було пов'язано з високим ризиком розвитку важких системних реакцій і від нього швидко відмовились. Впродовж останніх двадцяти років у літературі повідомляється про зростання кількості досліджень щодо COIT, а дані про її ефективність у лікуванні ХА є пріоритетним напрямком досліджень в алергології

за останні п’ять років [126, 156, 183, 207]. Таким чином, через століття після першої доповіді міжнародні наукові товариства зацікавились формуванням оральної толерантності, знайшли цьому наукове обґрунтування, а тепер і практичне застосування [134, 150-152].

Ще до сьогоднішнього дня існують розбіжності на фундаментальному рівні щодо розуміння механізмів розвитку оральної толерантності, що призводить до дискусій на різних рівнях [245, 331, 358]. Глибоке вивчення цих процесів дозволяє аргументовано підходити до лікування і розуміння проблеми вцілому [258, 269, 273].

Термін “толерантність” означає стан ареактивності імунної системи на специфічний антиген. Існує дві класифікаційні форми толерантності: клінічна та імунна [145, 163].

Клінічна толерантність – це втрата реактивності до антигену або алергену, при якій повторюваний вплив антигену не призводить до розвитку алергічної реакції [302]. Наприклад, у дитини, яка має толерантність до АБКМ, клінічні симптоми не розвинуться, незважаючи на частоту і кількість його споживання [298].

Під імунною толерантністю розуміють стан ареактивності імунної системи щодо антигенів. Її індукує попередній контакт із цим антигеном. Механізми толерантності функціонують постійно та необхідні для запобігання розвитку імунної відповіді на нешкідливі антигени. Найважливішою є толерантність до власних антигенів організму, втрата якої призводить до розвитку автоімунних захворювань. Здатність імунної системи запобігати виникненню імунних реакцій проти власних тканин є активно набутою властивістю клітин імунної системи, яка розвивається в онтогенезі. Окрім цього, імунна толерантність необхідна для підтримки гомеостазу.

Класифікація торлерантності показана на рисунку 1.1 [126].

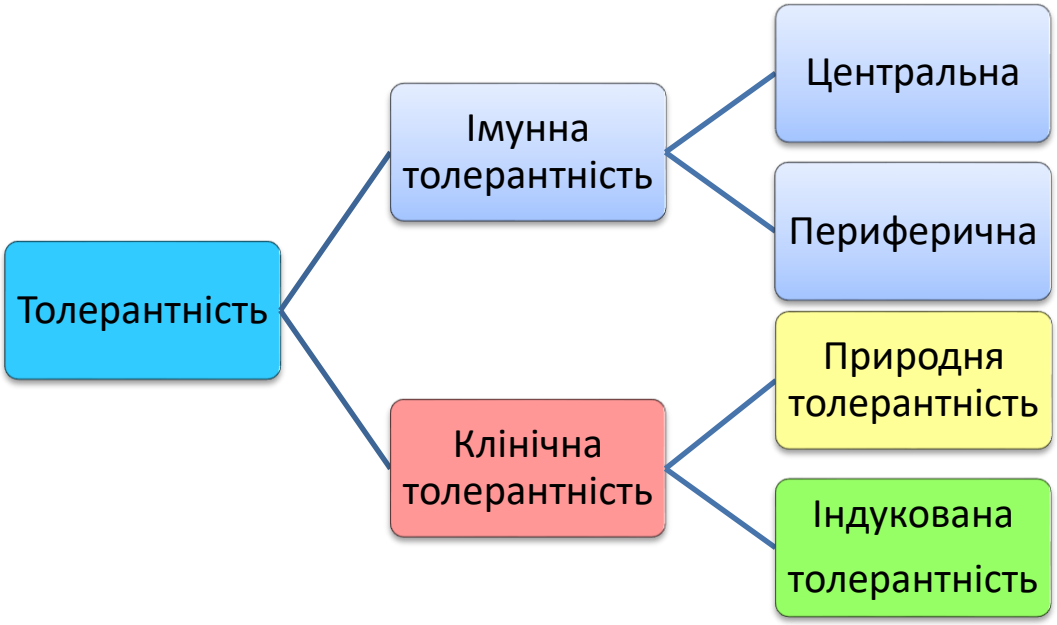


Рисунок 1.1. Види толерантності

Харчова толерантність – це стан активної імунної ареактивності до антигену при ентеральному шляху його введення [378]. Власне внаслідок порушеної толерантності до харчових алергенів розвивається ХА.

Толерантність до власних антигенів індукується на різних етапах розвитку й активації лімфоцита. Вона класифікується на центральну (індукця толерантності в центральних лімфоїдних органах при розпізнаванні власних антигенів незрілими лімфоцитами) та перефиричну (індукція ареактивності в переферичних лімфоїдних органах внаслідок “зустрічі” зрілих лімфоцитів із власними антигенами за певних умов).

Процес толерантності відбувається з допомогою Т- і В-лімфоцитів. Зокрема, Т-хелери регулюють відповідь на білкові антигени, а В-клітинна толерантність – на полісахариди та гліколіпіди, які можуть безпосередньо індукувати її у В-лімоцитів [388].

Властивості власних антигенів, які сприяють толерогенності: концентрація антигену в центральних органах; розпізнавання антигену без додаткової стимуляції; персистенція власних антигенів; вид і сила сигналу [391].

Центральна толерантність формується під час “зустрічі” з антигеном незрілих лімфоцитів. Слід зазначити, що незрілі лімфоцити більше здатні до індукції толерантності, ніж зрілі клітини. У центральних лімфоїдних органах (у тимусі – Т-лімфоцити, у кістковому мозку – В-лімфоцити) клітини “зустрічаються” переважно з власними антигенами, оскільки чужорідні антигени із зовнішнього середовища транспортуються у вторинні лімфоїдні органи (лімфатичні вузли та селезінку). Незрілі Т- і В-лімфоцити, які мають рецептори, що здатні ропізнавати власні антигени, при “зустрічі” із цими антигенами знищуються. Цей процес має назву негативної селекції, а механізм розвитку толерантності – клональної делеції аутореактивних незрілих лімфоцитів. Як наслідок, із центральних органів імунної системи в периферичні органи прямують зрілі лімфоцити, які не здатні реагувати з власними антигенами. Оскільки не всі власні антинени представлені в тимусі та кістковому мозку, необхідні також додаткові механізми, які контролюють толерантність на рівні пеиферичних органів імунної системи.

Периферична толерантність набувається ріщними лімфоцитами при “зустрічі” з власними антигенами за певних умов, які сприяють формуванню толерантності, а не активації клітин. Окрім експозиції антигену в розвитку периферичної толерантності велике значення має регуляція відповіді лімфоцитів.

Після дозрівання в тимусі Т-лімфоцити проникають у кров і периферичні лімфоїдні органи, де представлені двома основними субпопуляціями – CD4+ у 60-70 % та CD8+ в 30-40 % [417]. Більшість Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+) у стані спокою продукують невелику кількість цитокінів. Після стимуляції антигеном та антигенпрезентуючі клітини (АПК) наївні Т-хелпери (Th0) продукують IL-2 і диференціюються на дві основні категорії – Т-хелпери 1 типу (Th1) та Th2. Th1 характеризуються здатністю до продукції IL-2, інтерферону-гамма (INF-γ) і активації клітинно-опосередкованої імунної відповіді [401]. Вони стимулюють макрофаги, природні кіллери (NK-клітини) і цитотоксичні Т-лімфоцити для знешкодження внутрішньоклітинних мікроорганізмів і клітин, інфікованих вірусом.

Th2 відповідають за активацію гуморальної імунної відповіді, а саме продукують IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF) [232], які в свою чергу регулюють продукцію антитіл і беруть участь у механізмах гіперчутливості.

Протягом останніх років з'явилися дані про існування інших різновидів Т-хелперів. Сьогодні окрім основних субпопуляцій Th1 та Th2 диференціюють Th9, Th17 і T_{regs}. Індукція Th17 відбувається внаслідок дії IL-6 та TGF-β [255]. Th17 продукують прозапальні цитокіни IL-17, IL-25 [364], відповідають за адаптивну імунну відповідь на піогенні бактерії, посилюють залучення нейтофілів до вогнища запалення та знешкодження бактерій [400].

Перевагою СОІТ є унікальна терапевтична дія, яка поширюється на усі етапи алергічної відповіді і не притаманна жодному фармакологічному препарату. При застосуванні СОІТ після введення алергену відбуваються активація алерген-специфічних T_{regs} клітин та інгібування надмірної активації Th2. Було встановлено, що T_{regs} клітини у відповідь на вплив харчових алергенів виробляються IL-10 і TGF-β [410]. Ці субкласи Т-регуляторних лімфоцитів (CD4+CD25+) були позначені як Th3-клітини. T_{regs} клітини, індуковані активацією толл-подібних рецепторів (TLR), здатні продукувати в основному IL-10 із невеликою кількістю INF-γ [405]. Терміни формування T_{regs} клітинної генерації в процесі проведення СОІТ обчислюються кількома тижнями, але значне зниження рівня алергенспецифічних IgE відбувається протягом року. Причина ймовірно пов'язана з кумулятивною кількістю білка коров'ячого молока, яка є індивідуальною для кожної дитини [384].

В результаті СОІТ відбувається інгібування надмірної активації Th-2 за рахунок індукування Т-клітинної імунологічної толерантності та регуляції формування специфічного ізотипу плазматичних клітин зі зміною профілю високоспецифічної відповіді на алерген з IgE-залежної на IgG4 домінуючу імунологічну відповідь [361].

Впродовж останніх років доведено, що застосування СОІТ призводить до зміни співвідношення між хелперними популяціями Т-лімфоцитів на користь

Th1 [375]. Відомо, що маркерними цитокінами Th1 є IL-2, IL-10, IL-12, INF-γ, водночас для Th2 — IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 [382].

При попаданні в організм пацієнта алерген взаємодіє з АПК, відбуваються активація T_{regs} клітин, виділення IL-10, IL-12 та TGF-β. IL-12 індукує Th1-відповідь, збільшується продукція INF-γ, який стимулює розвиток імунної відповіді за Th1-типом та водночас пригнічується активність клітинної Th2-відповіді [269]. Під впливом Th1 відбувається переключення синтезу антитіл з IgM на IgG, IgA.

Згідно з даними найсучасніших досліджень встановлено, що СОІТ модифікує перебіг алергічної патології і викликає стійку імунологічну та клінічну толерантність до причинного харчового алергену [408]. Однак, і на сьогоднішній день не вдалося до кінця розшифрувати механізми її впливу на перебіг алергічних процесів. Така ситуація породжує зростання наукового зацікавлення СОІТ, що супроводжується постійним пошуком біомаркерів її ефективності.

Вивчення особливостей функціонування регуляторних клітин T_{regs} дозволяє зрозуміти процес формування оральної толерантності, оскільки відбувається продукція супресивних цитокінів IL-10 та TGF-β, які гальмують імунну відповідь. Регуляторні клітини поділяють на дві групи. У першої групи клітин регуляторна функція формується у тимусі, вони відомі як натуральні клітини T_{regs}. Друга група клітин диференціює в периферичних лімфоїдних органах з наївних CD4+ Т-лімфоцитів у відповідь на стимуляцію специфічними антигенами, тому отримали назву індукованих T_{regs} клітин. Власне останні є надзвичайно важливими у підтримці імунної толерантності та запобіганні розвитку автоімунних реакцій та алергії.

Алергічна імунна реакція спрямована на різні алергени навколишнього середовища. Існує припущення, що тенденція до розвитку імунної реакції Th2 є вираженою в атопічних пацієнтів під впливом генів та мікросередовища. Підтипи імунних та запальних клітин взаємодіють через цитокіни. Ключові цитокіни, відповідальні за алергічну реакцію, включають інтерлейкін IL-4 та IL-13. Специфічне розпізнавання антигенних вирішальних факторів (епітопів) алергенів

лімфоцитами Т і В викликає імунну реакцію. Розпізнавання контролюється вузькоспеціалізованими клітинами, презентують антиген, розташованими у стратегічних місцях, таких як поверхні слизової оболонки (слизова оболонка шлунково-кишкового тракту та епітелій дихальних шляхів) та дерма. Обробка та подання алергенних епітопів до Т-хелперних лімфоцитів у присутності відповідних костимулюючих цитокінів, хемокінів, сигналів, вітамінів, малих молекул, подібних до гістамін-аденозину, та інших клітин мікросередовища формують імунну реакцію. Особливо у присутності IL-4, наївні Т-клітини, активовані АПК, диференціюються в клітини Th2. У присутності IL-4 та IL-13 відбувається переключення класів у В-клітинах сприяє синтезу антитіл IgE. Алергенспецифічні антитіла IgE зв'язуються з високоафінними рецепторами IgE (FCεRI), які експресуються на базофілах. Повторний контакт з сенсибілізуючим алергеном активує базофіли для вироблення та вивільнення біогенних медіаторів (гістаміну, протеаз та новостворених ліпідних медіаторів, таких як лейкотрієни та цитокіни), які відповідають за симптоми та ознаки алергічних реакцій гіперчутливості I типу [407]. Під час реакції у фазі сповільненої гіперчутливості, через 6-12 годин після контакту з алергеном, відбувається процес, який керується клітинами, в результаті чого еозинофіли, нейтрофіли, базофіли, Т-лімфоцити та макрофаги інфільтруються і вивільняють додаткові медіатори запалення та цитокіни, назавжди зберігаючи прозапальну реакцію. Характерною ознакою цієї фази є підвищена роль IL-5, відповідального за активацію, виживання та накопичення еозинофілів в тканинах [381]. Вважається, що ця реакція у фазі сповільненої гіперчутливості відповідає за постійні хронічні ознаки та симптоми алергічних захворювань [157, 178, 354].

Розвиток імунологічної толерантності важливий не лише для запобігання формування автоімунних реакцій, але й для попередження розвитку імунної відповіді проти алергенів навколишнього середовища або умовно-патогенних мікроорганізмів [42, 110, 113].

Вважається, що зазвичай клінічна толерантність залежить від імунологічної, проте в основі даних процесів можуть лежати різні механізми [237]. Наприклад, в

основі клінічної толерантності можуть бути зміни з боку як вродженої, так і адаптивної імунної системи, водночас механізми імунологічної толерантності передбачають залучення тільки адаптивної імунної системи [159, 179].

Клінічна толерантність може бути природною та індукованою (наприклад, викликаної СОІТ) [238, 245]. У більшості людей клінічна толерантність розвивається природним шляхом [324]. Варто відзначити, що природна толерантність може розвинутися на тлі вже наявної сенсибілізації [199, 203].

Оральну толерантність можна визначити як антиген-специфічну супресію клітинної та гуморальної імунної відповіді після попереднього впливу антигену пероральним шляхом [158, 173]. Так, попередній вплив антигену через травний канал часто призводить до зниження реактивності до наступних місцевих або системних впливів того ж антигену. В цьому щодо застосування терміну мукозальна (а не оральна) толерантність, оскільки більш чітко відображає значення мукозальної імунної системи для даного процесу [396].

Ще кілька років тому, ніхто не очікував можливості того, що СОІТ може змінити природній перебіг харчової алергії [376, 393]. Багато досліджень показали, що підтримка статусу толерантності, отриманого за допомогою СОІТ, вимагала постійного впливу харчового алергену [60, 83].

Периферична індукція толерантності Т-клітин алерген-специфічними регуляторними Т клітинами 1 типу (Tr1-клітинами) життєво необхідна для здорової імунної реакції на алергени, які стимулюють вироблення захисного слизу. Загальна кількість Т-клітин контролюється, як правило, центральним механізмом толерантності. Однак деякі Т-клітини уникають делеції тимусу, і периферична толерантність розвивається в периферичних лімфоїдних органах. Периферична толерантність регулюється такими факторами, як анергія (імунологічна толерантність) Т-клітин, апоптоз, клітини T_{regs}, супресивні цитокіни та антиген-презентуючі клітини. Дослідження показали, що здорові пацієнти мають антигенний репертуар периферичних Т-клітин, який розпізнає ті самі епітопи Т-клітин алергенів, що і пацієнти-алергіки. Баланс між частотою алерген-специфічних клітин Th2 і Tr1-клітинами, спрямованими на поширені алергени

навколишнього середовища, визначає алергічний або здоровий статус. Ці висновки підкреслюють важливий внесок Tr1-клітин в активну регуляцію, що важливо для індукування та підтримки специфічної несприйнятливості до алергенів. Несприйнятливість в основному підтримується IL-10 та TGF-β, які продукуються антиген-специфічними T_{regs} клітинами. Вважається, що як природні клітини FOXP3+, так і індуковані Tr1-клітини сприяють встановленню периферичної толерантності Т-клітин до алергенів. Встановлення клінічної толерантності у людей пов'язують з втратою Т-клітин, що продукують IL-4, та збільшенням IL-10-продукуючих антиген-специфічних клітин T_{regs}. На додаток до IL-10, клітини T_{regs} продукують TGF-β – супресивний цитокін. Крім того, спостерігаються зміни у виробництві цитокінів антиген-специфічними Т-клітинами. Зменшення виробництва IL-4 та збільшення виробництва IL-10 є значними. IL-10 та споріднені з ними цитокіни (IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 та IL-26) беруть участь у захворюваннях, опосередкованих Т-клітинами, регулюючи профілі цитокінів Т-клітин. Крім IL-10, експресія костимулюючих молекул CD80 та першого ліганду програмованої смерті клітин знижується, що може знижувати імунні реакції Т-клітин. Клітини T_{regs} також сильно експресують глікопротеїн цитотоксичних Т лімфоцитів (CTLA-4), який пригнічує активацію Т-клітин. TGF-β є важливим супресивним цитокіном, який є необхідний для підтримки імунологічної толерантності. Перетворення наївних Т-клітин CD4+ у клітини T_{regs} вимагає індукції FOXP3 за допомогою TGF-β. Перетворення необхідне як для збільшення кількості, так і для супресивної здатності клітин T_{regs}.

Вивчення впливу алерген-презентації показало, що дендритні клітини (ДК) є важливими складовими імунної системи і відіграють ключову роль в організації імунних реакцій зв'язуючи вроджений та адаптивний імунітет. Циркулюючі ДК можна розділити на дві основні групи: мієлоїдні дендроцити (мДК) і плазмацитоїдні дендроцити (пДК), обидві з яких оснащені різними TLR. пДК експресують TLR7 і TLR9, тоді як мДК експресують TLR8. Втрата алерген-специфічної толерантності периферичних Т-клітин у відповідь на стимуляцію TLR8-ліганду (L), але не на стимуляцію TLR7L або TLR9L

підкреслює вклад пДК в індукцію толерантності. Крім ДК, TLR також регулюють реакції В-клітин. Стимуляція В-клітин лігандами для TLR3, TLR7 та TLR9 індукує генерацію В-клітин пам'яті та продукцію IgG1, IgA та IgG4. Теломерний олігодезоксинуклеотид пригнічує активацію В-клітин, вироблення антитіл та генерування клітин пам'яті. Всі ці висновки підтверджують роль TLR-активатора в регуляції алергічних реакцій.

Вивчення інших учасників імунітету показало, що підтипи антиген-презентувальних клітин, такі як ДК і В-клітини, що здатні продукувати IL-10, сприяють пригнічуючій дії IL-10. Клітини природні кілери (NK) є важливими факторами вродженого імунітету. Циркулюючі NK-клітини зберігають ефекторні підтипи, такі як NK1 і NK2, з чіткими цитокіновими профілями, подібними до клітин Th1 і Th2. Вважається, що ці клітини мають різні запальні властивості. Недавні дослідження виявили підтип NK-клітин, які продукують IL-10 і пригнічують алерген-специфічні реакції Т-клітин. Нещодавно було продемонстровано підтип В-клітин, здатних продукувати IL-10, експресуючи IgG4 та пригнічуючи алерген-специфічну проліферацію Т-клітин CD4+ і називаються вони перші В-регуляторні клітини. Пригнічення IL-10 відбувається різними способами. Т-клітини пригнічуються шляхом блокування CD2, CD28 та костимулюючими сигналами індукованого Т-клітинного костимулятора за допомогою IL-10. Механізм використовує тирозинфосфатазу, що містить домен Src-гомології 2, яка швидко зв’язується з CD28 та Т-клітинним костимулятором і дефосфорилює їх. IL-10 також інгібує активовані моноцити та макрофаги, що виявляється шляхом пригнічення костимулюючих молекул на цих клітинах та зниженням регуляції молекул MHC класу II та зниженням здатності антиген-презентуючих клітин. Було виявлено, що експресія гена SOCS3 була індукована IL-10, можливо, через інгібування фосфорилювання тирозину індукованого IFN-ɣ сигнального передавача та активатора 1.

1.5. Оцінка ефективності специфічної оральної індукції толерантності у дітей

Ефективність COIT може бути варіабельною і залежить від виду сенсибілізації, властивостей і виду алергенів, що вводяться, способів їх введення, кількості курсів лікування та інших факторів [187, 191]. На жаль, на сьогодні не існує специфічних тестів або клінічних маркерів, які б дозволили з високою вірогідністю моніторувати ефективність COIT в усіх пацієнтів і виділяти тих хворих, які сформують групу довгострокової клінічної ремісії після припинення терапії [262, 276].

Основною метою COIT є зміна імунної реакції на харчові білкові антигени. Багато досліджень повідомляють про пригнічення реактивності базофілів, зменшення алерген-специфічного IgE та одночасного збільшення алерген-специфічних антитіл IgG4 [40, 41]. У той же час, інтерес дослідників був зосереджений на T_{regs}, зокрема на двох різних популяціях: CD4+ CD25+ транскрипційного фактору $FOXP3^+$ T_{regs} та Th3-клітин. Інгібуючий цитокін TGF-β несе відповідальність за механізм пригнічення, який забезпечується Th3-клітинами, що експресують маркер активації T_{regs} пізньої стадії, пов'язаної з латентним асоційованим пептидом (LAP) [42, 43]. Результати нещодавніх досліджень показують, що COIT індукує IL-10, який є ключовим цитокіном, що інгібує секрецію інтерферону гамма та IL-2 за допомогою Th1-клітин та виробництва IL-4 та IL-5 за допомогою Th2-клітин. Здається, що стимуляція виробництва T_{regs} являє собою вирішальний крок у створенні довготривалої толерантності. Одноначсно спостерігається підвищення рівня антиген-специфічного IgA в сироватці крові [44].

Моніторинг перебігу і лікування АБКМ на підставі динаміки симптомів здійснюється переважно лікарем первинної ланки – педіатром або сімейним лікарем. Фактори, які повинні контролюватися і записуватися, включають: дані про симптоми, епізоди загострення (застосування пероральних кортикостероїдів, дні відсутності в дитячій установі чи школі); дотримання правильної дієтичної корекції. Вузькі спеціалісти (алергологи, дерматологи,

гастроентерологи) долучають додаткові методи моніторингу. Однак, на сьогодні існують неоднозначні дані стосовно ефективності застосування кожного з цих методів.

На підставі проведених багаточисельних досліджень, оглядів літератури робоча група EAACI проаналізувала всі кандидатні біомаркери ефективності COIT, які вивчалися на фоні застосування цього методу лікування у пацієнтів з харчовою алергією [92, 394]. Було виявлено основні групи біомаркерів: IgE (загальний IgE, специфічний IgE (sIgE) та відношення рівня специфічного IgE до рівня загального IgE); IgG-підкласи (sIgG1, sIgG4, включаючи співвідношення sIgE / IgG4); активність інгібування сироватки IgE (IgE-FAB та IgE-BF); активація базофілів; цитокіни та хемокіни; клітинні маркери (Т-регуляторні клітини, В-регуляторні клітини та дендритні клітини); біомаркери in vivo (включаючи провокаційний тест).

Триває пошук «ідеальних» біомаркерів ефективності COIT, які дозволяють в комлексі провести оцінку ефективності терапії та прогнозувати клінічну та імунологічну толеранції [44].

Останнім часом знання стосовно імунних механізмів COIT знічно розширилися. Активно обговорюється роль блокуючих антитіл у забезпеченні ефекту ACIT, зокрема вивчається участь антиідіотипових автоантитіл до IgE (a-IgE). Вважається, що ці антитіла належать до класу IgG і можуть здійснювати блокуючий вплив на імунні механізми алергії [124].

Одним із основних продуктів Th1 типу CD4+ клітин є INF-**γ**, який стимулює відповідний напрямок імунної відповіді та інгібує Th-2 клітинну популяцію, внаслідок чого зменшується виділення багатьох проалергічних цитокінів, в тому числі IL-4 та IL-13 [52].

Основними біологічними ефектами INF-**γ** є: потенціювання активності системи інтерферонів 1-го типу; активація презентації антигену молекулами головного комлексу гістосумісності (MHC)-I та MHC-II; поляризація клітинної імунної відповіді у напрямку Th1; активація внутріклітинних противірусних механізмів; контроль клітинного циклу; активація бактерицидних механізмів

клітини; активація синтезу IgG В-лімфоцитами і плазматичними клітинами; активація адгезивних властивостей лейкоцитів [79].

На сьогодні існують переконливі дані проте, що одним із центральних фігур у патогенезі бронхіальної астми є інтерлейкін-13, який по суті є плейотропним цитокіном Th-2. У сироватці крові рівень IL-13 збільшується при харчовій алергії, підтримуючи позитивну кореляцію між атопічним дерматитом, бронхіальною астмою, алергічним ринітом та високим рівнем IgE. Найбільш помітні ефекти IL-13 перемикання продукції В-лімфоцитами з IgM на IgE [203]. Більше того, на сьогодні, існують докази ефективності лікування пацієнтів з анти-IL-13 антитілами [131].

Незважаючи на розширення уявлень про патофізіологічні механізми, що лежать в основі алергічних захворювань, імунні реакції, пов'язані з толерантністю, все ще потребують дослідження [34]. Оральна толерантність являє собою активну регуляторну імунну реакцію. Механізми, що викликають оральну толерантність, є різноманітними і включають алерген-специфічні клітини T_{regs}, що генеруються дендроцитами слизової оболонки, кишкові муцини та цитокіни, що надходять з епітеліальних клітин та вроджені лімфоїдні клітини [35, 76]. Лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником відокремлює потенційно шкідливі патогени від нешкідливих антигенів, внаслідок чого відбувається функціональна інактивація лімфоцитів після контакту з антигеном (наприклад, їжею або коменсальними бактеріями). Крім того, на цілісність епітеліального бар’єру слизової та гомеостаз кишечника впливає продукція IL-18 [34, 35]. Що стосується гуморальних механізмів, виявлення алергенспецифічного IgG4 особливо пов'язане з клінічною толерантністю до продуктів. Однак незрозуміло, чи вони представляють активний механізм імунної толерантності чи лише наслідок впливу харчових продуктів у суб'єктів, які вживають алергенні продукти [97, 105].

Збільшення T_{regs} CD4+ CD25+ у периферичній крові після ОПП та зменшення проліферації харчових алерген-специфічних Т-клітин асоціюється із вищим шансом у дитини “перерости” ХА [16, 75].

Дані літератури, безумовно, підтверджують гіпотезу про те, що COIT здатна пришвидшити вирішення ХА. Дійсно, цей вид лікування спрямований на безпечне відновлення винного продукту в раціоні за відносно короткий час. Пригнічується реактивність мастоцитів та базофілів, з подальшим зниженням алерген-специфічного IgE та одночасним збільшенням алерген-специфічних антитіл IgG4. Пацієнти, які успішно лікувались COIT, продемонстрували зміни в алерген-специфічних клітинах з регуляторними маркерами, зокрема FOXP3+ та LAP+ T_{regs}, що відіграють центральну роль у стимулюванні довготривалої толерантності. Існують значні відмінності в індивідуальній імунній реакції. У цьому контексті слід наголосити на більш всебічному розумінні механізмів, що лежать в основі індукції оральної толерантності за допомогою імунотерапії або природної толерантності до харчових алергенів у здорових людей, щоб забезпечити розробку кращих варіантів лікування хворих на ХА.

COIT працює в групі з високою прихильністю до лікування, тобто коли виконуються надані лікарем рекомендації і проводиться активна участь пацієнта в процесі лікування [9]. Прихильність до терапії зростає в пацієнтів у разі довіри до лікаря, якщо схема лікування є ефективною за об’єктивними та суб’єктивними показниками, а побічні дії не перевищують ефект від призначеного лікування. Низька прихильність до лікування в кожному конкретному випадку потребує ретельного вивчення.

Доведено, що пацієнтам з ХА необхідно проводити індивідуальне навчання, підкріплене письмовим індивідуальним планом лікування та чіткими надрукованими рекомендаціями, які доступні для ознайомлення та вивчення у зручний для дитини та її батьків час [60, 92]. Для грамотного здійснення самоконтролю обов’язковими є такі елементи: поінформованість пацієнта і його родини про сутність хвороби і можливості її лікування; зрозумілі для пацієнта й абсолютно конкретні інструкції щодо алгоритму дій при розвитку симптомів захворювання; гнучкі контакти лікаря і пацієнта (прописана система моніторингу – графіки прийому, план дій у випадку розвитку гострої алергічної реакції) [118, 214].

Таким чином, літературний аналіз свідчить, що актуальною проблемою наукової і практичної педіатрії сьогодні є ХГ, яка об'єднує велику кількість патологічних станів, зумовлених різними варіантами патогенезу. Протягом останніх десятиліть спостерігається прогресивне зростання поширеності ХГ у дитячій популяції, однак представлені епідеміологічні дані мають великий діапазон коливань. Оцінити реальну поширеність ХГ серед дітей в нашій країні на сьогодні складно, оскільки масштабні епідеміологічні дослідження з вивчення даної патології практично не проводилися. Насамперед така ситуація пояснюється труднощами проведення якісних епідеміологічних досліджень й отриманням статистичних даних переважно на підставі звернень за медичною допомогою, а не на підставі активного виявлення патології. Водночас активне виявлення поширеності ХГ є ключовим в епідеміологічній програмі, для чого використовуються спеціальні методики, в основі яких лежить опитування різних груп населення. Вивчення поширеності даної патології на підставі звернень за медичною допомогою не відображає справжньої ситуації, тому особливої актуальності набувають цілеспрямовані клініко-епідеміологічні дослідження, які прогнозовано можуть у кілька разів перевищують показники офіційної статистики.

Велика увага до ХГ зумовлена також труднощами диференційної діагностики різних її варіантів: імунних (IgE-опосередковані, не-IgE-опосередковані або змішані) та неімунних. Симптоми, незалежно від патогенетичних механізмів, є клінічно дуже схожими і проявляються змінами з боку шкіри, травного каналу, респіраторної системи і навіть генералізованими реакціями (анафілаксія). Виокремлення ХА з ХГ – важке, але надзвичайно важливе завдання, ключ до подальшої лікарської тактики. Чіткий зв'язок з вживанням продуктів харчування і симптомами (висип на шкірі, діарея, блювота тощо) не є підставою для діагностики ХА. ХА є реакція ХГ, що розвивається за участю імунологічних механізмів, у дітей найчастіше IgE-опосередкованих. Перші прояви IgE-опосередкованої ХА, особливо в ранньому віці, є причиною дебюту «атопічного маршу» і розвитку багатьох алергічних

захворювань, зокрема атопічного дерматиту, алергічного риніту і бронхіальної астми. Найчастіше винними у розвитку ХА у дітей перших років життя є алергени коров'ячого молока. Сьогодення диктує потребу оптимізації діагностики IgE-опосередкованої харчової алергії у дітей.

Протягом останніх років активно дискутуються питання лікування IgE-опосередкованої харчової АБКМ, зокрема її дієтична корекція. На жаль, елімінаційна дієта, яка переважно застосовується сьогодні, часто не вирішує проблему. Водночас сьогодні існує унікальна можливість проводити цілеспрямовану дієтичну корекцію шляхом обґрунтованого впливу на імунні механізми на підставі застосування методу COIT. Отримані на сьогодні дані довели, що застосування такого методу лікування дозволяє змінити склад представництва цитокінових маркерів, знизити чутливість шкіри, слизових оболонок респіраторної системи в травного каналу до експозиції алергену, сповільнити і навіть зупинити прогресування «атопічного маршу». Однак COIT потребує формування особливих навиків і у лікаря, і у пацієнта та членів його родини, і напевне саме тому дуже рідко використовується в практичній педіатрії. Водночас саме цей метод лікування виглядає найбільш перспективним і потребує поглибленого вивчення і ширшого впровадження в педіатричну практику.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та методологія 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 чотитри етапи. На першому етапі (епідеміологічний) для вивчення поширеності харчової гіперчутливості у дітей раннього віку було роздано 4500 акнкет в 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 передбачав проведення діагностичного пошуку гіперчутливості до молока. Запрошено усіх дітей, батьки яких вказали на наявність даного виду гіперчутливості під час заповнення анкетних даних (n=277). Одномомемнтно методом випадкової вибірки відібрано 251 анкет, в яких батьки вказали про наявність повного здоров’я у їхніх дітей. Загалом запрошено 528 осіб раннього віку. Погодилося 288 дітей, з яких 209 з гіперчутливістю до молока та 79 кваліфіковані батьками як “здорові”. В процесі проведених обстежень у групі дітей з вказаною гіпечутливістю до коров’ячого молока (n=209) в 107 було підтверджено IgE-залежну АБКМ, в 70 діагностовано не-IgE-залежну харчову гіперчутливість і в 32 харчову гіпрчутливість не виявлено.

Для проведення третього етапу щодо вивчення ефективності різних способів дієтичної корекції було звлучено 65 дітей, з них 33 обрані для проведення специфічної оральної індукції толерантності та 32 для призначення елімінаційної дієти.

42 дитини із IgE-залежною формою алергії до білків коров'ячого молока вибули із дослідження після завршення другого етапу, оскільки не підписали згоду на проспективне дослідження з різних причин, серед яких переважали незручності доїзду до лікарні через географічну віддаленість, фіксовані дати візитів та тривалий період спостереження.

В процесі проведення дослідження вибуло 5 пацієнтів основної групи після етапу рандомізації.

У групу порівняння на етапі відбору увійшло 79 дітей, батьки яких вказали про відсутність хронічних, важких чи автоімунних захворювань та кваліфікували своїх дітей здоровими. У процесі дообстеження із даної групи виключено 14 дітей, з них 12 через наявні захворювання, про які батьки не вказали в анкеті, та 2 дітей у зв'язку з виявленою сенсибілізацією до молока. Таким чином, групу порівняння сформувало 65 здорових дітей раннього віку, з яких 24 з обтяженим щодо алергії анамнезом і 41 без обтяженого анамнезу. В процесі виконання дослідження з групи порівняння вибуло 5 пацієнтів.

Четвертий етап – катамнестичне спостереження, яке проводилося впродовж трьох років. Таким чином, дослідження завершили 120 дітей, з яких 60 були із основної групи і 60 з групи порівняння.

Критерії включення в основну групу дослідження: діти віком 6 міс – 3 роки, позитивний нашкірний тест до молока (папула ≥3 мм методом прик) та рівень специфічних IgE до молока ≥0,35 kUa/L, позитивна оральна провокаційна проба (ОПП). Батьки усіх пацієнтів дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення з основної групи: анафілаксія в анамнезі, наявні важкі супутні або аутоімінні захворювання, протипокази до проведення ОПП.

Критеріями включення в групу порівняння були здорові діти віком 6 міс – 3 роки, батьки чи опікуни яких дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Структура груп та схема організації дослідження представлена на рис. 2.1.

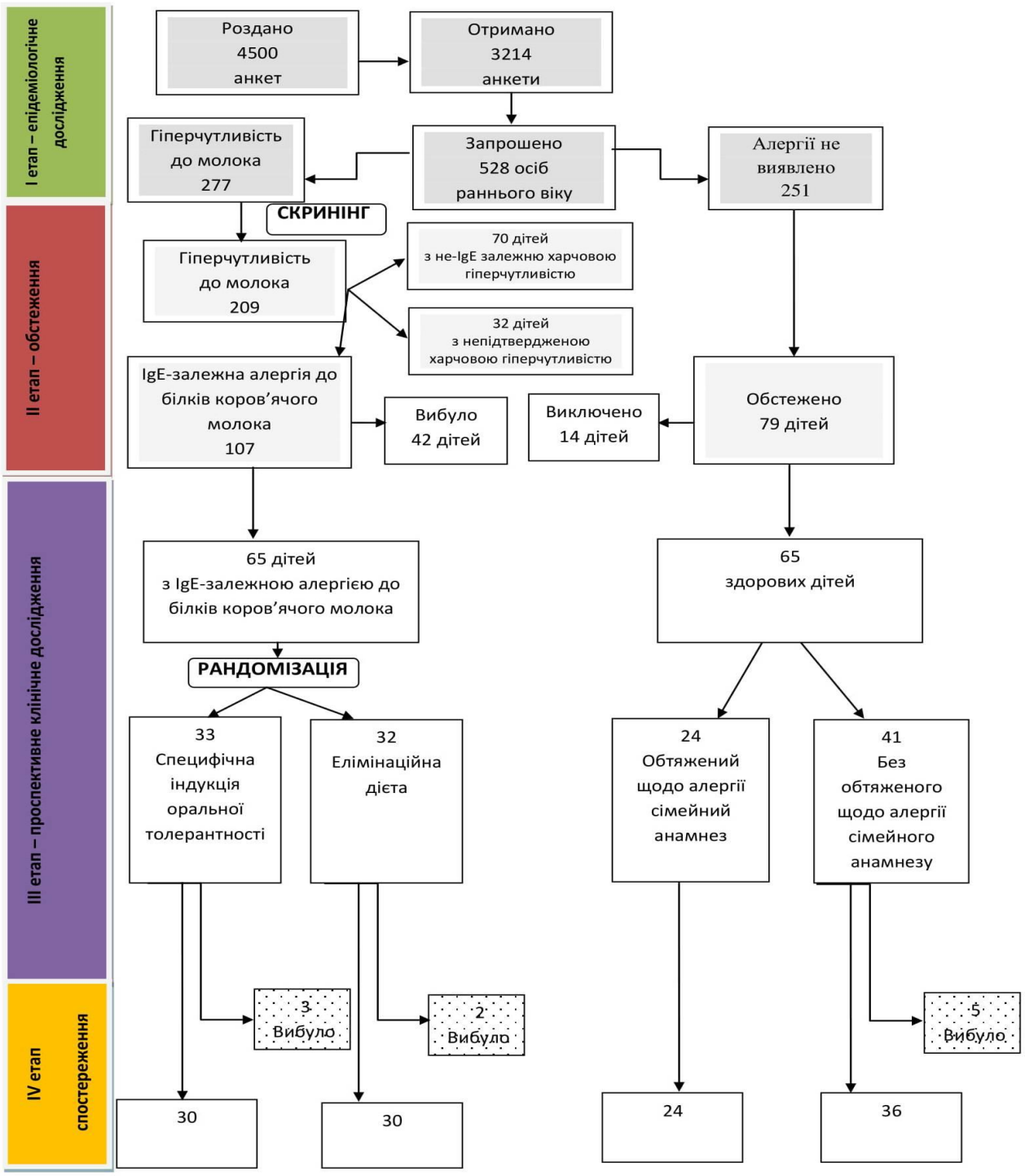


Рисунок 2.1. Структура груп і схема організації дослідження

У роботі застосовані клініко-анамнестичні, епідеміологічні, біохімічні, алергологічні, імунологічні, молекулярні, генетичні, гістохімічні та імуногістохімічні методи дослідження, анкетування для оцінки якості життя пацієнтів і сучасне статистичне опрацювання результатів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Обсяг проведених досліджень

№	Методи дослідження	Кількість хворих
1.	Епідеміологічні (анкетне тестування у Львівській області)	3214
2.	Клінічні (анамнез, медична документація, об'єктивне обстеження)	288 (209 + 79)
3.	Алерген-специфічне шкірне тестування	288
4.	Проведення оральних провокаційних проб	288
5.	Дослідження рівня кальцію в сироватці крові	120
6.	Імунологічні (кількісне визначення концентрації загального IgE та специфічних IgE до екстрактів харчових алергенів в сироватці крові)	120
7.	Дослідження рівнів цитокінів IL-4 та IL-13 в сироватці крові	120
8.	Молекулярна діагностика алергії з визначенням рівня специфічних IgE до мажорних, мінорного та перехресних компонентів білків коров'ячого молока (Bos d 8, Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3)	60
9.	Генетичні (інтерлейкін-13 R130Q та інтерлейкін-4 T589C)	120
10.	Спеціальне анкетне тестування (оцінка якості життя дітей при харчовій алергії)	60
11.	Оцінка за шкалою SCORAD	36
12.	Гістохімічні та імуногістохімічні (рецептори до IgE та казеїну)	5
13.	Багатокомпонентний фотометричний аналіз (ALEX MADX Immunoassay)	3
14.	Статистична обробка даних	3502 (3214 + 288)

У роботі використаний комплексний спосіб моніторування ефективності різних способів дієтичної корекції АБКМ, що включав оцінку клінічних симптомів, проведення оральної провокаційної проби, динаміку імунологічних показників (IL-4 та IL-13), рівня кальцію в крові, дослідження якості життя пацієнтів.

Дизайн дослідження погоджено локальною етичною комісією з питань етики при Комунальній міській дитячій клінічній лікарні міста Львова (адреса: м. Львів 79059, вул. Пилипа Орлика, 4), протокол №7 від 16.09.2014 року при

КНП „МДКЛ м. Львова” (зміна назви і статусу установи відбулася 05.08.2018 року у зв’язку з централізованою реорганізацією в закладах охорони здоров’я в Україні) протокол №2 від 11.02.2020 року (голова комісії – Никитюк С.І., секретар комісії – Маїк М.І.); комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного мндтчного університету імені Данила Галицького (адреса: м. Львів 79010, вул. Пекарська, 69), протокол №5 від 22.05.2019 року та протокол №6 від 22.06.2021року (голова комісії – Наконечний А.Й., секретар комісії – Гаврилюк І.М.) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH / GSP, Хельсинської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

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: EAACI “Food allergy and anaphylaxis guidelines” (2014); Diagnostic Approach and Management of Cow’s-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines (2012) [397].

Об’єктивне дослідження включало фізикальний огляд та лабораторні методи обстеження. Елементи висипу на шкірі, поява чи посилення яких було із вживанням продуктів, верифікували як прояви харчової гіперчутливості.

Діагноз атопічний дерматит (шифр МКХ L20) діагностували, керуючись критеріями Hanifin та Rajka (1980) при виявленні типових шкірних елементів, що зберігалися понад 6 тижнів, типової локалізації. Обов’язкові критерії включали: свербіж, типову морфологію (сухість, еритема, папули) та локалізацію (обличчя, розгинальні поверхні) висипу, хронічний рецидивуючий перебіг, атопія в

анамнезі, спадкова схильність до атопії. Додаткові: ксероз, іхтіоз долонь, позитивні шкірні алерготести, ураження шкіри на кистях, стопах, схильність до інфекцій на шкірі, початок захворювання в ранньому віці, еритродермія, складки Деньє-Моргана, високий рівень IgE у крові, пери фолікулярна локалізація висипу, складки на передній поверхні шиї, свербіж при підвищеному потовиділенні, білий дермографізм. Діагноз АД був підтверджений у випадку наявності принаймні трьох основних та двох додаткових критеріїв.

Усі клінічні випадки, які не відповідали цим критеріям, були верифіковані під шифром МКХ L27.2 як дерматит, спричинений вжитими харчовими продуктами (харчова гіперчутливість).

Для оцінки важкості шкірних проявів використовували шкалу SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis). У відсотках оцінювали розміри поверхні ураженої шкіри. У бальній градації від 0 до 3 реєстрували вираженість наступних симптомів: еритема (гіперемія), набряк / папула, мокнуття / кірки, екскоріація, ліхеніфікація, сухість. Оцінка суб'єктивних симтомів (вираженість свербежу і порушення сну за останні три доби) проводилася батьками за візуально-аналоговою шкалою за шкалою від 0 до 10 балів.

Розрахунок індексу SCORAD проводився за формулою:

SCORAD = A/5 + 7B/2 + C,

де А – поширеність ураження шкіри, В – сума балів вираженості клінічних симптомів атопічного дерматиту, С – сума білів суб'єктивних симптомів за візуально-аналоговою шкалою.

Значення індексу SCORAD може бути від 0 до 103 (максимально важкий перебіг атопічного дерматиту).

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 2018 –2020 "Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C in children with and without cow's milk allergy" („Поліморфні варінти інтерлейкіну-13 R130Q та інтерлейкіну-4 T589C у дітей з та без алергії до білків коров'ячого молока"). Відповідно до

умов гранту вивчення генетичних аспектів проводилося у співпраці з Словацьким медичним університетом (м. Братислава, Словаччина), оцінка нутритивного статусу із вивченням мікроелементів відбувалося в університеті Святого Іштвана (м. Будапешт, Угорщина). Молекулярні дослідження проводилися у Віденському медичному університеті (м. Відень, Австрія). Опис грантових проєктів подано у додатку В.

Робота виконана 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» (КНП „МДКЛ м. Львова"), який є клінічною базою кафедри.

Епідеміологічне дослідження проводилось у різних регіонах Львівської області.

Вивчення змін поверхневих рецепторів еозинофілів при алергії до білків коров'ячого молока у дітей відбувалося 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.

Загальноприйнята термінологія, затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я і профільних алергологічних і педіатричних експертних організацій застосовувалась для опису матеріалів, методів, результатів дослідження, та їх аналізу.

2.2. Епідеміологічні методи вивчення харчової гіпечутливості

Вивчення поширеності ХГ у дітей раннього віку у Львівській області проводилося з допомогою спеціально розробленої анкети. Анкета включала 34 запитання, згруповані в чотири розділи: загальна інформація та детальна – частини А, Б, В. Частина А містила питання щодо захворювань, які перенесла дитина; Б – генеалогічний та біологічний анамнез, наявність шкідливих звичок

в родині; частина В – місцевість та побутові умови проживання, спосіб харчування та його зв'язок з розвитком клінічних симптомів захворювання.

Всього було роздано 4500 анкет в державних та приватних дошкільних установах та поілклінках міста Львова та області.

Робота починалася з встановлення контакту з адміністрацією і пояснення необхідності потреби проведення таких досліджень. Згода батьків – обов'язкова умова проведення під час анкетування. Батьки дітей були поінформовані про організацію, яка проводила дослідження, мали номер телефону, за яким вони могли зв'язатися і отримати інформацію, яка їх цікавить. Анкети заповнювали батьки.

Дослідження було проведено з дотриманням загальноприйнятих вимог: випадковість та репрезентативність досліджуваних вибірок дитячого населення; одномоментність дослідження; комплексність оцінок усіх основних ланок явища, що вивчається; уніфікація методів дослідження.

Роздано 4500 анкет. Отримано відповіді від 3267 (72,6 %) респондентів. Детальному аналізу підлягало 3214 анкет (71,42 % від загальної кількості розданих), 53 (1,62 %) анкети було вилучено через неповне надання інформації.

2.3. Дослідження рівня кальцію в сироватці крові

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".

Периферичну кров (2 мл) відбирали шприцом із ліктьової вени і поміщали в скляну пробірку об'ємом 10 мл. Після центрифугування на 3 тис. об/хв протягом 15 хв відділену сироватку поміщали в стандартизовані пластикові одноразові мікропробірки типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл, в яких зберігали, а потім транспортували досліджувані зразки.

Визначення рівня кальцію у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного набору «VWR International Ltd» (США).

Референтною нормою рівня кальцію вважається 2,2 – 2,7 ммоль/л.

2.4. Метод шкірного алерген-специфічного тестування

Згідно з рекомендаціями, відбір дітей для проведення СОІТ повинен обиратися перш за все на підставі результатів прик-тестування у поєднанні з анамнестичними даними (вказівка на загострення при контакті з конкретним алергеном).

Специфічне алерготестування ми проводили за допомогою прик-тестів з набором стандартних харчових алергенів виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна).

Шкірні прик-тести проводились дітям в період ремісії, коли діти не мали скарг та клінічних проявів алергічних захворювань, за відсутності інших протипоказань до тестування in vivo з алергенами (1-й візит).

При постановці шкірних тестів керувалися «Інструкцією по використанню алергенів». У якості позитивного контролю використовувався розчин 0,01 % гістаміну дигідрохлориду для шкірної діагностики алергічних захворювань (UA/16344/01/01) та 0,9 % фізіологічний розчин – був використаний в якості негативного контролю. Пробу ставили в ділянці долонної поверхні передпліччя або на спині. Спочатку шкіру обробляли 70 % етиловим спиртом, через декілька хвилин, після випарування спирту, краплі алергенних екстрактів наносили на відстані 2,0-2,5 см. Після цього проводили проколювання попередньо натягнутої шкіри за допомогою спису ланцету до рівня обмежувача.

Оцінку шкірної реакції проводили через 20 хвилин після постановки тесту, позитивною вважали пробу з формуванням 3 мм папули / або папули, яка перевищує розмір негативного контролю більше ніж на 3 мм. З обстеження виключали дітей при відсутності реакції на гістамін (хибнонегативні).

Оцінку прик-тестів проводили згідно існуючих рекомендацій за розмірами папули та гіперемії через 20 хвилин після постановки тесту [7].

2.5. Імунологічні дослідження

Визначення індивідуального профілю сенсибілізації у пацієнта є дуже важливим для визначення подальшої тактики лікування.

Для проведення імунологічних досліджень проводився забір периферичної крові натще (5 мл), яку відбирали шприцом із ліктьової вени і поміщали в скляну пробірку об'ємом 10 мл. Після центрифугування на 3 тис. об/хв протягом 15 хв відділену сироватку поміщали в стандартизовані пластикові одноразові мікропробірки типу «Епендорф». Допускалося лише однократне заморожування-розморожування матеріалу, тому зразки плазми або сироватки для тривалого зберігання розділяли на невеликі (0,2 – 0,3 мл) порції в окремі стерильні пластикові пробірки об'ємом 1,5 мл. Зразки заморожували при температурі -20° С. Транспортування матеріалу здійснювали у спеціальному термоконтейнері з охолоджуючими елементами, дотримуючись "холодового ланцюга" та в супроводі відповідної документації.

Усі лабораторії, в яких проведено обстеження дітей, сертифіковані.

2.5.1. Кількісне визначення концентрації загального IgE

Кількісне визначення концентрації загального IgE („Гранум", Україна) у сироватці крові проводили з використанням твердофазного ферментного імуносорбентного аналізу на апараті Stat-Fax 303 Plus (США) на базі КНП "МДКЛ м. Львова".

Система аналізу використовувала моноклональні анти-IgE-антитіла, іммобілізовані на лунках спеціальних планшеток, і анти-IgE-антитіло, кон'юговане з пероксидазою хрону (HRP). Зразок додавався у лунки й інкубувався з нульовим буфером при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Якщо людський IgE був присутній у зразку, він реагував з антитілами у лунці. Після видалення залишків тестового зразка додавався анти-IgE-HRP кон'югат. Кон'югат зв'язувався з IgE у лунці, в результаті чого молекули IgE будували сандвічі між солідно-фазними та ензимо-зв'язаними антитілами. Після інкубації при кімнатній температурі протягом 30 хвилин лунки

промивалися для видалення незв'язаного кон'югату. Додавався тетраметилбензидин (ТМВ) реагент та інкубувався при кімнатній температурі 20 хвилин, в результаті чого з'являвся голубий колір. Розвиток кольору зупинявся додаванням стоп-розчину, колір змінювався на жовтий і вимірюється спектрофотометрично при 450 нм. Концентрація IgE прямо пропорційна інтенсивності кольору у зразку і вимірювалася в Од/мл.

Рівень загального IgE у здорових дітей раннього віку становить менше 60 Од/мл в сироватці крові [18].

2.5.2. Кількісне визначення концентрації специфічних IgE до екстрактів алергенів

Кількісне визначення концентрації специфічних IgE до харчових алергенів („R-Biopharm AG", Німеччина) у сироватці крові проводили з використанням апарату RIDASCREEN („R-Biopharm AG", Німеччина) 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" на базі КНП "МДКЛ м. Львова".

Алергени фіксувалися виробником на целюлозні диски. Для виконання тестування, диски поміщаюли в мікролунки реакційних плашок. Алергодиски попередньо нанесені в 16-лункові стрипи. Колонки А і Б використовували для стандарту і контолю.

Сироватку пацієнтів, стандартні сироватки, позитивний і негативний контролі наносили на диски з алергенами та інкубували при 37° С. Під час інкубації алерген-специфічні IgE-антитіла приєднувалися до алергенів. Незв'язана фракція змивалася при наступному етапі. Після цього додавали анти-людські IgE-антитіла, кон'юговані лужною фосфатазою. Незв'язана фракція змивалася при наступному етапі Наносився субстрат, який дефосфорилюзувався кон'югованим ферментом і перетворювався в кінцевий продукт жовтого кольору. Інтенсивність жовтого забарвлення вважалася прямо пропорційна кількості антитіл в сироватці крові людини. Абсорбцію рахували при 405 нм і з використанням рекомендованого вихідного фільтру 620 нм.

У таблиці 2.2 подано класи визначення IgE-антитіл у сироватці крові.

Таблиця 2.2

Класи визначення IgE-антитіл у сироватці крові

Концентрація IgE-антитіл у сироватці (МО/мл)	Клас реакції	Трактування результатів щодо рівня алерген-специфічних IgE
0,00 – 0,34	0	Не визначається або в дуже малій кількості
0,35 – 0,69	1	Низький
0,70 – 3,49	2	Підвищений
3,50 – 17,49	3	Значно підвищений
17,5 – 49,99	4	Високий
50,0 – 99,9	5	Дуже високий
> 100,00	6	Критично високий

Позитивним вважається рівень ≥ 0,35 МО/мл.

2.5.3. Визначення специфічних IgE до компонентів молока (молекулярна діагностика алергії)

Молекулярні дослідження проводилися згідно гранту у Віденському медичному університеті (м. Відень, Австрія).

Впродовж останніх років активно впроваджується в практику нова концепція діагностики алергії – діагностика на підставі компонентів алергенів, або молекулярна діагностика алергії. На сьогодні вченими виявлено та охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел і цей перелік в процесі наукового прогресу постійно зростає. Оцінка молекулярного профілю проводилася із виявлення компонентів молока, які відрізняються між собою за здатністю зв’язувати антитіла, зокрема імуноглобуліни класу Е, що лягло в основу поділу компонентів кліщових алергенів на головні (або мажорні), антитіла до них виявляють у більше 50 % сенсибілізованих осіб, і другорядні (або мінорні), антитіла до них виявляють менше ніж у 10 % хворих [26]. Мажорними компонентами молока є Bos d 8 (казеїн), Bos d 5 (β-лактоглобулін), Bos d 4 (α-лактальбумін), мінорним – Bos d 6 (бичачий сироватковий альбумін) та перехресно реактивними з сироватковим альбуміном – Fel d 2 (кіт), Can f 3 (собака).

Визначали специфічні IgE до компонентів алергенів молока та перехресних алергенів за допомогою апарату ImmunoCAP 100 (виробник PhadiaAB, Упсала, Швеція) при температурі 37 ºС [104]. Вибір компонентів алергену для діагностичних тестів повинен базуватися на клінічних даних. Визначення специфічних IgE проводилося для уточнення сенсибілізації і це було дуже важливим моментом для визначення подальшої тактики лікування.

Технологія дослідження заснована на надзвичайно високій загальній здатності целюлози зв'язувати часточки алергенів. Визначення рівня специфічних IgE відбувалося у 4 етапи.

На першому етапі на тверду фазу (в даному випадку целюлозу), що укладена в капсулу і містить на собі алерген, наносили досліджувану сироватку крові. Гідрофільний розгалужений полімер є ідеальним мікросередовищем для алергенів, незворотньо їх зв'язуючи і зберігаючи при цьому свою структуру. Тобто, на першому етапі відбувається зв’язування специфічних антитіл з антигенами. На другому етапі додавали мічені ферментом анти-IgE, в результаті чого утворювалися комплекси. На третьому етапі після інкубації незв'язані анти-IgE вимивалися. Четвертий етап передбачав вимірювання флуоресценції після зупинки реакції.

Аналіз має хорошу точність і відтворюваність. Нормативними вважають показники специфічних IgE до мажорних компонентів Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, мінорного алергокомпоненту Bos d 6 та перехресно реактивних з сироватковим альбуміном Fel d 2, Can f 3 до рівня 0,35 kU/L.

Молекулярні дослідження з метою визначення 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, Can f 3 проводили на кафедрі патофізіології та алергологічних досліджень Віденського медичного університету, Австрія (ALEX, MacroArrayDX, Vienna, Austria). У рамках міжнародної співпраці (угода про співпрацю в додатку) сироватка крові була доставлена у Віденський медичний університет із дотриманням холодового ланцюга.

2.5.4. Багатокомпонентний фотометричний аналіз з використанням ALEX MADX immunoassay

Забір зразків крові і дослідження проводили в медичній лабораторії «Ескулаб». З метою оцінки повного профілю сенсибілізації у пацієнтів з анафілаксією в анамнезі проводили багатокомпонентний фотометричний аналіз з використанням ALEX MADX immunoassay (ALEX®-MADX – MedTech компанія, Vienna) відповідно до рекомендацій виробника із порогом чутливості аналізатору, що складає 0,03 KUA/I для sIgE and 20 kU/L для загального IgE.

Аналізатор MADX ALEX є системою для проведення твердофазного імуноферментного аналізу 282 sIgE. Екстракти алергенів і / або компоненти алергенів, зчеплені з наночастинками, осідали за певною системою на тверду фазу та утворювали макроскопічну структуру. На початковому етапі алергени, зв’язані з частинками, вступали у реакцію із специфічними IgE, присутніми у зразку біологічного матеріалу пацієнта. Після інкубації неспецифічні IgE вимивали. Процедуру продовжували з додаванням ферменту, маркованого антитілом, для детектування IgE людини. Фермент утворював комплекс із специфічним IgE, зв’язаним з наночастинкою.

Після другої промивки додавали субстрат, який перетворювався на нерозчинний, забарвлений осад через реакцію із ферментом, зв’язаним з антитілом. На кінцевому етапі реакцію фермент-субстрат зупиняли додаванням реактиву для припинення реакції. Кількість осаду вважалася пропорційною до концентрації специфічних IgE у зразку біологічного матеріалу пацієнта. Процедура лабораторного тестування продовжувалася формуванням зображення та його аналізом із використанням приладу ImageXplorer. Аналіз отриманих даних здійснювався програмою MADx’s Raptor, результати повідомляються в одиницях вимірювання IgE (kUA/L).

Класи визначення IgE-антитіл у сироватці крові методом MADX ALEX подано у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Класи визначення IgE-антитіл у сироватці крові методом MADX ALEX

Концентрація IgE-антитіл у сироватці (KUA/I)	Клас реакції	Трактування результатів
<0,3	0	Відсутній
0,35-1,0	1	Низький рівень
1,0-5,0	2	Помірний рівень
5,0- 15,0	3	Позитивний рівень
>15,0	4	Різко позитивний рівень

2.5.5. Визначення рівнів IL-13 та IL-4 в сироватці крові

Кількісне визначення рівнів IL-13 та IL-4 у сироватці крові проводили 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”.

Для оцінки ефективності лікування визначали рівні IL-13 та IL-4 до початку проведення СОІТ та в динаміці через 12 та 36 місяців.

Людський інтерлейкін 13 експресується в активованих клітинах – Т-хелперах, в Т-клітинах, які експресують CD8. Він володіє протизапальною та імунорегуляторною активністю, знижує активність макрофагів, зменшуючи синтез прозапальних цитокінів та хемокінів.

Дослідження рівня IL-13 було проведено з допомогою набору “Thermo Fisher Scientific IL-13 ELISA Kit” (США) для in vitro кількісного визначення рівня IL-13 методом імуноферментного аналізу (ІФА) в сироватці крові. Дно лунок 96-ти лункового мікропланшету покрите антитілами до IL-13. В лунки наносили стандарти та взірці досліджуваної сироватки пацієнтів. IL-13, який був присутній у досліджуваних зразках, зв’язувався з антитілами, які є на дні лунок. Після чого проводили промивання. На наступному етапі в лунки мікропланшету вносили біотинільовані антитіла до IL-13. Повторно промивали для видалення незв’язаних антитіл, для чого вносили кон’югант стрептавідину з

HRP. Наступним етапом дослідження була інкубація, потім повторне промивання лунок і додавання розчину ТМБ субстрату, який зафарбовував зв'язаний IL-13 у голубий колір. Після внесення стоп-розчину забарвлення змінювалося з голубого на жовте. Вимірюють інтенсивність забарвлення при 450 нм. Мінімальна концентрація IL-13, яка визначаєлася, складала менше 0,15 пг/мл. Рівень IL-2 в сироватці крові здорових дітей становить 0 – 4 пг/мл [15].

Дослідження рівня IL-4 було проведено з допомогою набору "Thermo Fisher Scientific IL-4 ELISA Kit" (США) для in vitro кількісного визначення рівня IL-4 методом ІФА аналізу в сироватці крові. Дно лунок 96-ти лункового мікропланшету покрите антитілами до IL-4. В лунки вносили стандарти та взірці досліджуваної сироватки пацієнтів. IL-14, присутній у досліджуваних зразках, зв'язувався з антитілами, які є на дні лунок. Після чого проводили промивання. На наступному етапі в лунки мікропланшету вносили біотинільовані антитіла до IL-4. Повторно промивали для видалення незв'язаних антитіл, для чого вносили кон'югант стрептавідину з HRP. Наступним етапом дослідження була інкубація, потім повторно промивали лунки і вносили розчин ТМБ субстрату, який зафарбовував зв'язаний IL-4 у голубий колір. Після внесення стоп-розчину забарвлення змінювалося з голубого на жовте. Вимірювали інтенсивність забарвлення при 450 нм. Мінімальна концентрація IL-4, яка визначалася, складала менше 0,15 пг/мл. Концентрація IL-4 була прямо пропорційна інтенсивності кольору у зразку і вимріюється у пг/мл.

Рівень IL-4 в сироватці крові здорових дітей становить 0 – 4 пг/мл [26].

2.6. Гістохімічні та імуногістохімічні методи

Вивчення змін поверхневих рецепторів еозинофілів при АБКМ у дітей відбувалося у рамкках 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 базі КНП “МДКЛ м. Львова” проводився забір капілярної крові. Палець проколювали одноразовим стерильним скарифікатором. Після появи краплі крові до неї торкалися поверхнею біля краю знежиреного стерильного предметного скла, яке швидко клали на стіл. Краєм іншого трохи вужчого і шліфованого скла торкалися краплі і нахиливши його під кутом 45° швидко і обережно проводили ним у напрямку до дальшого краю. Внаслідок капілярності кров захоплювалася краєм верхнього скла і під час руху розмазувалася по нижньому склі. Правильно виготовлений препарат виходив тонким, дещо просвічувався та мав жовтувате забарвлення. Виготовлені мазки висушували при кімнатній температурі. Висушені препарати фіксували до поверхні скла.

На базі лабораторії кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проводилася дискримінація еозинофілів у мазках крові та молекулярного маркування із необхідним антигеном. Аналізувалася кількість антитіл IgE до еозинофілів та кількість мішеней, що зв'язують казеїн, оскільки білки казеїну виступають в якості основного алергену при АБКМ.

Для фарбування зразків використовували аніліновий синій (АВ), еозин, метиленовий синій, амінометилкумарин (AMCA), флуоресцеїн ізотіоціанат (FITC) (“Sigma”, Німеччина).

Висушені на повітрі мазки крові фіксували декількома краплями холодного метанолу, потім занурювали в 0,001 % розчин анілінового синього для фарбування гранул еозинофілів на 60 с, двічі промивали водою та інкубували з антитілами проти IgE або казеїну, мічених FITC у розведенні 1:200 в забуферному фізіологічному розчині (ЗФР) протягом трьох годин при 25°С. Зразки промивали три рази ЗФР і дофарбовували 0,1 мкг/мл пропідію йодиду протягом 60 с, потім промивали водою або негайно візуалізували або покривали середовищем, що запобігало вицвітанню барвника. Відтворюваний сигнал був досягнутий при зберіганні зразків до трьох тижнів при температурі 4° С у захищеному від світла середовищі.

Для визначення кількості молекул IgE на еозинофілах використовували омалізумаб – рекомбінантне моноклональне антитіло отримане з гуманізованої ДНК IgG1k проти людського IgE (“Xolair”, США) [28]. Флуоресцентне мічення омалізумабу відбувалося за допопомогою FITC (зелений), AMCA (синій, 7-аміно-4-метил-3-кумаринілоцтова кислота) або Cy5,5 (ближній інфрачервоний ціаніновий барвник) [28,29]. Казеїн, мічений FITC, використовувався для оцінки кількості молекулярних мішеней, що зв'язують казеїн, у пацієнтів з алергією на молоко та анафілаксією в анамнезі.

Проводили кон’югацію казеїну із флуоресцентними мітками – з FITC і AMCA.

Для проведення кон’югації казеїну з FITC препарат білка розчиняли у 0,1 М карбонатному (Na_2CO_3) буфері з pH 9, до кінцевої концентрації білка 2 мг/мл. FITC розчиняли в диметилсульфоксиді. Залишали на 8 год у темноті при +4° С. Після інкубування розчин білку з FITC очищали від некон’югованого продукту за допомогою молекулярних сит Amicon з межею затримки 3 кДа. Для зберігання продукту використовували буфер з 1,5 %-ним гліцерином і 0,1 М (ЗФР). Після мічення антитіла із флуоресцентними мітками, було проведено вимірювання концентрації кон’югатів у пробах за їхнім поглинанням при 280 нм. Визначено ступінь зв’язування барвника із FITC із білками при 488 і 280 нм, використовуючи спектрофотометр “Jasco” (Японія).

Для кон’югації з AMCA білок розчиняли у 0,1 М карбонатному буфері (pH 9) до кінцевої концентрації 1 – 1,5 мг/мл. Барвник AMCA (синій, 7-аміно-4-метил-3-кумаринілоцтова кислоту) розчиняли у диметилсульфоксиді до концентрації 10 мг/мл, уникаючи прямого сонячного світла. Також, у диметилфульфоксиді розчиняли етиленкарбодиімід до концентрації 10 мг/мл. До розчину білка додавали AMCA, а потім етиленкарбодиімід до кінцевої концентрації 500 мкг/мл. Залишали на 2 год у темноті при кімнатній температурі. Після інкубування розчин білку з AMCA очищали від некон’югованого продукту за допомогою молекулярних сит Amicon з межею затримки 3 кДа. Для зберігання продукту використовували буфер з 1,5 %-ним гліцерином і 0,1 М ЗФР. Після мічення

антитіла із флуоресцентними мітками, було проведено вимірювання концентрації кон'югатів у пробах за їхнім поглинанням при 280 нм. Визначено ступінь зв'язування барвника із AMCA із лектинами при 365 і 280 нм, використовуючи спектрофотометр "Jasco" (Японія).

Флуоресцентну мікроскопію проводили за допомогою флуоресцентного мікроскопа "Olympus BX5" (Японія), оснащеного набором фільтрів "Omega Filters XF407" (США) та камерою "Olympus DP30BW" (Японія) для візуалізації ближнього інфрачервоного сигналу флуоресценції. Для зображень використовувались об'єктиви 40x 0,75NA та 90x 1,0NA водний. Для обробки зображень використовувалося програмне забезпечення "Olympus". Програмне забезпечення "ImageJ" (США) було використано для аналізу зображень та кількісної оцінки рівня сигналу. Весь аналіз зображень проводився з аналогічними параметрами експозиції та компенсації.

2.7. Молекулярно-генетичні методи дослідження

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).

Забір цільної крові в об'ємі 5 мл проводився із ліктьової вени вранці натще у вакуумну пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (виробник "Shandong Chengwu Medical Products Factory", Китай) на базі КНП "МДКЛ м. Львова". Після взяття крові пробірку декілька разів плавно перевертали догори дном, щоб кров в пробірці ретельно перемішалася з антикоагулянтом, з метою попередження згортання крові. Після перемішування пробірку поміщали у штатив на 40 хвилин. Після цього зразки заморожували при температурі -20° С. Транспортування матеріалу здійснювали у спеціальному термоконтейнері з

охолоджуючими елементами, дотримуючись "холодового ланцюга" та в супроводі відповідної документації.

З метою визначення генетичних маркерів формування АБКМ у дітей та їхньої ролі у розвитку запальної реакції проводили молекулярно-генетичне дослідження генотипів / алелів поліморфних локусів С-589Т (IL-4 T589C) гену прозапального цитокіну *IL-4* та Q-130R гену прозапального цитокіну *IL-13* (IL-13 R130Q) за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (ПДРФ) [131, 175].

Матеріалом для дослідження слугувала ДНК, виділена із лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Виділення та очистку ДНК проводили методом висолювання [176].

На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК in vitro, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Продукт ампліфікації обробляли 10 о.а. BsmFI (BsmAI) (Thermo Fischer Scientific, США) ендонуклеазою рестрикції. Інкубували при 65°С на протягом 3-х годин (рис. 2.2).

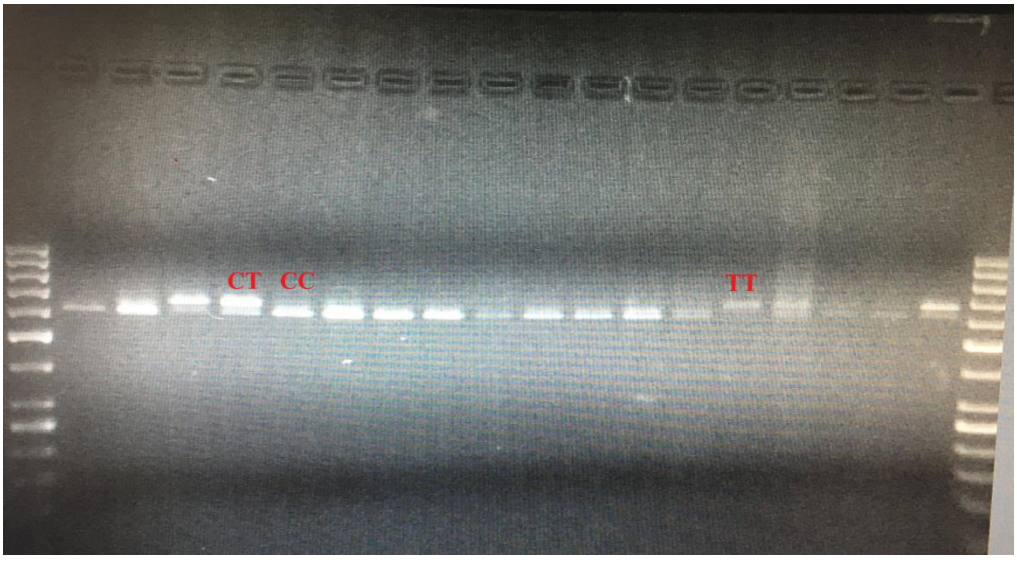


Рисунок 2.2. Електрофореграма рестрикційних BsmFI фрагментів продукту ампліфікації поліморфного локусу IL-4 C-589T. 2 % агарозний гель

З метою виявлення піморфізму проводилося секвенування окремих екзонів, які вивчалися (рис. 2.3).

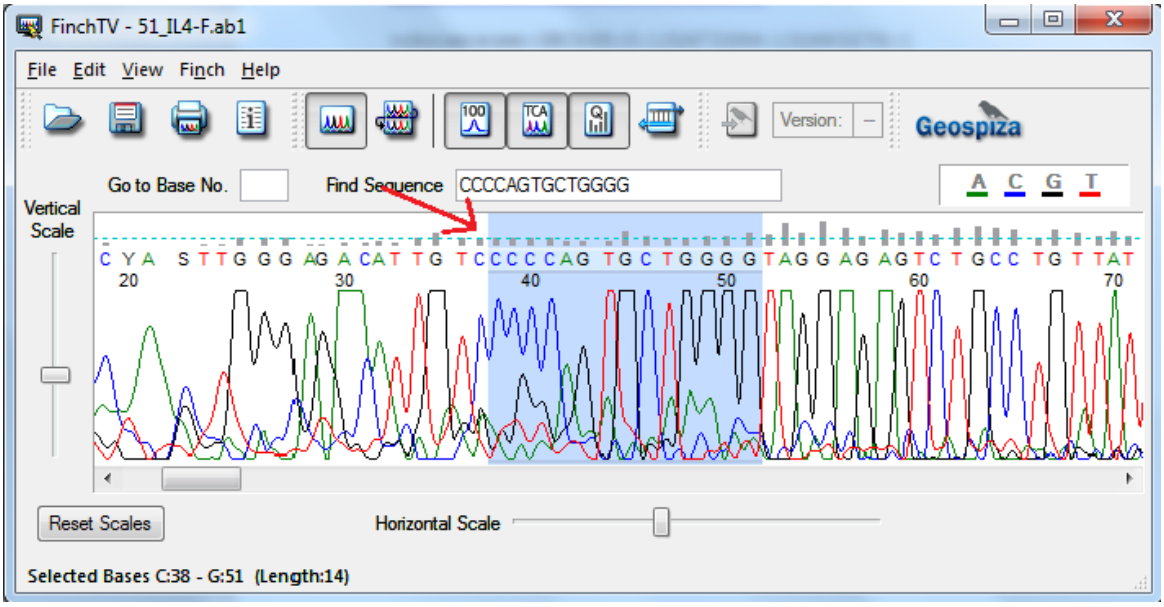


Рисунок 2.3. Фрагмент сіквенса ДНК поліморфного локусу IL-4 C-589T

ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері С1000 („BioRad Laboratories", США). Використовували ендонуклеазу рестрикції, термостабільну Taq-полімеразу та пару специфічних праймерів, зокрема для генотипування поліморфного локусу *C-589T* брали прямий праймер 5'-ACTAGGCCTCACCTGATACG-3' (rs2243250) та зворотній 5'-AGGTGTCGATTTGCAGTGAC-3'; для генотипування локусу *Q-130R* – прямий праймер 5'-CTTCCGTGAGGACTGAATGAGACGGTC-3' (rs20541), зворотній 5'-GCAAATAATGATGCTTTCGAAGTTTCAGTGGA-3'. Проводили електрофоретичне розділення продуктів ПЛР та аналіз поліморфізму довжин рестриктних фрагментів у 2 % агарозному гелі. Гелі фарбували бромистим етидієм та сканували на ультрафіолетовому трансілюмінаторі.

Аналізу поліморфізму довжини рестрикійних фрагментів підлягали *IL-4 T589C* – 45 bp, 601 bp (CC) 646 bp (TT), 45, 601 and 646 bps (CT) та *IL-13 R130Q* – 178 bp (GG) 210 bp (AA) 210 and 178 bps (GA).

ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері С1000 („BioRad Laboratories", США), використовували олігонуклеотидні праймери (Thermo

Fischer Scientific, США), набір реагентів для ампліфікації (Thermo Fischer Scientific, США), що являє собою ліофілізовані сухі суміші, які містять інгібовану для "гарячого старту" Taq ДНК полімеразу, дезоксинуклеозидтрифосфати і хлорид магнію з кінцевими концентраціями, відповідно, 1 u, 200 мкМ і 2,5 мМ, а також оптимізовану буферну систему. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів.

2.8. Методи проведення оральних провокаційних проб і специфічної оральної індукції толерантності

Проведення ОПП здійснювали у Львівському міському дитячому алергологічному центрі на базі КНП „МДКЛ м. Львова" за методом, розробленим професоркою Antonella Muraro на базі Університетської лікарні м. Падуя (Італія) за її згодою.

ОПП прорводилася виключно в період ресісії. Медичні препарати можуть впливати на результат проб, тому існує потреба їхньої відміни на певний час перед пробами (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Перелік медикаментів, які можуть впливати га результати ОПП

Медикамен	Остання доза перед ОПП	Медикамент	Остання доза перед ОПП
Оральні антигістамінні	від 3 до 10 днів	Інгаляційний недокроміл натрію	28 год
Цетиризин	5 – 7 днів	Недокроміл натрію (краплі очні)	12 год
Дифенгідрамін	3 дні	Теофілін короткої дії	24 год
Фексофенадин	3 дні	Теофілін тривалої дії	48 год
Гідроксизин	7 – 10 днів	Іпратропіум бромід	4 – 12 год
Лоратадин	7 днів	Оральні / інтраназальні альфа-адренергічні препарати	12 год
Назальні антигістамінні	12 год	Оральні β2-агоністи	12 год
Блокатори Н2-гістамінових рецепторів	12 год	Оральні β2-агоністи тривалої дії	24 год

Продовження табл. 2.4

Медикамен	Остання доза перед ОПП	Медикамент
Антидепресанти	від 3 днів до 3 тиж (залежно від вливу медикамнту і дози)	Ліки, які можна продовжувати: - антигістамінні очні краплі; - інгаляційні / інтраназальні кортикостероїди; - топічні стероїди; - топічні імуносупресивні препарати (пімекролімус, такролімус)
Системні стероїди	від 3 днів до 2 тиж	
Антилейкотрієни	24 год	
β-2 агоністи короткої дії	8 год	
β-2 агоністи тривалої дії	24 год	

Сценарій ОПП розписаний заздалегідь. Доза збільшувалася логарифмічно кожні 15 – 30 хв.

Існує три можливі схеми нарощення дози: три, шість і дев'ять кроків, залежно від прогнозованого ризику розвитку реакції (низький, середній, високий). Дітей з групи високого ризику у дослідження не включали і ОПП не проводили.

Для проведення ОПП використовувалася суміш "NAN 2 OPTIPRO®" (Nestle) або безлактозне молоко. Вибір тестованого продукту залежав від віку і смакових уподобань дитини.

Алгоритми проведення ОПП у групах різного ризику розвитку з використанням суміші та молока подано у табл. 2.5 – 2.8.

Таблиця 2.5

Алгоритм ОПП для дітей з групи низького ризику розвитку реакції із використанням суміші "NAN 2 OPTIPRO®" (Nestle)

(у кабінеті алерголога)

Крок	Вага продукту, мл	Кількість протеїну	Порушення стану дитини під час проби
100 мл суміші – 1,3 г протеїну молока			
1	58 мл	0,75	-
2	200,0 мл	2,6	-
3	250,0 мл	3,25	-
Сумарний об'єм суміші – 508,0 мл		**Сумарна кількість протеїну – 6,6 г**	

Таблиця 2.6

Алгоритм ОПП для дітей з групи низького ризику розвитку реакції із використанням безлактозного молока (у кабінеті алерголога)

Крок	Вага продукту, мл	Кількість протеїну	Порушення стану дитини під час проби
100 мл молока – 3,3 г протеїну молока			
1	30,0 мл	0,99	-
2	70,0 мл	2,31	-
3	100,0 мл	3,3	-
Сумарний об’єм молока – 200,0 мл		**Сумарна кількість протеїну – 6,6 г**	

Таблиця 2.7

Алгоритм ОПП для дітей з групи середнього ризику розвитку реакції із використанням суміші "NAN 2 OPTIPRO® " (Nestle) (у спеціалізованому стаціонарі)

Крок	Вага продукту, мл	Кількість протеїну	Порушення стану дитини під час проби
100 мл суміші – 1,3 г протеїну молока			
1	1,0 мл	0,01	-
2	7,0 мл	0,09	-
3	30,0 мл	0,39	-
4	70,0 мл	0,91	
5	150,0 мл	1,95	-
6	250,0 мл	3,25	-
Сумарний об’єм суміші – 508,0 мл		**Сумарна кількість протеїну – 6,6 г**	

Таблиця 2.8

Алгоритм ОПП для дітей з групи середнього ризику розвитку реакції із використанням безлактозного молока (у спеціалізованому стаціонарі)

Крок	Вага продукту, мл	Кількість протеїну	Порушення стану дитини під час проби
100 мл молока – 3,3 г протеїну молока			
1	1,0 мл	0,033	-
2	5,0 мл	0,165	-
3	14,0 мл	0,462	-
4	30,0 мл	0,99	
5	50,0 мл	1,65	-
6	100,0 мл	3,3	-
Сумарний об'єм молока – 200,0 мл		**Сумарна кількість протеїну – 6,6 г**	

Якщо у дитини впродовж проведення ОПП виникала реакція, проведення проби припинялося. Дитині призначалися медичні препарати, які визначалися характером симптомів. Пацієнт спостерігався в клініці 2 – 6 год після проведення проби. Через 24, 48 та 72 год після проведення проби проводився телефонний контакт з пацієнтом про стан здоров'я.

Після отримання результату ОПП, лікар оформляв висновок та рекомендації щодо подальшої тактики лікування. Якщо пацієнт безсимптомно толерув 6,6 г білка коров'ячого молока, то призначалася вільна молочна дієта. У разі появи симптомів під час проби, підтверджувалася алергія до білків коров'ячого молока і рандомно визначався шлях подальшого лікування – елімінація молока і його похідних чи СОІТ.

У разі призначення елімінаційної дієти батьки пацієнта отримували перелік продуктів, які потрібно уникати через наявність білків коров'ячого молока (в тому числі прихованих або у вигляді слідів). Натомість розписували рекомендований раціон харчування для забезпечення нутрітивних потреб дитини.

У разі призначення пацієнту нутрітивної корекції методом COIT, батьки отримували чітку інформацію про кількість білка коров'ячого молока, яку повинна їхня дитина споживати щоденно. Використання різного типу молочних продуктів дозволяло безпечно розширити раціон, заохотити дитину до споживання продукту і водночас спожити необхідну кількість білка. Для зручності вибору продуктів була розроблена таблиця розрахунку еквіваленту кількості білків коров'ячого молока в різних молочних продуктах (Беш Л.В, Мацюра О.І., 2020), яка розміщена в додатку Б.

Для розуміння суті лікування, зручності підрахунку доз молочних продуктів та надання допомоги у разі розвитку гострих реакцій, пацієнтам надавали пам'ятки-брошури „Індукція оральної толерантності: пам'ятка", „Харчова анафілаксія: як розпізнати і лікувати".

Схема нарощення білка коров'ячого молока була індивідуальною для кожного пацієнта і напряму залежала від результату ОПП, тобто толерованої кумулятивної кількості білка. Стартова (ініціальна) доза визначалася третинною дозою від досягнутої кумулятивної кількості молока чи суміші під час ОПП, що дозоляло безпечно вводити продукт в раціон дитини. Підтримуюча фаза полягала в постійному поступовому нарощенні дози білків коров'ячого молока до досягнення 6,6 г при відсутності будь-яких клінічних симптомів.

2.9. Методи анкетного тестування

Методи спеціального анкетного опитування використовували для проведення оцінки якості життя пацієнтів.

Для оцінки якості життя ми намагалися знайти опитувальник, який би був зручним та доступним для наших пацієнтів та їхніх батьків, водночас стандартизованим (з одним варіантом відповідей та запитань), багатовимірним, простим у користуванні, стислим, чутливим до змін різних параметрів якості життя (виявлення змін показників), надійним (точність

вимірювання), валідним (вірогідність). Таким вимогам відповідає опитувальник, який адаптований саме для оцінки якості життя у разі ХА – форма для батьків (0 – 12 років).

На переклад Опитувальника якості життя у разі харчової алергії – Форма для батьків (0 – 12 років) на українську мову отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права №83660 від 14.12.2018 року (автори Мацюра О.І., Беш Л.В.). Оригінальна анкета англійською мовою розміщена в додатку А. Опитувальник був нами перекладений на українську мову, валідизований і наданий у відкритий доступ для широкого користування іншими дослідниками та лікарями в Україні.

Цей опитувальник оцінює якість життя дітей, хворих на ХА. Він складений з 14 запитань. Опитувальник заповнюється батьками пацієнта в окремій кімнаті у повній тиші та наодинні, щоб зменшити вплив можливих відволікаючих факторів.

Варіанти відповідей мали градацію за 7 рівнями: від “зовсім не впливає” (0) чи “ледь впливає” (1) до “дуже сильно” (5) чи “надзвичайно сильно” (6). Так оцінка в 4 бали означала, що ХА «суттєво» впливала на якість життя дитини зі слів батьків.

У таблиці 2.9 подано опитувальник якості життя у разі харчової алергії – Форма для батьків (0 – 12 років).

Оцінка якості життя включала оцінку трьох шкал: емоційний вплив (ЕВ); тривогу, пов’язану з їжею (ТЇ); соціальні та дієтичні обмеження (СДО). У кожній із шкал підраховувалася сума, яка ділилилася на кількість запитань. Таким чином, отримано оцінку якості життя окремо у кожній шкалі та середній загальний бал (від 0 до 6).

Таблиця 2.9

Опитувальник якості життя у разі харчової алергії –

Форма для батьків (0 – 12 років)

Запитання		0	1	2	3	4	5	6
Через харчову алергію моя дитина…								
1	Тривожиться через їжу							
2	Відрізняється від інших дітей							
3	Засмучується через обмеження в дієті							
4	Боїться пробувати незнайомі продукти							
5	Стурбована тим, що я переживаю, що у нього / неї можуть виникнути реакції на їжу							
Через харчову алергію моя дитина…								
6	Відчуває фізичну виснаженість							
7	Відчуває емоційну виснаженість							
8	Має недостатньо різноманітний раціон харчування							
Через харчову алергію на мою дитину негативно впливає…								
9	Надмірна увага порівняно з його / її однолітками							
10	Необхідність швидше дорослішати порівняно із його / її однолітками							
11	Більші обмеження його / її середовища порівняно із його / її однолітками							
Через харчову алергію соціальне середовище моєї дитини обмежене застереженням щодо…								
12	Ресторанів, які ми можемо безпечно відвідувати як сім’я							
13	Місць відпочинку, які ми можемо безпечно відвідувати як сім’я							
Через харчову алергію можливості моєї дитини обмежені участю…								
14	У соціальній діяльності в чужих будинках (ночівлі, свята , ігри)							

Трактування результатів опитувальника подано у таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Трактування результатів опитувальника якості життя

Емоційний вплив (ЕВ)		Тривога, пов’язана з їжею (ТЇ)		Соціальні та дієтичні обмеження (СДО)	
Впиши бал, який вказаний у відповіді на запитання		Впиши бал, який вказаний у відповіді на запитання		Впиши бал, який вказаний у відповіді на запитання	
Номер запитання	Бал	Номер запитання	Бал	Номер запитання	Бал
2		1		3	
6		4		8	
7		5		12	
9				13	
10				14	
11					
Сума ЕВ		Сума ТЇ		Сума СДО	
Сума ЕВ / 6		Сума ТЇ / 3		Сума СДО / 5	
Загальна оцінка якості життя підлітків = (п1 + п2 + п3 + п4 + п5 + п6 + п7 + п8 + п9 + п10 + п11 + п12 + п13 + п14) / 14					

2.10. Забезпечення вимог біоетики

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

2.11. Статистичний аналіз результатів дослідження

Для перевірки нормальності розприділення кількісних показників використовували критерій Шапіро-Уілка. Кількісні дані із нормальним характером розподілу були представлені у вигляді M±SD, де M – середнє значення, SD – стандартне відхилення. Кількісні дані із розподілом, що відрізнялось від нормального, були представлені у вигляді Me [25 %; 75 %], де Me – медіана, 25 % - 25-й процентиль, 75 % - 75-й процентиль.

Категорійні (якісні) ознаки були представлені у вигляді кількості пацієнтів, що мали ознаку, та 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 нормальне розприділення, використовували двосторонній t-критерій для непов'язних груп. Для перевірки значущості різниці між групами кількісних даних, розприділення яких відрізнялось від нормального, використовували U-критерій Манна-Уітні. Оцінка достовірності різниці більше ніж двох непов'язаних параметрів, розприділення яких відрізнялося від нормального проводилося 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 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, нами аналізувався R-квадрат Нагелькерке (Nagelkerke R Square).

Імовірність виникнення повної толерантності до білків коров'ячого молока (m) залежно від вибраних нами факторів, обчислювалась за формулою 1:

$$m = \frac{1}{1+e^{-R}} * 100\ \% \qquad (1)$$

де e = 2,72... – основа натуральних логарифмів,

R – величина, обчислена за формулою 2:

$$R = K + \beta_1 v_1 + \beta_2 v_2 + \ldots \beta_n v_n, \qquad (2)$$

де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

v_i - значення факторів.

Для оцінки якості отриманої моделі використовували ROC-аналіз. В результаті ROC-аналізу, окрім графіку ROC-кривої, аналізували показники площі під кривою (AUC), чутливості, специфічності та точності моделі. Після чого проводили вибір оптимального показника порогового значення прийняття рішення (ПЗ) за допомогою графіків чутливості, специфічності та точності, а також аналізуючи наступні обраховані ПЗ: ПЗ при рівних значеннях чутливості та специфічності, ПЗ при максимальному значені суми чутливості та специфічності, ПЗ при максимальному значенні каппа Коена, ПЗ при максимальному значенні пропорції наявних та відсутніх правильно визначених випадків, ПЗ оптимальне для даної ROC-кривої. Після встановлення оптимального значення ПЗ проводився обрахунок кінцевих значень чутливості, специфічності та точності моделі.

Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Для кожного з параметрів визначали рівень достовірності, використовували 3 градації рівнів достовірності: * -$p<0,05$; ** -$p<0,01$; *** -$p<0,001$.

Статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 та Prism 9.1.2 (серійний номер GPS-2158197-TGSV-68E7F).

РОЗДІЛ 3
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

3.1. Поширеність та структурні особливості харчової гіперчутлтвості у різних клімато-географічні зони Львівської області

Існує чотири клімато-географічні зони Львівської області: лісостепова, поліська, передкарпатська, карпатська. Загалом у Львівській області розташовано 20 районів і місто Львів. Розподіл клімато-географічних зон Львівської області поданий на рис. 3.1.



Рисунок 3.1. Розподіл клімато-географічних зон Львівської області

У лісостепову зону (Лісостеп) входять наступні сім районів: Сокальський, Радехівський, Жовківський, Кам’янка-Бузький, Буський, Бродівський, Яворівський.

До поліської (Полісся) належать місто Львів і вісім районів: Мостиський, Городоцький, Пустомитівський, Золочівський, Перемишлянський, Самбірський, Миколаївський, Жидачівський.

Передкарпатська зона (Передкарпати) включає три райони: Старосамбірський, Дрогобицький, Стрийський.

Карпатська зона (Карпати) включає два райони: Турківський, Сколівський.

Вивчення поширеності дітей з ХГ у Львівської області проводилося з допомогою спеціально розробленої анкети (додаток А), яка включала 34 запитання, згруповані в 4 розділи: загальна інформація та детальна з трьох частин – частини А, Б, В. Частина А містила питання щодо захворювань, які перенесла дитина; Б – генеалогічний та біологічний анамнез, наявність шкідливих звичок в родині; частина В – місцевість та побутові умови проживання, спосіб харчування та їх зв'язок з розвитком клінічних симптомів захворювання.

Всього було роздано 4500 анкет в дошкільних та медичних установах у "Дні здорової дитини" для опитування батьків дітей. Отримано відповіді від 3267 (72,6 %) респондентів. Детальному аналізу підлягало 3214 анкет (71,42 % від загальної кількості розданих), 53 (1,62 %) анкети було вилучено через неповне надання інформації.

Загальна інформація анкети включала район проживання, паспортну частину респондента (вік, стать) і наявність важкого захворювання. Інформація щодо району проживання дитини дозволила групувати опитаного у відповідну клімато-географічну зону. Наявність перенесеного чи наявного важкого захворювання мало значення для валідності пацієнта на наступний – проспективний етап дослідження.

Структурний розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах поданий у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Структурний розподіл респондентів за проживанням у різних кліматo-географічних зонах

№	Зона	Район	Кількість респондентів
1	Лісостеп	Бродівський	53
		Буський	47
		Жовківський	248
		Кам’янка-Бузький	59
		Радехівський	49
		Сокальський	155
		Яворівський	38
	Кількість респондентів в зоні / %		649 (20,19 %)
2	Полісся	Городоцький	31
		Жидачівський	175
		Золочівський	50
		Миколаївський	34
		Мостиський	241
		Самбірський	84
		Перемишлянський	20
		Пустомитівський	35
	Кількість респондентів в зоні / %		670 (20,85 %)
3	Передкарпати	Дрогобицький	379
		Старосамбірський	81
		Стрийський	213
	Кількість респондентів в зоні / %		673 (20,93 %)
4	Карпати	Сколівський	274
		Турківський	335
	Кількість респондентів в зоні / %		607 (18,89 %)
5	м. Львів	Кількість респондентів в зоні / %	615 (19,14 %)
Загальна кількість респондентів / %			3214 (100 %)

Загальна кількість респондентів у кожній зоні достовірно не відрізнялася і досліджувані дані є порівнюваними (p>0,05).

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та статтю подано у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та статтю

Зона	Кількість респондентів		Розподіл за статтю			
			Хлопчики		Дівчатка	
Розподіл	Абс	%	абс	%	абс	%
Лісостеп	649	20,19	330	50,8	319	49,2
Полісся	670	20,85	319	47,6	351	52,4
Передкарпати	673	20,94	336	49,9	337	50,1
Карпати	607	18,88	314	51,7	293	48,3
м. Львів	615	19,14	295	48,8	320	52,0
Загальна кількість респондентів	3214	100	1594	49,6	1620	50,4

Вибірка для кожної зони репрезентативна за кількісною і якісною ознакою.

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та наявним чи перенесеним важким захворюванням подано у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та наявним чи перенесеним важким захворюванням

Зона	Лісостепова		Поліська		Перед-карпатська		Карпатська		м. Львів		Загальна кількість респондентів		
Розподіл	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	P
Важка хвороба	26	4,0	32	4,8	17	2,5	24	4,0	15	2,4	114	3,5	0,09

Аналіз таблиці 3.3 показує, що важкі захворювання зафіксували 3,5 % (n=114; min 2,4 %; max 4,8 %; p=0,09) респондентів.

На рисунку 3.2 подано структурний розподіл перенесених важких захворювань в анамнезі дітей раннього віку.

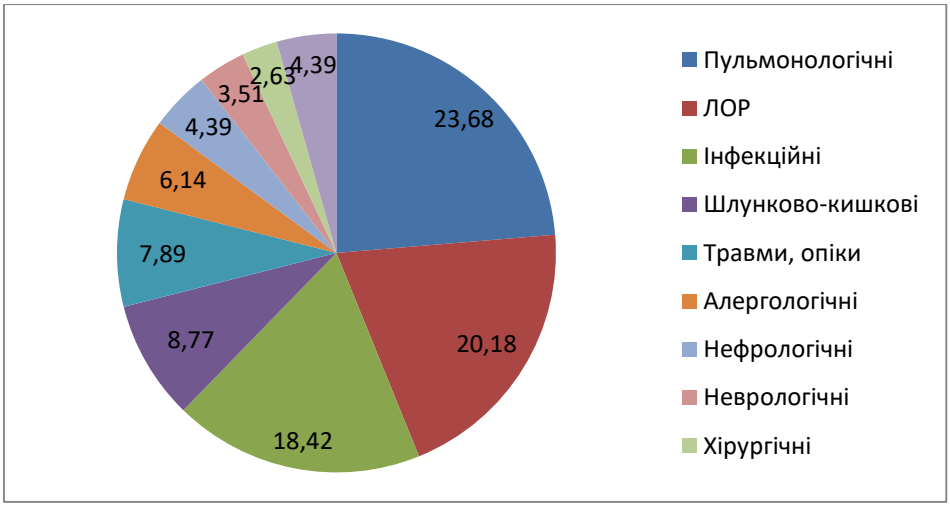


Рисунок 3.2. Структурний розподіл перенесених важких захворювань в анамнезі дітей раннього віку

Дані рисунку 3.2 демонструють, що серед важких захворювань в дітей раннього віку переважали захворювання, які виникали переважно через вплив вірусного чинника або приєднання бактерійного на фоні перенесеної вірусної інфекції. Така ситуація зумовлена рядом факторів – дозріванням імунної системи, анатомо-фізіологічними особливостями різних органів та систем у дітей раннього віку.

Пульмонологічні захворювання становили 23,68 % (n=27), серед них пневмонія (n=11), ларингіт (n=9), обструктивний бронхіт (n=5), бронхіальна астма (n=2). Захворювання ЛОР органів займають другу позицію 20,18 % (n=23), а саме до них увійшли отит (n=15), тонзиліт (5), інші (n=3).

Досить часто в дітей зафіксовано інфекційні захворювання – 18,42 % (21), які мали наступну структуру: кашлюк (n=8), кір (n=5), вітряна віспа (3), інфекційний мононуклноз (3), сальмонельоз (1), менінгіт (1).

Хвороби травного каналу – 8,77 % (n=10) переважно функціоального характеру: дитячі кольки (n=5), закреп (n=4), ентероколіт (n=1).

Вагому частку в дитячій популяції склали нещасні випадки – травми та опіки – 7,89 % (n=9). Травми зареєстровано у 7 дітей, з них перелом переломи

кісток кінцівок (n=4), перелом основи черепа (n=2). Опіки зареєстровані у трьох респондентів, два з яких вимагали пересадки шкіри.

Алергологічні захворювання виненсені в рубрику “важких захворювань” у 6,14 % (n=7) опитаних, з них переважає атопічний дерматит (n=4), анафілаксія (n=2), синдром Стівенса-Джонсона (n=1). Більшість захворювань даної групи мали середньо-важкий перебіг і лікувалися в денному стаціонарі або амбулаторних умовах.

Нефрологічні захворювання виявлено у 7,89 % (n=5), зокрема пієлонефрит (n=3) та інфекція сечових шляхів (n=2).

Неврологічні захворювання – 3,51 % (n=4), серед них у трьох дітей – фебрильні судоми, в однієї – епілепсія.

Хірургічні захворювання становили 2,63 % (n=3), у двох випадках проводилася корекція вроджених вад, в однієї дитини – гостре хірургічне втручання через інвагінацію кишок.

Інші захворювання зайняли 4,39 % (n=5), до них увійшли хвороби крові, кістково-м’язової, сполучної та ендокринної систем.

Детальна інформація анкети (частина А) включала ряд запитань щодо захворювань, які перенесла дитина.

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та розвитком ХГ подано у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та розвитком харчової гіперчутливості

Зона	Кількість респондентів		Харчова гіперчутливість		Гіперчутливість до молока серед загальної кількості респондентів		Частка гіперчутливості до молока серед харчової гіперчутливості
Розподіл	абс	%	абс	%	Абс	%	%
Лісостеп	649	20,19	185	28,5	52	8,0	28,11
Полісся	670	20,85	163	24,3	19	2,8	11,66
Передкарпати	673	20,94	139	20,7	74	11,0	53,24

Карпати	607	18,88	99	16,3	33	5,4	33,33
м. Львів	615	19,14	223	36,3	99	16,1	44,39
Загальна кількість респондентів	3214	100	809	25,20	277	8,60	-

Розподіл виявлення ХГ у різних клімато-географічних зонах Львівської області є наступним: м. Львів (36,3 %), Лісостеп (28,5 %), Полісся (24,3 %), Передкарпати (20,7 %), Карпати (16,3 %). Такий розподіл можна пояснити тим, що у жителів Львова є найбільша наближеність до спеціалізованих медичних закладів і відповідно ширший спектр діагностичних можливостей. Жителі Передкарпатської та Карпатської зон територіально більш віддалені від спеціалізованих медичних закладів, тому серед них встановлений найнижчий відсоток діагностики харчової гіперчутливості, що можна пояснити рідшим зверненням до лікарів через географічну віддаленість.

Структура розподілу виявлення ХГ у різних клімато-географічних зонах зображена на рисунку 3.3.

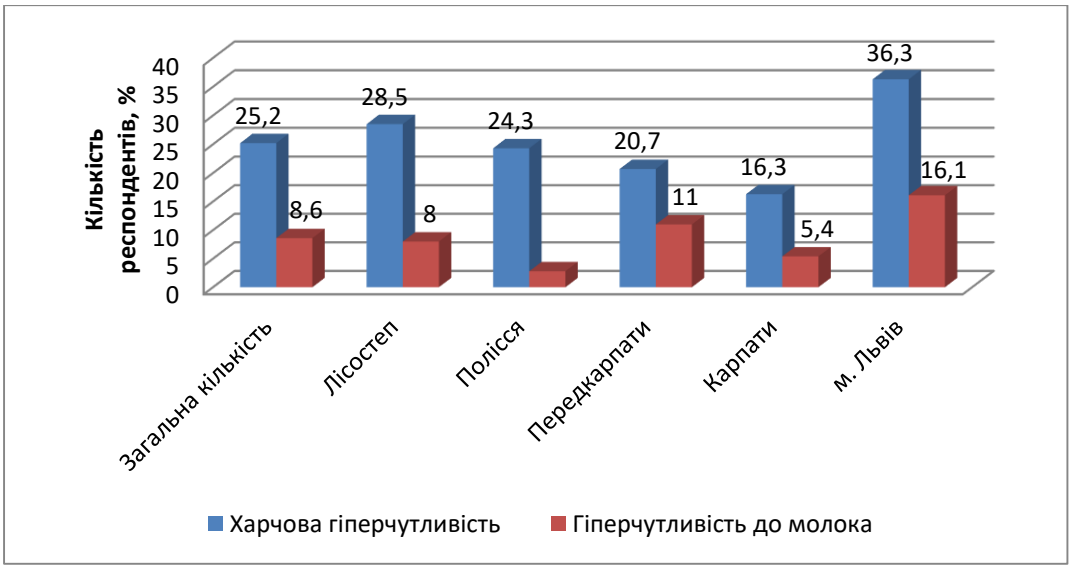


Рисунок 3.3. Розподіл виявлення харчової гіперчутливості у різних клімато-географічних зонах

Дані рисунку 3.3 демонструють, що ХГ у дітей Львівської області становила 25,20 % від загальної кількості респондентів, з них 8,60 % – до коров'ячого молока.

Структура ХГ у респондентів залежно від регіону проживання подано у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Структура харчової гіперчутливості у респондентів залежно від регіону проживання

Зона	Лісостеп		Полісся		Перед-карпати		Карпати		м. Львів		Загальна кількість респондентів із харчовою гіперчутливістю	
Розподіл, абс	185		163		139		99		223		809	
Продукт	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Молоко	52	28,11	19	11,66	74	53,24	33	33,33	99	44,39	277	34,24
Яйце	37	20	38	23,31	52	37,41	30	30,30	72	32,29	229	28,31
Пшениця	33	17,84	36	22,09	38	27,34	29	29,29	54	24,22	190	23,49
Цитруси	31	16,76	30	18,40	29	20,86	17	17,17	22	9,87	129	15,95
Какао	21	11,35	33	20,25	24	17,27	22	22,22	28	12,56	128	15,82
Риба	13	7,03	22	13,50	26	18,71	27	27,27	29	13,00	117	14,46
Горіхи	8	4,32	26	15,95	34	24,46	20	20,20	24	10,76	112	13,84
Полуниця	11	5,95	25	15,34	18	12,95	15	15,15	34	15,25	103	12,73
Мед	4	2,16	7	4,29	12	8,64	22	22,22	11	4,93	56	6,67
Соя	2	1,08	4	2,45	1	0,72	0	0	19	8,52	26	3,21
Інше	12	6,47	18	11,04	14	10,07	6	6,06	14	6,28	64	7,91
Невідомо	5	2,70	9	5,52	20	14,39	34	34,34	3	1,35	71	8,78

Дані таблиці 3.5 наочно показують, що в структурі ХГ у дітей раннього віку перше місце займало коров'яче молоко (34,24 %), друге місце – куряче яйце (28,31 %), третє – пшениця (23,49 %).

Таким чином, навіть на території Львівської області у різних кліматогеографічних зонах є інші звички в харчуванні, що пов'язані з територіальними та культуральними особливостями. Зокрема, у Карпатах виявлено більшу кількість гіперчутливості до риби (27,27 %) і меду (22,22 %), ніж в інших регіонах, що, ймовірно, пов'язано із частішим вживанням даних продуктів в раціоні дитини.

Гіперчутливість до сої практично виявлена лише у жителів міста Львова (8,52 %). Слід звернути увагу, що окреме вживання сої є досить рідкісним в популяції жителів Львівської області, проте вона є прихованим складником в багатьох інших продуктах – кондитерські та м'ясні вироби, соуси, напівфабрикати. Для того, щоб зафіксувати гіперчутливість до сої у дитини, в більшості випадків потрібно пройти обстеження у спеціалізованих медичних закладах.

Звертає увагу факт, що у 8,78 % випадків причини конкретного виду ХГ встановити не вдалося, проте найбільша частка таких випадків зареєстрована у Карпатах (34,34 %), що також можна пояснити з браком діагностичних можливостей через географічну віддаленість від спеціалізованих медичних закладів.

Структура розподілу виду ХГ у різних клімато-географічних зонах зображена на рисунку 3.4. У структурі харчової гіперчутливості практично у всіх клімато-географічних зонах перше місце займало коров'яче молоко, за винятком Полісся, де лідирувало куряче яйце.

Отримані результати співпадають із літературними даними, які відзначають, що у дітей раннього віку симптоми ХГ найчастіше пов'язані із споживанням коров'ячого молока та курячого яйця.

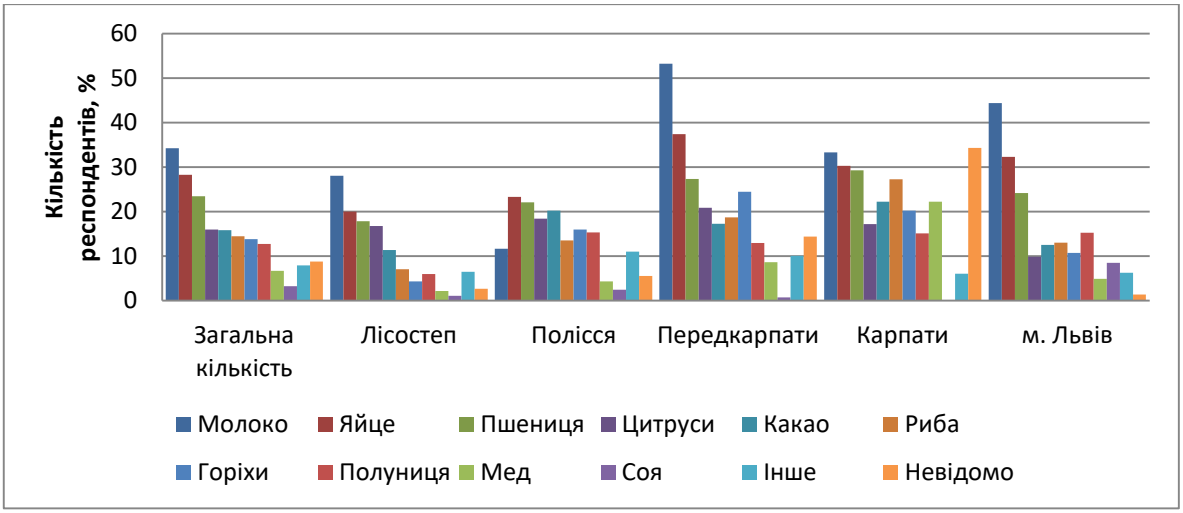


Рисунок 3.4. Структура розподілу виду харчової гіперчутливості у різних клімато-географічних зонах

Розподіл респондентів за кількісною характеристикою компонентів ХГ у різних клімато-географічних зонах подано у таблиці 3.6.

Фактор присутності ХГ було зафіксовано у 809 респондентів. Сумарна кількість причинних компонентів серед даних респондентів становить 1502, з яких у 71 (8,78 %) харчовий чинник залишився неідентифікованим.

Аналіз даних розподілу респондентів у різних клімато-географічних зонах дозволив прослідкувати суттєву різницю між зонами за кількісною характеристикою компонентів ХГ. Найвищу ХГ до одного компоненту показали респонденти Лісостепу (78,92 %), показники на рівні середнього у місті Львові та Поліссі (47,09 % та 42,33 % відповідно), суттєво нижчі цифри у Передкарпатах і Карпатах (7,19 % та 4,04 % відповідно). ХГ до трьох і чотирьох компонентів є найвищою у Передкарпатах і Карпатах (49,64 % та 58,59 % відповідно), водночас у цих зонах є висока частка неідентифікованих компонентів (14,39 % та 34,34 %). Такий розподіл може бути свідченням того, що причинний компонент чітко не визначений, а швидше є припущенням батьків, тому подавали відразу кілька найбільш ймовірних продуктів.

Таблиця 3.6

Розподіл респондентів за кількісною характеристикою компонентів харчової гіперчутливості у різних клімато-географічних зонах

Група	Харчова гіперчутливість										Всього респондентів у групі		Сумарна кількість компонентів
	До одного компоненту		До двох компонентів		До трьох компонентів		До чотирьох компонентів		Компонент неіденти-фікований				
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Лісостеп	146	78,92	24	12,98	10	5,40	0	0	5	2,70	185	100	229
Полісся	69	42,33	66	40,49	19	11,66	0	0	9	5,52	163	100	267
Перед-карпати	10	7,19	40	28,78	44	31,65	25	17,99	20	14,39	139	100	342
Карпати	4	4,04	3	3,03	21	21,21	37	37,38	34	34,34	99	100	255
м. Львів	105	47,09	58	26,00	43	19,28	14	6,28	3	1,35	223	100	409
Загальна кількість	334	41,29	191	23,61	137	16,93	76	9,39	71	8,78	809	100	1502

Розподіл респондентів за виявленою харчовою гіперчутливістю у різних клімато-географічних зонах подано у табл. 3.7.

У віковій структурі щодо розвитку ХГ до коров'ячого молока достовірної різниці між групами не встановлено. З 3214 дітей ХГ до коров'ячого молока виявлена у 277 респондентів (8,6 %), і мала наступний віковий розподіл в загальній популяції: 0 – 1 рік – 89 (2,8 %); 1 – 2 роки – 143 (4,4 %); 2 – 3 роки – 45 (1,4 %). Аналіз вікової структури звертає увагу, що найбільша частка випадків ХГ припадала на групу 1 – 2 роки.

Таблиця 3.7

Розподіл респондентів за віком та виявленою харчовою гіперчутливістю до молока

Група	Вік на момент опитування, роки						Всього	
	0 – 1		1 – 2		2 – 3			
	абс	%	Абс	%	абс	%	Абс	%
Без проявів харчової гіперчутливості до молока	921	28,70	1592	49,50	424	13,20	2937	91,40
Хлопчики	450	14,00	807	25,10	195	6,10	1452	45,2
Дівчатка	471	14,70	785	24,40	229	7,10	1485	46,2
З проявами харчової гіперчутливості до молока	89	2,80	143	4,40	45	1,40	277	8,60
Хлопчики	48	1,50	71	2,20	23	0,70	142	4,4
Дівчатка	41	1,30	72	2,20	22	0,70	135	4,2
Всього	1010	31,5	1735	53,9	469	14,6	3214	100,0

Детальний розподіл респондентів з гіперчутливістю до молока за віком подано у табл. 3.8.

Кількість дітей раннього віку з виявленою гіперчутливістю до молока у відсотковому розподілі демонструє, що у третини респондентів (32,13 %) прояви захворювання розвинулися вже в перші місяці життя, але основна частка (51,62 %) припадає на вікову групу 1-2 роки. Після 2-х років гіперчутлувість до молока виявлена лише у 16,25 %. Таким чином, прояви гіперчутливості до молока у дітей раннього віку були виявлені у 83,75 % респондентів до досягнення 2-х річного віку.

Таблиця 3.8

Детальний розподіл респондентів з харчовою гіперчутливістю до молока за віком

Вік	0 – 1 рік	1 – 2 роки	2 – 3 роки	Всього
Кількість дітей з харчовою гіперчутливістю до молока	89	143	45	277
Відсотковий розподіл в групі, %	32,13	51,62	16,25	100
Відсотковий розподіл по віку від загальної кількості респондентів, %	2,80	4,40	1,40	8,60
Частка дітей з виявленою харчовою гіперчутливістю до білків коров'ячого молока , %	8,80	8,20	9,60	-

Детальний розподіл респондентів за проживанням у різних кліматогеографічних зонах та аналізом детальної інформації акети (частина А) поданий у табл. 3.9 та включає перелік запитань щодо перенесених дитиною захворювань.

Таблиця 3.9.

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та аналізом детальної інформації акети (частина А)

Зона	Лісостеп		Полісся		Перед-карпати		Карпати		м. Львів		Загальна кількість респондентів		
Розподіл	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	p
Бронхіт	262	40,4	171	25,5	313	46,5	186	30,6	246	40,0	1178	36,7	<0,001
Задишка і свист	109	16,8	49	7,3	111	16,5	91	15,0	74	12,0	434	13,5	<0,001
Приступоподібний кашель	120	18,5	111	16,6	107	15,9	106	17,5	45	7,3	489	15,2	<0,001
Бронхіальна астма	4	0,6	12	1,8	22	3,3	10	1,6	27	4,4	75	2,3	<0,001
Поліноз	44	6,8	40	6,0	50	7,4	67	11,0	24	3,9	225	7,0	<0,001
Почервоніння і свербіж очей	20	3,1	13	1,9	27	4,0	36	5,9	13	2,1	109	3,4	<0,001
Кропив'янка	118	18,2	133	19,9	122	18,1	100	16,5	113	18,4	586	18,2	0,65
Реакція після косметичних засобів	36	5,5	44	6,6	44	6,5	41	6,8	60	9,8	225	7,0	0,045
Контактний дерматит	62	9,6	15	2,2	133	19,8	71	11,7	2	0,3	283	8,8	<0,001
Реакції після ліків	68	10,5	64	9,6	157	23,3	73	12,0	56	9,1	418	13,0	<0,001

На рисунку 3.5 зображено структурний розподіл респіраторних симптомів та захворювань у різних клімато-географічних зонах.

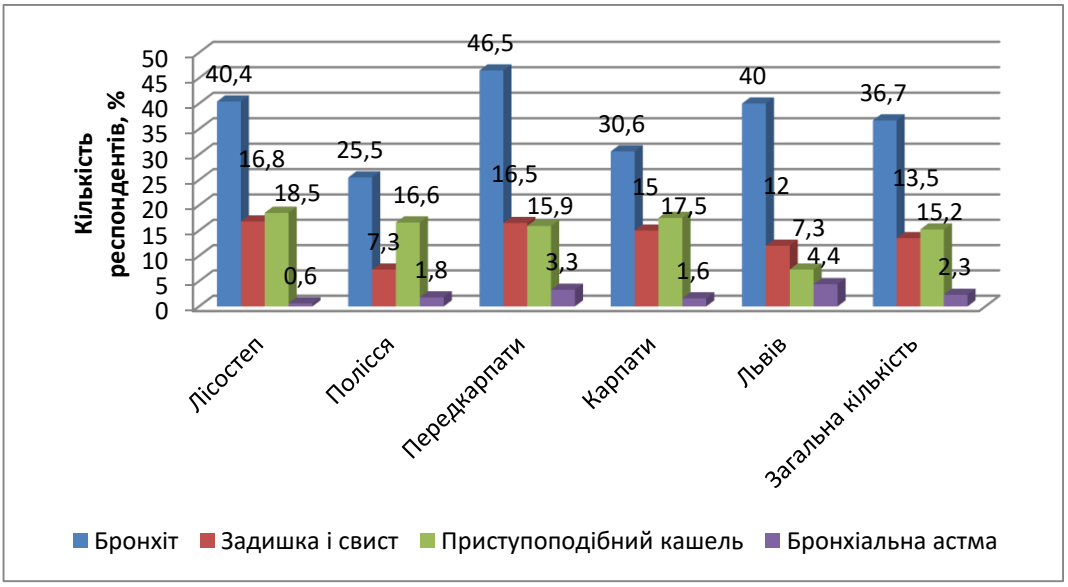


Рисунок 3.5. Структурний розподіл респіраторних симптомів та захворювань у різних клімато-географічних зонах

Дані рисунку 3.5 дозволяють проаналізувати наявність респіраторних симптомів і захворювань у дітей раннього віку, що проживають у Львівській області. Бронхіт було діагностовано у 36,7 % (n=1178; min 25,5; max 46,5; p<0,001), задишка і свист – у 13,5 % (n=434; min 7,3; max 16,8; p<0,001), приступоподібний кашель – у 15,2 % (n=489; min 4,4; max 18,5; p<0,001) респондентів. Частота діагностики бронхіальної астми є найвищою у Львові і становить 4,4 % при загальній кількості у Львівській області 2,3 %.

Структурний розподіл діагностики проблем шкіри та слизових оболонок у дітей різних клімато-географічних зон показано на рисунку 3.6.

Дані рисунку 3.6 показують, що поліноз (в анкеті – сезонні прояви алергічного риніту, пов’язані із цвітінням трав чи дерев) виявлено в 7 % респондентів (n=225; min 3,9; max 11; p<0,001) та почервоніння і свербіж очей – у 3,4 % (n=109; min 1,9; max 5,9; p<0,001). Слід зазначити, що максимальні цифри згаданих вище симптомів зафіксовані у Карпатах. Респонденти, які проживають у даній клімато-географічній зоні мають найбільше контактів з рослинами, що в частини з них може супроводжуватися проявами сезонного риніту та кон’юнктивіту.

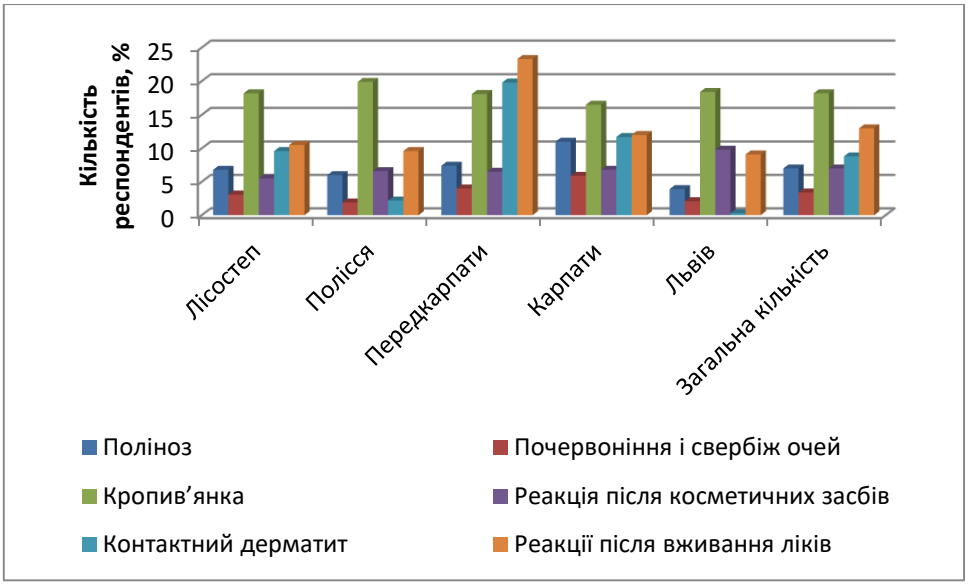


Рисунок 3.6. Структурний розподіл діагностики проблем шкіри та слизових оболонок у дітей різних клімато-географічних зон

Прояви кропив'янки спостерігалися у 18,2 % (n=586; min 16,5; max 18,4; p=0,65) дітей, з них у 1,19 % (n=7) – повторно.

Реакції після застосування косметичних засобів (креми, парфуми, дезодоранти, мило, лак, засоби по догляду за тілом чи гігієною) зафіксовано у 7 % (n=225; min 5,5; max 9,8; p=0,045) респондентів. Симптоми в основному проявлялися з боку шкіри (свербіж, печіння, кропив'янка, набряк губ чи повік) – у 95,56 % (n=215), зрідка з боку дихальних шляхів (кашель, задишка) – у 1,78 % (n=4) і в 2,67 % (n=6) – комбіновані.

Реакції контактного характеру на шкірі зафіксовано у 8,8 % (n=283; min 0,3; max 19,8; p<0,001) дітей. У 96,47 % (n=273) дерматит пов'язували із застосуванням підгузників, у 1,06 % (n=3) – з дотиком металів (сплави, срібло, золото), у 0,35 % (n=1) – з латексом, 2,12 % (n=6) – інші причини (одяг, пральний порошок).

Реакції після вживання ліків виявлено у 13 % (n=418; min 9,1 %; max 23,3 %; p<0,001) опитаних. Алергію на медикаменти зафіксували 10,29 % (n=43), з них 39,53 % (n=17) респондентів вказали антибіотики (пеніциліновий та цефалоспориновий ряд), 23,26 % (n=10) – нестероїдні протизапальні препарати (парацетамол, ібупрофен), 37,21 % (n=16) – інші препарати (вітаміни, протигельмінтні препарати, гомеопатичні та трав'яні середники). У 89,71 %

(n=375) реації після вживання ліків були пов’язані із затосуванням сиропових форм чи суспензій. Патологічні прояви в такому випадку часто пов’язані не із істинною реакцією на застосований медикамент, а із присутніми наповнювачами. Харчові додатки формують смак, аромат, густину, однорідність структури та тривалість зберігання, їх маркують як «Е»-індекс і вказують у допоміжних речовинах складу препарату [24].

На рисунку 3.7 зображено особливості проявів небажаних реакцій у дітей на фоні застосування медикаментів.

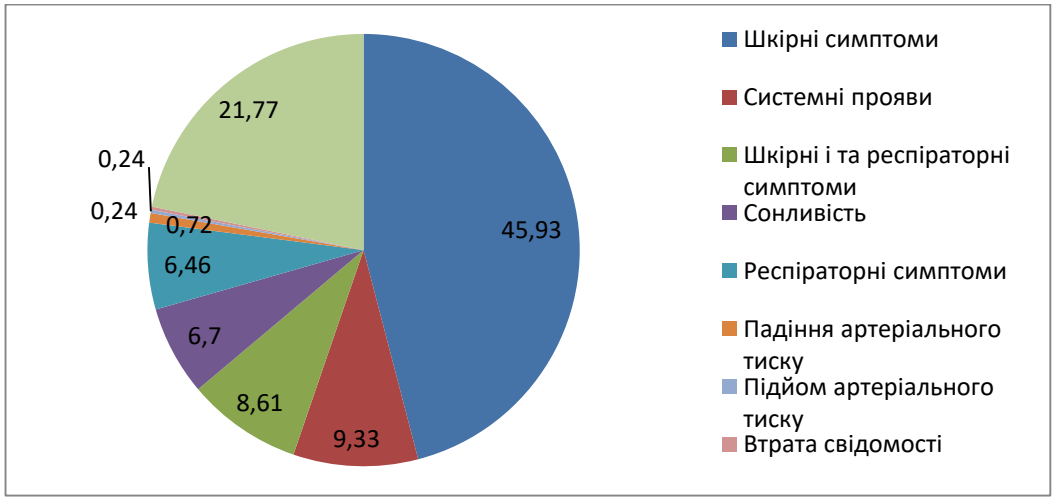


Рисунок 3.7. Розподіл характеру небажаних реакцій у дітей на фоні застосування медикаментів

Реакції після вживання ліків мали різні прояви. Реакції з боку шкіри (свербіж, печіння, кропив’янка, набряк губ чи повік) розвинулися у 45,93 % (n=192), з боку респіраторних шляхів (кашель, задишка) у 6,46 % (n=27), поєднання шкірних і респіраторних симптомів у 8,61 % (n=36), сонливість у 6,70 % (n=28), втрата свідомості 0,24 % (n=1), падіння артеріального тиску 0,72 % (n=3), підйом артеріального тиску 0,24 % (n=1), системні прояви (поєднання кількох симптомів із різних органів і систем) 9,33 % (n=39), у 21,77 % (n=91) прояви щодо симптомів в анкеті деталізовані не були. У двох дітей вказано розвиток анафілактичної реакції на фоні застосування медикаментів (цефтріаксон, введено внутрішньовенно струминно; ібупрофен, пероральна суспензія).

Аналіз опитувальника (частина Б) дозволив вивчити сімейний анамнез опитаних та вплив шкідливих звичок. Дані табл. 3.10 демонструють розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та аналізом детальної інформації акети (частина Б).

Аналізуючи дані таблиці 3.10 можна прослідкувати, що в сімейному анамнезі домінують хвороби шлунку та 12-палої кишки – 7,7 % (n=248; min 3,0 %; max 13,5 %; p<0,001). З алергічних проявів в родичів опитаних переважає поліноз – 3,8 % (n=121; min 0,3 %; max 6,8 %; p=0,001). Третю позицію займають захворювання шкіри – 2,7 % (n=87; min 1,5 %; max 4,3 %; p=0,006).

Фактор наявності тютюнокуріння в сім'ї 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 показники тютюнокуріння, а найвищі – у Передкарпатах та Карпатах.

Таблиця 3.10

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та аналізом детальної інформації акети (частина Б)

Зона	Лісостеп		Полісся		Перед-карпати		Карпати		м. Львів		Загальна кількість респондентів		
Розподіл	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	p
Бронхіальна астма в родичів	16	2,5	13	1,9	25	3,7	16	2,6	2	0,3	72	2,2	0,001
Поліноз в родичів	44	6,8	12	1,8	30	4,5	33	5,4	2	0,3	121	3,8	<0,001
Кропив'янка в родичів	20	3,1	5	0,7	19	2,8	10	1,6	8	1,3	62	1,9	0,008
Хвороби шкіри в родичів	28	4,3	10	1,5	21	3,1	19	3,1	9	1,5	87	2,7	0,006
Хвороби шлунка та 12-палої кишки в родичів	68	10,5	20	3,0	59	8,8	82	13,5	19	3,1	248	7,7	<0,001
Наявність тютюнопаління в сім'ї	21	3,2	5	0,7	30	4,5	48	7,9	9	1,5	113	3,5	<0,001

Дані таблиці 3.11 демонструють розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та аналізом детальної інформації акети (частина В).

Таблиця 3.11

Розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та аналізом детальної інформації акети (частина В)

Зона	Лісостеп		Полісся		Перед-карпати		Карпати		м. Львів		Загальна кількість респондентів		
Розподіл	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	p
Населений пункт проживання													
Місто	356	54,9	357	53,4	314	46,7	234	38,6	615	100	1876	58,4	<0,001
Село	293	45,1	312	46,6	359	53,3	373	61,4	0	0	1337	41,6	
Вид помешкання: будинок / квартира													
Будинок	192	29,6	254	37,9	308	45,8	349	57,5	58	9,4	1161	36,1	<0,001
Квартира	457	70,4	416	62,1	365	54,2	258	42,5	557	90,6	2053	63,9	
Давність будівлі: нова / стара													
Нова будівля	272	41,9	287	42,8	197	29,3	310	51,1	231	37,6	1297	40,4	<0,001
Стара будівля	377	58,1	383	57,2	476	70,7	297	48,9	384	62,4	1917	59,6	
Вологість помешкання: сухе / сире													
Сухе помешкання	399	61,5	362	54,0	336	49,9	229	37,7	423	68,8	1749	54,4	<0,001
Сире помешкання	250	38,5	308	46,0	337	50,1	378	62,3	192	31,2	1465	45,6	

Аналіз даних показав, що вибірки є репрезентативними по частках міських і сільських жителів у різних регіонах.

58,4 % опитаних є жителями міст (Львів та перевага в двох інших зонах – Лісостеп і Полісся). В квартирах проживають 63,9 % респондентів. Наявність старої будівлі зафіксована у 59,6 % сімей, сире помешкання – в 45,6 %.

У таблиці 3.12 показнано розподіл респондентів за проживанням у різних клімато-географічних зонах та аналізом способу харчування.

Дані табл. 3.12 наглядно демонструють, що жителі міста Львова найменше використовували в своєму раціоні прості домашні продукти – 23,1 %, водночас у Передкарпатах і Карпатах цей показник становив 59,6 % і 59,5 %

відповідно. В той же час, частка куплених продуктів є найвищою у Львові – 48,6 % і найнижчою у Карпатах (27,2 %), Передкарпатах (28,7 %) і Лісостепу (30,0 %). У своєму харчуванні напівфабрикати і дитяче банкове харчування найширше використовують жителі Лісостепу (25,1 %) і Львова (18 %). Пункти масового харчування (кафе, ресторани, в тому числі фаст-фуди) значно частіше відвідують жителі Львова (10,2 %), порівняно з іншими респондентами.

Таблиця 3.12

Розподіл респондентів за харчуванням у різних клімато-географічних зонах та аналізом способу харчування

Зона	Лісостеп		Полісся		Перед-карпати		Карпати		м. Львів		Загальна кількість респондентів		
Розподіл	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	p
Прості домашні продукти	258	39,8	235	35,1	401	59,6	361	59,5	142	23,1	1397	43,5	<0,001
Куплені продукти	195	30,0	308	46,0	193	28,7	165	27,2	299	48,6	1160	36,1	<0,001
Напівфабрикати і дитяче банкове харчування	163	25,1	107	15,9	67	10,0	68	11,2	111	18,0	516	16,1	<0,001
Пункти масового харчування	33	5,1	20	3,0	12	1,8	13	2,1	63	10,2	141	4,4	<0,001

Таким чином, проживання в різних клімато-географічних зонах, формує характер і стиль харчування. Це залежить від багатьох факторів: місцевості проживання, темпу і ритму життя батьків, наявності городу чи присадибної ділянки (бажання і часу там працювати), індивідуальних харчових звичок, фінансових можливостей тощо.

3.2. Аналіз факторів, що зумовлюють виникнення харчової гіперчутливості у дітей раннього віку

Для побудови математичної моделі розвитку ХГ у дітей раннього віку був застосований метод логістичної регресії.

Результати проведеного аналізу дозволили виявити, що наявність обтяженого сімейного анамнезу, несприятливі умови проживання, тютюнопаління в сім'ї суттєво підвищують ризик розвитку харчової гіперчутливості. Розроблений спосіб індивідуального розрахунку ризику розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку має практичне значення і може бути використаний у повсякденній клінічній практиці.

Проведений аналіз 3214 анкет, які дозволили 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 харчової гіперчутливості у дітей раннього віку, а саме: бронхіальна астма в родичів; поліноз в родичів; кропив'янка в родичів; захворювання шкіри в батьків (у батька та / або матері); хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в родичів; наявність тютюнокуріння в сім'ї; часте споживання їжі в пунктах масового харчування; проживання в місті або селі.

Значення коефіцієнтів регресії зазначених факторів щодо розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку наведені у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

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 в родичів	V3	0,67	0,020
5	Захворювання шкіри в родичів	V4	1,36	<0,001
6	Хвороби шлунка та 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 χ2 (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 ХГ 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 ХГ оцінюється як:

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

Пацієнт 1 (Пацієнт № 477)

Дівчинка, 1 рік 3 міс, проживає з батьками в селі (V7=0).

З анамнезу відомо, що бронхіальна астма в сім'ї не виявлена (V1=0). Захворювання шкіри у батьків відсутні (V4=0).

Проте виявлені поліноз у брата (V2=1) та кропив'янка в тата дитини (V3=1).

Мамин брат курить (V6=1), у нього виявлена виразка шлунка (V5=1).

Часте споживання їжі в пунктах масового харчування не спостерігається (V8=0).

Рівняння має наступний вигляд:

$$Z = -1{,}16 + \underline{\boldsymbol{V1}}*0{,}61 + \underline{\boldsymbol{V2}}*1{,}16 + \underline{\boldsymbol{V3}}*0{,}67 + \underline{\boldsymbol{V4}}*1{,}36 + \underline{\boldsymbol{V5}}*0{,}21 + \underline{\boldsymbol{V6}}*1{,}06 - \underline{\boldsymbol{V7}}*0{,}75 + \underline{\boldsymbol{V8}}*0{,}1 = -1{,}16 + \underline{\boldsymbol{V1}}*0{,}61 + \underline{\boldsymbol{V2}}*1{,}16 + \underline{\boldsymbol{V3}}*0{,}67 + \underline{\boldsymbol{V4}}*1{,}36 + \underline{\boldsymbol{V5}}*0{,}21 + \underline{\boldsymbol{V6}}*1{,}06 - \underline{\boldsymbol{V7}}*0{,}75 + \underline{\boldsymbol{V8}}*0{,}1 = -1{,}16 + \underline{\boldsymbol{0}}*0{,}61 + \underline{\boldsymbol{1}}*1{,}16 + \underline{\boldsymbol{1}}*0{,}67 + \underline{\boldsymbol{0}}*1{,}36 + \underline{\boldsymbol{1}}*0{,}21 + \underline{\boldsymbol{1}}*1{,}06 - \underline{\boldsymbol{0}}*0{,}75 + \underline{\boldsymbol{0}}*0{,}1 = -1{,}16 + 1*1{,}16 + 1*0{,}67 + 1*0{,}21 + 1*1{,}06 = 1{,}94$$

Підставивши отриманий результат у формулу логістичної регресії, можемо отримувати значення $P(z)$ для визначення вірогідності розвитку харчової гіперчутливості на продукти у даного пацієнта:

$$P(z) = \frac{1}{1+e^{-z}} * 100\ \% = \frac{1}{1+2{,}72^{-(1{,}94)}} * 100\ \% = \frac{1}{1+0{,}14} * 100\ \% = 87{,}72$$

$$\approx 88\ \%.$$

У даного респондента ймовірність наявності ХГ становить 88 %. Таким чином, індивідуальне прогнозування у даної дитини говорить про високий ризик її розвитку. І дійсно, із анамнезу відомо, що у пацієнта № 477 є ХГ.

Пацієнт 2 (Пацієнт № 2430)

Дитина 2 роки, проживає з батьками в місті (V7=1).

Сімейний анамнез не обтяжений. У родичів відсутні бронхіальна астма (V1=0), поліноз (V2=0) , кропив'янка (V3=0), а також захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки (V5=0). Захворювання шкіри у батьків не виявлено (V4=0).

Тютюнокуріння сім'ї не виявлено (V6=0).

Часте споживання їжі в пунктах масового харчування не спостерігається (V8=0).

Рівняння має наступний вигляд :

*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= -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 = -1,16 + **0***0,61 + **0***1,16 + **0***0,67 + **0***1,36 + **0***0,21 + **0***1,06 - **1***0,75 + **0***0,1=-1,16 - 1*0,75 = -1,91*

Підставивши отриманий результат у формулу логістичної регресії, можемо отримувати значення $P(z)$ для визначення вірогідності розвитку харчової гіперчутливості на продукти у даного пацієнта

$$P(z) = \frac{1}{1+e^{-z}} * 100\ \% = \frac{1}{1+2{,}72^{-(-1{,}91)}} * 100\ \% = \frac{1}{1+6{,}76} * 100\ \% = 12{,}89$$

$$\approx 13\ \%$$

У даного респондента вірогідність наявності ХГ становить 13 %. Таким чином, індивідуальне прогнозування у даної дитини говорить про відсутність

ризику розвитку даного захворювання. І дійсно, із анамнезу відомо, що у пацієнта № 2430 немає ХГ.

Висновки

1. За результатами епідеміологічного дослідження 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 %).

2. 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).

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях:

1. **Мацюра О.І.** Фактори розвитку харчової гіперчутливості у дітей раннього віку. *Український журнал медицини, біології та спорту. Серія «Медицина»*. 2021. Том 6, № 2 (30). С.101-107. DOI: 10.26693/jmbs06.02.101. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

2. Беш Л.В., **Мацюра О.И.**, Новикевич С.З., Гутор Т.Г., Янчинска О.В. Особенности структуры сенсибилизации пациентов с аллергической патологией в западном регионе Украины. *Военная медицина*. 2018. № 4. С. 6-15. (Здобувачем проведено вивчення сенсибілізації, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

3. 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 і участь з доповіддю).

4. **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 і участь з доповіддю).

5. **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 і участь з доповіддю).

6. **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 і участь з доповіддю).

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІАГНОСТИКИ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ

Детальне вивчення структури та варіантів ХГ у дітей раннього віку було проведене на другому етапі дослідження. У процесі діагностичного пошуку верифікували клінічну форму та ідентифікаували причини розвитку захворювання.

4.1. Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів із харчовою анафілаксією

Троє пацієнтів з епізодами харчової анафілаксії в анамнезі підлягали детальному вивченню. Визначення профілю сенсибілізації та ідентифікації причин розвитку загрозливого стану були пріоритетним завданням лікаря, в першу чергу з метою попередження повторних епізодів анафілаксії.

Таким пацієнтам протипоказана постановка шкірних прик-тестів та проведення провокаційних проб. З метою оцінки найбільш повного профілю сенсибілізації у пацієнтів з анафілаксією в анамнезі проводили молекулярну діагностику алергії з використанням багатокомпонентного фотометричного аналізу ALEX MADX Immunoassay [343].

Двоє здорових дітей склали групу контролю (здорові діти [ЗД]).

П’ятеро дітей (троє з анафілаксією в анамнезі та двоє здорових) отримали детальний опис дизайну дослідження та підписали інформовану згоду у двох примірниках, один з яких отримали на руки, а другий залишили в дослідника.

Характеристика обстежених дітей подана у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика досліджуваних

Характеристика дитини	1	2	3	4	5
Вік, міс	25	29	22	18	24
Стать	Чоловіча	Чоловіча	Жіноча	Жіноча	Чоловіча
Діагноз	Анафілаксія до білків коров'ячого молока та гречки	IgE-залежна алергія до білків коров'ячого молока. Анафілаксія до горіхів	IgE-залежна до білків коров'ячого молока. Анафілаксія до риби	Здоровий	Здоровий
Обтяженість сімейного анамнезу щодо алергії	Обтяжений (персистуючий алергічний риніт у матері)	Не обтяжений	Обтяжений (атопічний дерматит у матері)	Не обтяжений	Не обтяжений
Загальний IgE (IU/ml)	17 357	4 075	340	26	54
Сенсибілізація до харчових алергенів	Молоко, гречка	Молоко, горіхи, гірчиця	Молоко	Не виявлена	Не виявлена

Пацієнт 1

Хлопчик Андрій, 1 рік 7 місяців.

Народився від 2 вагітності, 2 пологів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей.

Сімейний анамнез обтяжений – у матері атопічний дерматит.

У 4-х місячному віці виникли перші плямисто-папульозні висипання на шкірі. На цей момент мама годувала дитину виключно грудним молоком. Сімейний лікар діагностував атопічний дерматит, призначав симптоматично протиалергічні препарати, місцево – емолієнти.

У 5-місячному віці ввели молочну суміш і в дитини вперше розвинулася анафілактична реакція, симптоми розвинулися системно (шкірні – кропив'янка, гастроентерологічні – двохразове блювання, респіраторні – сухий кашель) і швидко (перші скарги через 7 хвилин з моменту споживання суміші). Бригада

швидкої допомоги надала невідкладну терапію, але мати втратила медичне заключення і назв препаратів не пригадує.

Після перенесеної важкої алергічної реакції на суміш батьки не повторювали введення молочних продуктів в раціон дитини та придбали шприц-ручку з адреналіном на випадок повторних епізодів анафілаксії.

У 11 місяців дитина вперше спожила гречку і виникла анафілаксія вдруге. Симптоми розвинулися системно (шкірні, гастроентерологічні, респіраторні) і швидко (через 15 хвилин з моменту споживання нового продукту), мати застосувала епінефрин.

В процесі діагностики проведене комплексне молекулярне обстеження. Результати специфічних IgE до молока і його фракцій (ALEX тест): Bos d 4 (α-Lactalbumin) – 41,37 kUA/L (4 клас), Bos d 5 (β-Lactoglobulin) – 41,12 kUA/L (4 клас), Bos d 8 (Casein) – 32,84 kUA/L (4 клас).

Результати специфічних IgE до гречки: Fag e – 42,55 kUA/L (4 клас), Fag e 2 – 22,82 kUA/L (4 клас). Загальний IgE – 17 357 IU/ml.

Таким чином, на основі аналізу даних анамнезу та лабораторних показників, батькам були надані рекомендації:

1. Повна елімінація молока і його похідних та гречки з раціону.
2. Забезпечити наявність двох автоін’єкторів з епінефрином. Батьки повторно пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.
3. Для підтримувальної терапії призначено антигістамінні препарати II покоління та емолієнти.

Пацієнт 2

Хлопчик Марко, 2 роки 11 місяців.

Народився від 1 вагітності, 1 пологів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей. Сімейний анамнез обтяжений – у батька бронхіальна астма та алергічний риніт. У 2-х місячному віці виникли перші висипання на шкірі. На цей момент мама годувала дитину виключно грудним молоком. Лікарем була скорегована дієта мати-годувальниці (виключення

молочних продуктів та телятини) і всі симптоми регресували. В 5-місячному віці у зв'язку із зменшенням кількості грудного молока батьки самостійно ввели кисломолочну суміш. Впродовж двох діб споживання суміші стан дитини поступово погіршувався – виник неспокій, плач, з'явився генералізований плямисто-папульозний висип по тілі. З даними скаргами звернулися до лікаря-алерголога. Призначено суміш на основі повного гідролізу білка, яку дитина приймала впродовж наступних семи місяців. Поступово згідно віку вводилися безмолочні прикорми (овочі, фрукти, крупи, м'ясо).

У однорічному віці проведено визначення специфічних IgE в крові (R-Biopharm AG, Німеччина) до екстрактів алергенів та отримали наступні результати: молоко 2,51 МО/мл (2 клас), α-лактоальбумін – 0,60 МО/мл (1 клас), β-лактоглобулін – 3,15 МО/мл (2 клас), казеїн – 1,7 МО/мл (2 клас), бичачий сироватковий альбумін – 0,49 МО/мл (1 клас), лісовий горіх – 2,91 МО/мл (2 клас).

У 2-х річному віці була проведена комплексна молекулярна діагностика із застосуванням обстеження ALEX. Загальний IgE – 8 KU/L.

Молоко: коров'яче молоко Bos d_milk (E) – 1,54 KU_A/L (2 клас), Bos d 5 (M) – 0,45 KU_A/L (1 клас), Bos d 8 (M) – 0,30 KU_A/L (1 клас); коза Cap h_milk (E) – 1,14 KU_A/L (2 клас); вівця Ovi a_milk (E) – 0,69 KU_A/L (1 клас).

Горіхи. Горіх ліовий Cor_a hazel (E) – 4,30 KU_A/L (2 клас), горіх лісовий Cor a 11 (M) – 0,34 KU_A/L (1 клас), горіх лісовий Cor a 14 (M) – 6,80 KU_A/L (3 клас). Горіх волоський Jug r_nut (E) – 3,41 KU_A/L (2 клас), горіх волоський Jug r 1 (M) – 3,76 KU_A/L (2 клас), горіх волоський Jug r 2 (M) – 1,81 KU_A/L (2 клас). Пекан Car i (E) – 5,16 KU_A/L (3 клас).

Інше: гірчиця Sin (E) – 0,51 KU_A/L (1 клас).

Рекомендовано: елімінація молочних продуктів і горіхів. Мати пройшла навчання для батьків у Львівському міському дитячому алергологічному центрі щодо алгоритму дій і надання допомоги дитині до приїзду бригади швидкої допомоги і була забезпечена засобами невідкладної допомоги.

У віці 2 роки 9 місяців під час перебування в ресторані дитину пригостили шматком торта з горіхами. Приблизно через 3 хвилини хлопчик

став різко неспокійним, безперервно плакав і спостерігалося порушення мови. Через 5 хвилин виникли генералізовані висипання по тілу, через 7 хвилин – різкі болі в горлі та животі, через 10 хвилин – бронхіальна обструкція. Мати ввела одну дозу епінефрину (EpiPen Junior 0,15 мг) та зробила одну інгаляцію сальбутамолу 100 мкг. Гастроентерологічні та респіраторні прояви повністю регресували через 10 хвилин, висипання регресували до 40 хвилин, проте ще впродовж трьох годин спостерігалася блідість шкірних покривів та скарги дитини на болі голови (можливо пов'язано з введенням епінефрину). Вимірювання артеріального тиску дитині не проводили. Хлопчик свідомості не втрачав. Батьками було порушено основне правило – повна елімінація горіхів з раціону та контроль за випадковим потраплянням їх в організм дитини.

Таким чином, на підставі аналізу даних анамнезу та лабораторних показників, батькам були надані рекомендації:

1. Повна елімінація горіхів, сезаму з раціону і помешкання, де проживає дитина. Бути обережними у закладах масового харчування, оскільки там можуть потрапляти в страви сліди заборонених для дитини продуктів (під час приготування випічки, соусів, салатів або сервірування страв).

2. Елімінація молочних продуктів із корекцією харчового раціону повноцінним комплексом нутритивних компонентів.

3. Забезпечення наявності двох автоін'єкторів з епінефрином. Батьки повторно пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.

Пацієнт 3

Дівчинка Соломія, 2 роки 6 місяців.

Народилася від 3 вагітності, 2 пологів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей. Сімейний анамнез обтяжений – у батька поліноз. Впродовж першого року життя була виражена сухість шкіри, періодично користувалися емолієнтами.

У віці 1 рік 9 місяців зареєстровано гострий обструктивний бронхіт. Періодично виникали плямисто-папульозні висипання на тілі після споживання

молока (вживає дуже рідко, їсть неохоче). Лікувалися амбулаторно під контролем сімейного лікаря. До лікаря-алерголога не зверталися та додаткових тестів не проводили.

В 2 роки 3 місяці дитина перебувала з батьками на дачі. На столі була сушена риба – короп та тріска. Дівчинка тримала в руках рибу і бавилася нею. Раптом батьки почали спостерігати появу плямистих зливних висипань по тілу, почули на відстані часте дихання зі свистом, побачили страх в очах дитини. Часовий інтервал розвитку симптомів чітко з'ясувати не вдалося, приблизно 20 – 40 хвилин з моменту контакту з алергеном. Вони терміново звернулися в медичну установу, де дом'язево ввели дексаметазон та супрастин. Прояви гострої алергічної реакції спостерігалися вперше в житті. Таким чином, у дівчинки розвинулася анафілактична реакція.

Дитина була проконсультована лікарем-алергологом та проведене комплексне молекулярне обстеження ALEX. Загальний IgE – 2 928 KU/L.

Молоко: коров'яче молоко Bos d_milk (E) – 0,94 KU_A/L (1 клас), Bos d 5 (M) – 1,1 KU_A/L (2 клас), Bos d 8 (M) – 0,96 KU_A/L (1 клас).

Риба. Атлантична тріска Gad m (E) – 45,66 KU_A/L (4 клас), Gad m 1 (M) – 46,67 KU_A/L (4 клас), Gad m 2 + 3 (M) – 3,36 KU_A/L (2 клас). Короп Cyp c 1 (M) – 42,61 KU_A/L (4 клас). Оселедець атлантичний Clu h (E) – 5,79 KU_A/L (3 клас), оселедець атлантичний Clu h 1 (M) – 49,05 KU_A/L (4 клас). Лосось Sal s (E) – 2,42 KU_A/L (2 клас), Sal s 1 (M) – 45,58 KU_A/L (4 клас). Атлантична скумбрія Sco s (E) – 0,53 KU_A/L (1 клас), Sco s 1 (M) – 48,82 KU_A/L (4 клас). Тунець Thu a (E) – ≤ 0,10 KU_A/L (0 клас), Thu a 1 (M) – 43,12 KU_A/L (4 клас). Риба-меч (Xip g 1) – 43,83 KU_A/L (4 клас).

Результати тестування були дуже несподіваними для батьків. Вони не могли погодится з тим, що їхня дитина розвинула важку реакцію на рибу, бо ніхто з членів сім'ї не любить рибу і її практично ніколи вдома не бувало. Такому факту є наукове пояснення, яке випливає з результатів дослідження ALEX.

Аналіз причини анафілаксії у пацієнтки дозволили виявити високий рівень специфічних IgE до парвальбумінів – Cyp c 1 – короп, Gad m 1 – тріска, Clu h 1 –оселедець атлантичний, Sal s 1 – лосось, Sco s 1 – атлантична скумбрія,

Хір g 1 – риба-меч. Ця група здатна викликати важкі системні реакції, анафілаксію. Сенсибілізація може відбуватися в ранньому дитячому віці навіть без прийому в їжу, а й при контакті.

Молекула Gad c 1 (Gadus morhua, атлантична тріска) належить до родини Gadidae (тріскові)**,** біологічна функція – парвальбумін, молекулярна маса 12,3 кДа. Належить до родини парвальбуміни – невеликі кальцій-зв'язуючі буферні білки, які знаходяться в м'язах хребетних і беруть участь в розслабленні м'язів і є не лише основним аллергеном тріски, а маркером алергії на рибу. Його алергенна активінсть залежить від амінокислотних послідовностей, а не від конфігурації білка. Сенсибілізація виникає незалежно на температурну обробку та дію ферментів шлунково-кишкового тракту. Ні термічна обробка, ні ферменти травного каналу не можуть попередити сенсибілізації. Алергічні реакції можуть виникати при споживанні риби, вдиханні випарів при приготуванні чи дотику до шкіри. Існує велика перехресна реактивність між різними видами риб.

Підсумовуючи дані анамнезу та отриманих лаборторних даних, батькам були надані наступні рекомендації:

1. Повна елімінація риби з раціону і помешкання де проживає дитина.
2. Забезпечити наявність автоін'єктора з епінефрином. Батьки повторно пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.

Розглядаючи ці три клінічні випадки анафілаксії, ми намагалися вивчити особливості розвитку таких гострих алергічних реакцій. Оцінка змін рецепторів IgE під час перебігу анафілаксії потребує поглибленого вивчення сьогодні [116].

Вивчення змін поверхневих рецепторів еозинофілів проводилося після дискримінації еозинофілів у мазках крові та молекулярного маркування із необхідним антигеном. Аналізувалася кількість антитіл IgE до еозинофілів та кількість мішеней, що зв'язують казеїн, оскільки білок казеїну виступає в якості основного алергену при алергії на коров'яче молоко [30, 31]. Щоб дослідити дане явище, ми флуоресцентно помітили омалізумаб (анти-IgE антитіла) та білок казеїну за допомогою FITC і використовували їх для дослідження мазків крові людини із використанням запропонованого методу аналізу.

Мазки крові трьох дітей з АБКМ та харчовою анафілаксією в анамнезі, які відповідали на алерген на казеїн, обстежували на кількість молекул IgE та мішеней, що зв'язують казеїн, на їх еозинофілах. Кров від двох здорових дітей (ЗД) слугувала контролем.

Слід зазначити, що у дітей з анафілаксією в анамнезі спостерігали значно збільшені розміри еозинофілів.

Таким чином, для мікроскопічного візуалізації клітинних мазків ми розраховували інтегровану оптичну щільність (IOD, площа флуоресценції, інтегровану з флуоресцентним сигналом) та середню інтенсивність флуоресценції (MFI, середній флуоресцентний сигнал у межах кожної клітини) для еозинофільних гранулоцитів, виявлених шляхом їх фарбування аніліновим синім. Сигнал PI служив для перевірки ядерної морфології клітин. Флуоресцентні мікрочастинки використовували для внутрішнього контролю розмірів клітин [32].

На рисунку 4.1 показано, що у разі АБКМ на еозинофілах відбувається як зростання кількості зв’язаних молекул IgE, так і антиген-спефічних мішеней (анти-казеїн), що дозволяє припустити зростання анти-казеїн специфічних імуноглобулінах IgE на еозинофілах.

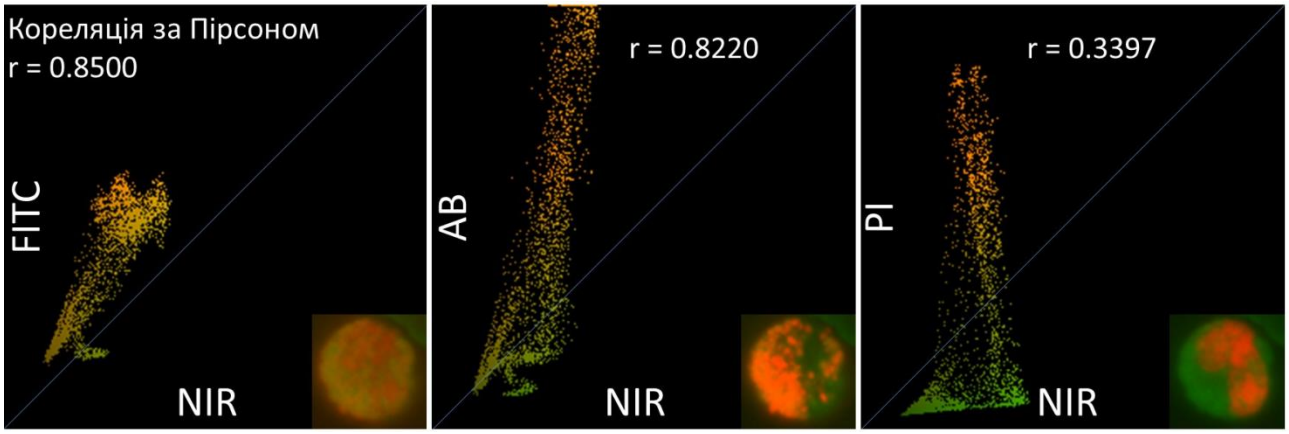


Рисунок 4.1. Локалізація метахроматичного сигналу на ближньому інфрачервоному каналі (NIR) із сигналом флуоресцеїн ізотіоціанату (FITC), анілінового синього (AB) та пропідію йодиду (PI) у комбінованій системі фарбування

Кількісне визначення зображень за допомогою програмного забезпечення NIH показало, що кількість IgE на поверхні еозинофілів була достовірно вищою у пацієнтів у порівнянні із ЗД (рис. 4.2). Зростання було отримане як для інтегрованої кількості рецепторів, так і для середнього значення флуоресценції (за алергії розмір еозинофілів зростав, що вказує на метаболічну активацію даних клітин).

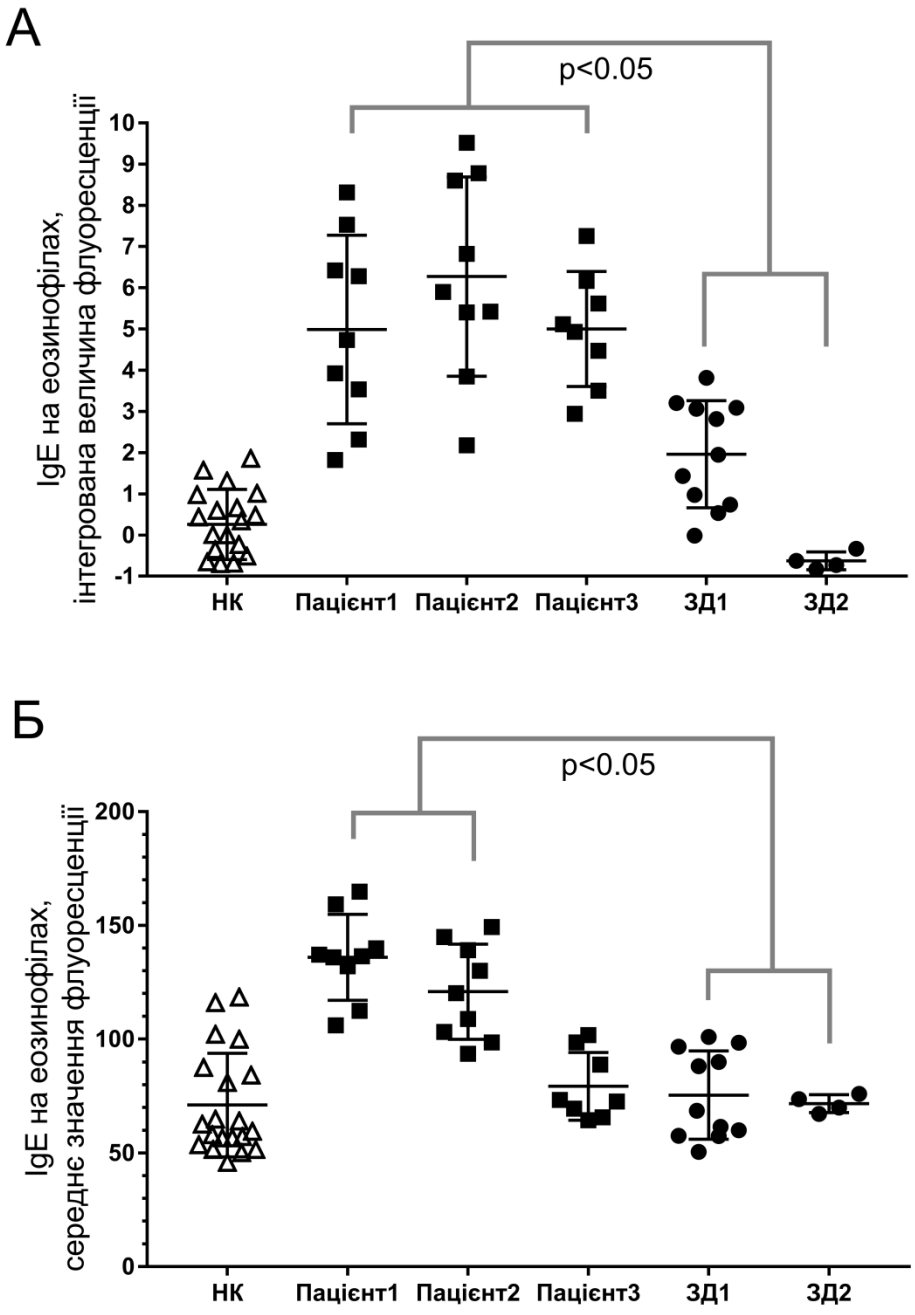


Рисунок 4.2. Застосування запропонованого способу дискримінації еозинофілів для оцінки кількості молекул IgE на поверхні еозинофілів

Оцінка кількісних показників інтегрованої оптичної щільності (IOD, А) та середньої інтенсивності флуоресценції (MFI, Б) були проведені для мазків крові 3 дітей, які страждають на АБКМ та 2 здорових однолітків. НК, негативний контроль (клітини пацієнта 1 із гранулами, специфічними для еозинофілів, але без фарбування FITC).

Також, спостерігалося зростання рівня рецепторів до казеїну – ці дані були статистично достовірні для інтегрованої величини флуоресценції у пацієнтів 1, 2 та 3, а для середньої інтенсивності флуоресценції – у пацієнта 1, у порівнянні із здоровими донорами (рис. 4.3).

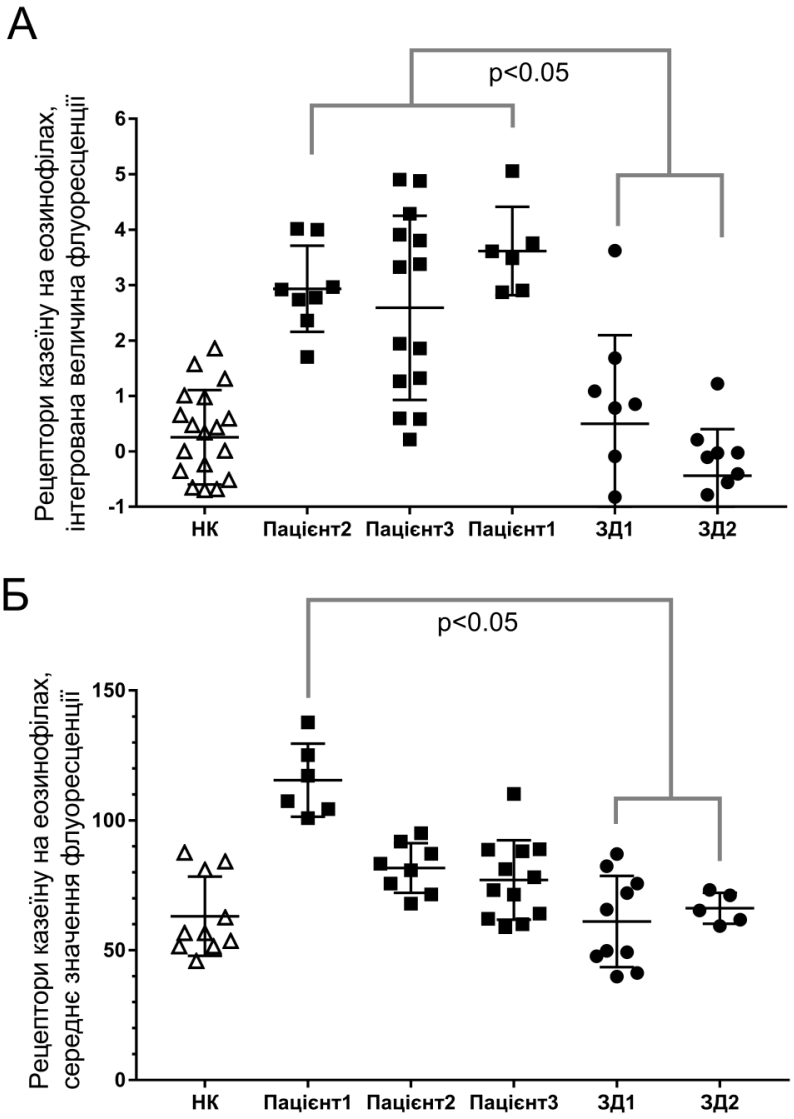


Рисунок 4.3. Застосування запропонованого способу дискримінації еозинофілів для оцінки кількості мішеней зв'язування казеїну

Таким чином, запропонований спосіб дискримінації еозинофілів крові за допомогою синьої флуоресценції після фарбування еозинофільних гранул був ефективним при багатоканальному флуоресцентному гістологічному аналізі. Маючи можливість виявити еозинофіли в мазку крові, вдалося кількісно визначити їх поверхневі рецептори у пацієнтів з АБКМ. Було виявлено, що за умов АБКМ на еозинофілах зростає кількість як рецепторів класу IgE, так і мішеней до алергену – в даному випадку казеїну. Це дозволяє припустити, що алергічні стани у досліджуваних пацієнтів супроводжувались саме зростання молекул IgE, специфічних до казеїну. Таке зростання полегшує активацію клітин (яка залежить від кількості рецепторів, як описано у вступі). Відповідно, спадання кількості антиген-специфічних молекул IgE , може слугувати корисним критерієм для оцінки ефективності терапії алергії за допомогою малих доз алергенів, зокрема СОІТ.

4.2. Опрацювання алгоритмів діагностики IgE-опосередкованої харчової алергії у дітей раннього віку

З метою вивчення діагностичного пошуку харчової гіперчутливості був проведений ***другий етап дослідження***, який передбачав відбір дітей із першого (епідеміологічного) етапу.

Перед включенням у даний етап дослідження усі респонденти отримали детальний опис дизайну дослідження, а у разі згоди підписували інформовану згоду у двох примірниках, один з яких отримали на руки, а другий залишили в дослідника.

Із 3214 респондентів на другий етап для подальшої участі і динамічного спостереження відібрано усіх 277 дітей, батьки яких вказали на наявність ХГ до молока під час заповнення анкетних даних. Одночасно запрошено 251 рандомно обраних респондентів, батьки яких вказали про наявність повного здоров’я у їхніх дітей. Таким чином, на другий етап було заплановано залучити 528 осіб раннього віку.

Із 277 дітей із вказною харчовою гіперчутливістю до молока погодилися прийняти участь в дослідженні 209 (75,45 %). 68 респондентів (24,55 %) з відмовилися від участі після детального вивчення дизайну дослідження, аргументуючи різні причини: потреба проведення аналізів крові (n=22), незручність доїзду чи велика відстань від дому до лікарні (n=18), проведення оральної провокаційної проби з молоком (n=15), фіксовані дати візитів в клініку (n=6), а деякі наводили по кілька аргумемнтів (n=7).

Детальному обстеженню підлягало 209 дітей з вказаною гіперчутливістю до молока. У ході виконання даного етапу дослідження нами був розроблений алгоритм для діагностики АБКМ у різних вікових категоріях, поданий на рисунках 4.4 – 4.6.

Шлях діагностики від ХГ до ХА мав певні клінічні труднощі, тому проводився комплексний підхід, який включав детальний збір анамнезу, нашкірне алерготестування, визначення sIgE до екстракту алергенів молока, постановку ОПП з молоком. У випадку клінічної симптоматики, отриманих позитивних результатів проведених лабораторно-інструментальних тестів (папула ≥ 3 мм та sIgE ≥ 0,35 МО/мл) та позитивної ОПП з молоком, дитині підтвержували діагноз IgE-залежна АБКМ.

У випадку наявних клінічних симптомів, негативних результатів проведених лабораторно-інструментальних тестів (папула < 3 мм та sIgE < 0,35 МО/мл), проте позитивної ОПП з молоком, дитині ставили діагноз не-IgE-залежної ХГ.

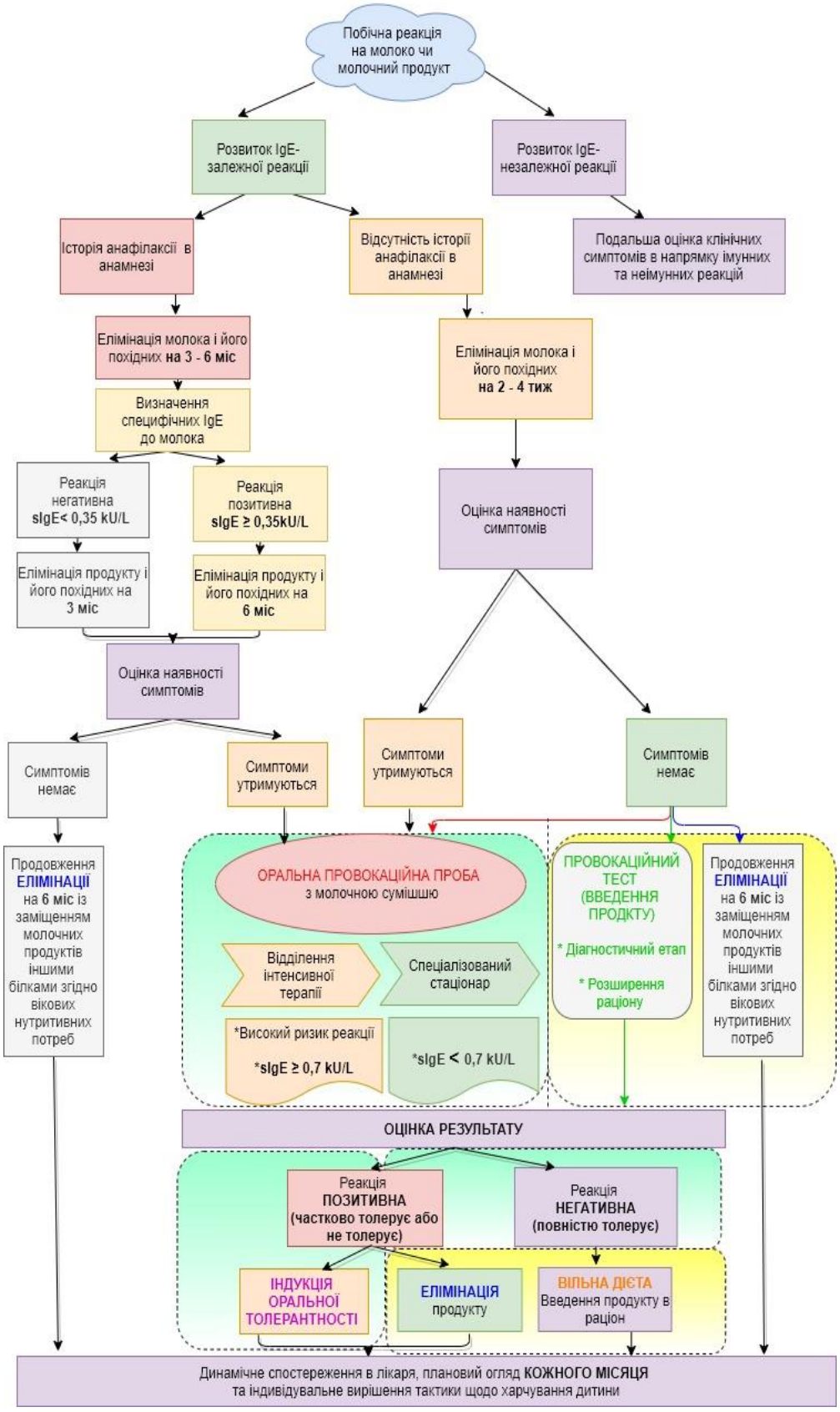


Рисунок 4.4. Алгоритм діагностики алергії до білка коров'ячого молока у дітей віком до 12 місяців

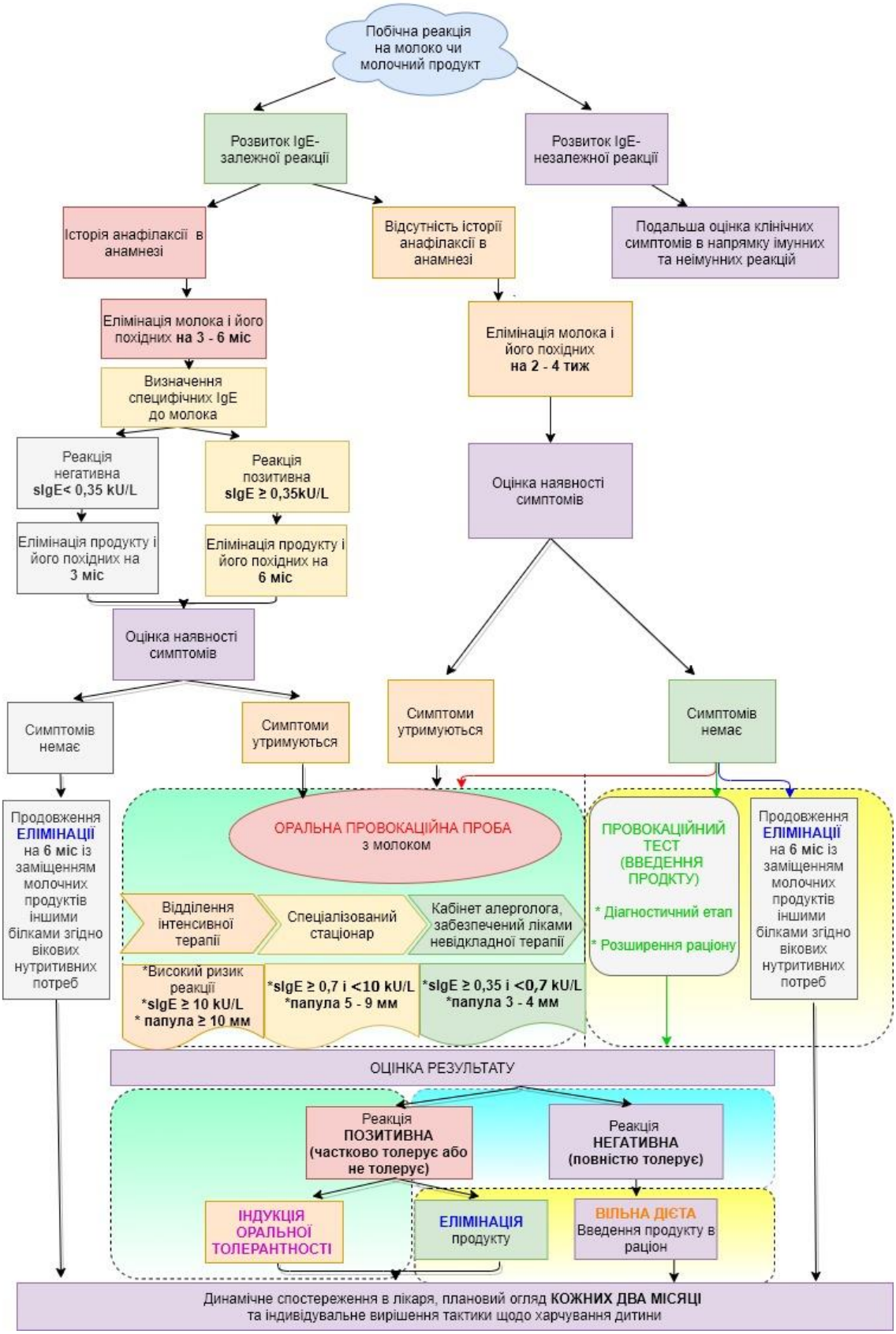


Рисунок 4.5. Алгоритм діагностики алергії до білка коров'ячого молока у дітей віком від 1-го до 3-х років

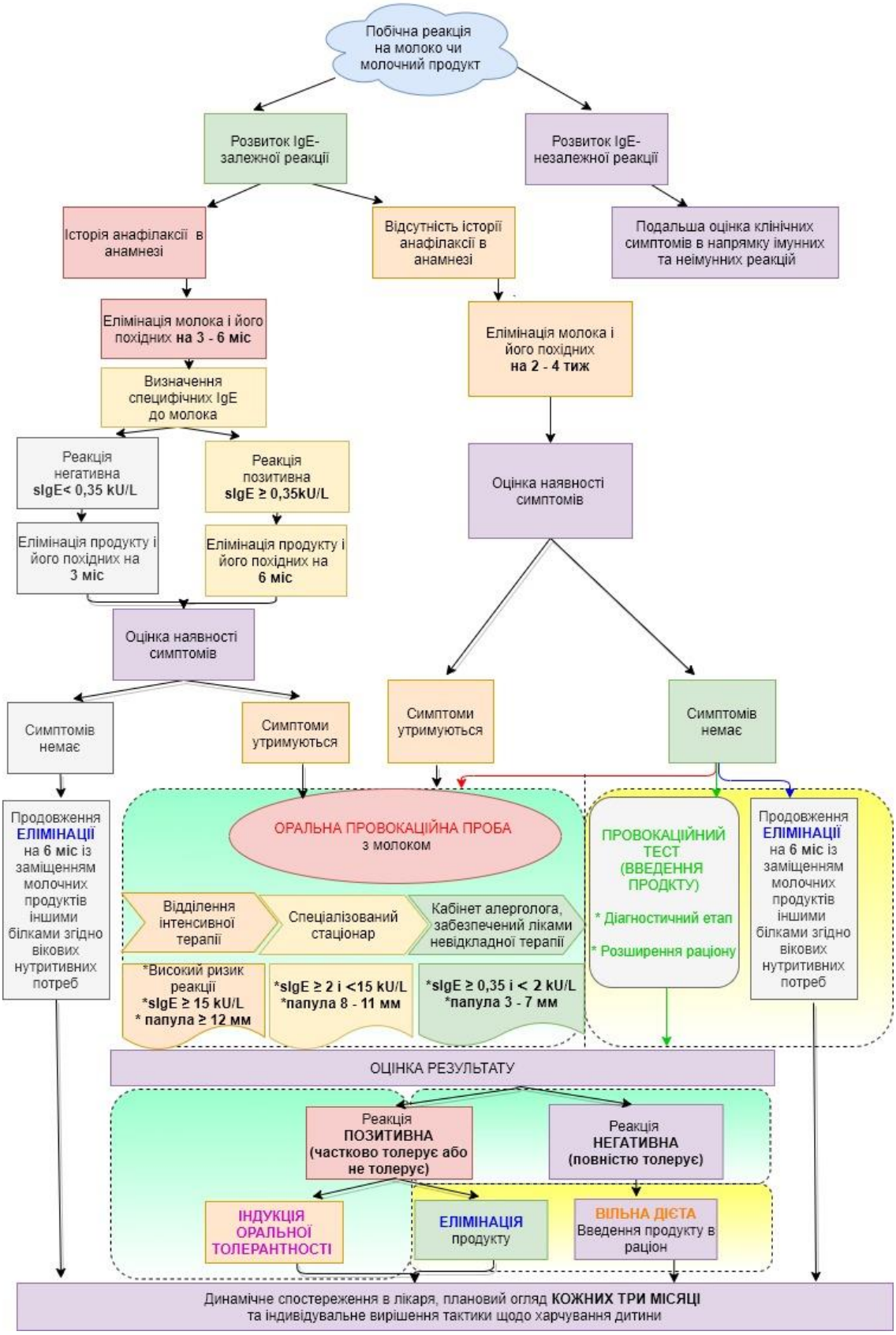


Рисунок 4.6. Алгоритм діагностики алергії до білка коров'ячого молока у дітей віком після досягнення 3-х років

У кінцевому результаті, із групи з ХГ (n=209), IgE-залежну АБКМ підтверджено у 107 дітей (51,20 %), у 70 (33,49 %) діагностовано не-IgE-залежну ХГ і в 32 (15,31 %) – гіперчутливість до молока не підтверджено.

Серед 251 респондента, які вказали інформацію про повне здоров'я, погодилися на участь в дослідженні 79 (31,47 %). В процесі збору анамнезу вибуло 12 дітей з даної групи, оскільки були виявлені дані щодо захворювань, про які батьки не вказали в анкеті. В процесі дообстеження вибуло 2 дітей, оскільки виявлена безсимптомна сенсибілізація до молока.

Різна активність батьків щодо участі в дослідженні говорить про те, що батьки здорових дітей менше зацікавлені у візитах до лікаря та проведені додаткових обстежень. Водночас, батьки дітей з проявами захворювання охоче використовують діагностичні та лікувальні можливості.

4.3. Характеристика дітей, включених у проспективне дослідження, для проведення дієтичної корекції

На третій етап дослідження залучали дітей для апробації різних схем дієтичної корекції IgE-залежної АБКМ та порівняння із здоровими однолітками. Перед включенням у даний етап дослідження батьки усіх дітей отримали детальний опис дизайну дослідження, а у разі згоди підписували інформовану згоду у двох примірниках, один з яких отримали на руки, а а другий залишили в дослідника.

В основну групу рандомізовано 65 дітей раннього віку, з них 33 увійшло у групу які отримували СОІТ, 32 – елімінаційну дієту (поділ методом випадкової вибірки). Групу порівняння склало 65 здорових дітей раннього віку, з яких 24 з обтяженим щодо алергії анамнезом і 41 без обтяженого анамнезу. У дослідження включено 130 дітей, розділенених на дві клінічні групи: у першу (основну групу) увійшло 65 пацієнтів раннього віку, які мали підтверджену алергію до білка коров'ячого молока; другу (порівняльну) групу склали 65 здорових дітей.

Четвертий етап дослідження полягав у трьохрічному катамнестичному спостереженні за дітьми. Протягом проведення дослідження вибуло 10 дітей (5 з основної групи і 5 – групи порівняння). Усі діти вибули в короткий час з моменту початку дослідження. Саме тому кінцевий аналіз узагальнення клінічних показників і лабораторних методів проводилися серед 120 дітей, які завершили дослідження повністю.

З основної групи 3 дітей відмовилися застосовувати схему СОІТ, оскільки щоденне застосування малих доз молока та поступове нарощеня його кількості викликало для них незручності. Слід зазначити, що даний метод доцільно застосовувати виключно у сім'ях з високою прихильністю до виконання лікарських рекомендацій. Водночас, безсимптомна толеранція більших кількостей білка коров'ячого молока мотивувала батьків чітко дотримуватися призначеної схеми. Найважчим є інціальний період, коли необхідно зрозуміти суть дієтичної корекції та впровадити її у раціон дитини.

2 дітей з групи ЕД вибули через недотримання рекомендацій щодо вилучення молочних продуктів із раціону.

Серед 5 дітей з групи порівняння, 3 відмовилися від подальших візитів у медичну установу. Сім'ї двох інших дітей змінили місце проживання.

Оцінка ефективності різних схем дієтичної корекції у дітей з АБКМ та порівяння із здоровими однолітками проводилася у 120 дітей.

Графік проведення візитів та діагностичних процедур поданий у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Графік проведення візитів та діагностичних процедур

Візит / Процедура	Пропозиція взяти участь у дослідженні	Скринінг	Рандомізація	6 міс ± 4 тиж від включення в дослідження	12 міс ± 4 тиж від включення в дослідження	24 міс ± 4 тиж від включення в дослідження	36 міс ± 4 тиж від включення в дослідження
Візит (V)	Vp	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Календарний період	2017	2017-2018	01-03.2018	07-09.2018	01-03.2019	01-03.2020	01-03.2021
Скарги*	+	+	+	+	+	+	+
Анамнез*	+	+	+	+	+	+	+
Заповнення анкети про дані дитини*	+	+	+	+	+	+	+
Видача інформації про дослідження	+	-	-	-	-	-	-
Погодження на участь у відборі в дослідженні та підписання інформованої згоди (Версія 1)	-	+	-	-	-	-	-
Нашкірне алерготестування	-	+*	-	-	-	-	-
Визначення специфічних IgE до молока	-	+*	-	-	-	-	-
Проведення ОПП	-	+*	-	+	+	+	+
Оцінка за шкалою SCORAD		+					+
Оцінка відповідності критеріям включення / виключення, погодження на подальшу участь у дослідженні та підписання інформованої згоди (Версія 2)	-	-	+	-	-	-	-
Визначення загального Ig E	-	-	+	-	-	-	-
Визначення концентрації IL-13 та IL-4 в сироватці крові	-	-	+	-	+*	-	+*
Молекулярні дослідження (визначення мажорних, мінорних і перехресно-реактивних компонентів молока – Bos d 8, Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3)	-	-	+	-	-	-	-
Генетичні дослідження (інтерлейкін-13 R130Q та інтерлейкін-4 T589C)*	-	-	+*	-	-	-	-
Біохімічні (визначення кальцію в сироватці крові)*	-	-	+*	-	-	-	+*
Оцінка якості життя при харчовій алергії			+	+	+	+	+

+ – процедура проводилася; - – процедура не проводилася; * - процедура одночасно проводилася у групі порівняння.

Серед досліджуваних основної групи було 60 % хлопців у I групі та 46.7 % у II групі (p=0.3). Середній вік на старті лікування становив 14.6 ±3.86 міс у I групі та 14.5 ± 3.18 міс у II групі (p=0.88). Детальний опис досліджуваних груп подано у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Опис досліджуваних основної групи на старті дослідження

Характеристика	Група СОІТ (n=33)	Група ЕД (n=32)	Порівняння між групами, p
Вік, міс	14.6 ±3.86	14.5 ± 3.18	0.88
Тривалість захворювання, міс	6 [5 – 7.75]	9 [7-11]	0.005
Шкірні симптоми	19 (63.3 %)	17 (56.7 %)	0,60
Шлунково-кишкові симптоми	12 (40.0 %)	13 (43.3 %)	0.79
Респіраторні симптоми	3 (10.0 %)	5 (16.7 %)	0.45
Комбіновані симптоми	4 (13.3 %)	4 (13.3 %)	1
Кількість спожитого молока, мл	85.5 [55.8-114]	87.5 [59.6-105]	0.7
Кількість спожитого білка, г	1.11 [0.73-1.49]	1.14 [0.78-1.37]	0.67
Шкірний тест, мм^2	6.17±1.75	5.77±1.53	0.35
Специфічний IgE до молока, kUa	3.24 [2.42-5.68]	3.44 [2.20-5.14]	0.76

Поширеність симптомів в групах подана в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Поширеність симптомів в групах

Симптоми	Група СОІТ (n=33)	%	95 % довірчий інтервал	Група ЕД (n=32)	%	95 % довірчий інтервал	P
Шкірні	19	63,3	46,08-80,58	17	56,7	38,93-74,40	0,6
Шлунково-кишкові	12	40,0	22,47-57,53	13	43,33	25,60-61,07	0,79
Респіраторні	3	10,0	0-20,73	5	16,7	3,3-30,0	0,45
Комбіновані	4	13,3	1,17-25,50	4	13,3	1,17-25,5	1

ХА може проявлятися різними симптомами. На першому місці домінували в обох групах шкірні симптоми (63,3 та 56,7 % відповідно), на другому – зміни з боку травного каналу (40,0 та 43,33 %), на третьому – респіраторні (10,0 та 16,7 %). Комбіновані симптоми зустрічалися в 13,3 % дітей в обох групах.

Серед шкірних симптомів були кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, атопічний дерматит. Шлунково-кишкові скарги проявлялися болями в животі, нудотою, блюванням, діареєю. Респіраторні симптоми – прояви бронхіальної обструкції (сухий кашель, свистяче дихання, ядуха) та алергічного риніту (слизові виділення з носа, чхання).

Серед досліджуваних групи порівняння було 56,10 % хлопців у групі з обтяженим щодо алергії анамнезом (ОАА) та 50,00 % хлопців у групі без обтяженого щодо алергії анамнезу (БОАА) (p= 0,63). Середній вік на старті дослідження у групах становив: 15,63 ± 3,92 міс та 17,42 ± 5,37 міс відповідно (p = 0,16).

У таблиці 4.5 подпно опис досліджуваних групи порівняння на старті дослідження (n=65).

Таблиця 4.5

Опис досліджуваних групи порівняння на старті дослідження (n=65)

Характеристика	З обтяженим щодо алергії анамнезом (n=24)	Без обтяженого щодо алергії анамнезу (n=41)	Порівняння між групами, p
Вік , міс	15,63 ± 3,92	17,42 ± 5,37	0,16
Хлопчики	23 (56,10)	12 (50,00)	0,63
Дівчатка	18 (43,90)	12 (50,00)	0,63

У табл. 4.6 подано структуру ХА у дітей раннього віку.

Таблиця 4.6

Структура харчової алергії у дітей раннього віку

Зона	СОІТ		Елімінація		Загальна кількість респондентів	
Розподіл, абс	33		32		65	
Продукт	абс	%	абс	%	абс	%
Молоко	33	100	32	100	65	100
Яйце	8	24,24	5	15,63	13	20,00
Пшениця	10	30,30	4	12,50	14	21,54
Цитруси	6	18,18	4	12,50	10	15,38
Какао	6	18,18	3	9,38	9	13,85
Риба	5	15,15	8	25	13	20,00
Горіхи	9	27,27	1	3,13	10	15,38
Полуниця	5	15,15	4	12,50	9	13,85
Мед	5	15,15	1	3,13	6	9,23
Соя	1	3,03	0	0	1	1,54

Коров'яче молоко є основним в структурі харчової сенсибілізації у дітей раннього віку. Важливе значення відіграє пшениця, куряче яйце, горіхи, риба.

Проаналізовано моно- і полівалентний характер сенсибілізації до харчових алергенів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Частота моно- і полівалентної сенсибілізації до харчових алергенів

Група	Харчова алергія										Всього респондентів у групі		Сумарна кількість компонентів
	До одного компоненту		До двох компонентів		До трьох компонентів		До чотирьох компонентів		Компонент неідентифікований				
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
СОІТ	11	33,33	2	6,06	7	21,21	13	39,39	0	0	33	100	62
Елімінація	22	68,75	0	0	0	0	10	31,25	0	0	32	100	88
Загальна кількість	33	22,00	2	1,33	7	46,67	23	15,33	0	0	65	100	150

У групі порівняння був обтяжений щодо алергії анамнез. У табл. 4.8 подано його характеристику.

Вивчення сімейного анамнезу у дітей з групи порівняння показало, що основним був поліноз та бронхіальна астма (БА).

Таблиця 4.8

Характеристика сімейного анамнезу у дітей групи порівняння

Група	Всього респондентів групі		БА + Поліноз		БА + Кропив'янка		Поліноз + Кропив'янка		Всі	
	абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
БА	12	50,00	6	25,00	5	20,83	0	0	2	8,33
Поліноз	19	71,17								
Кропив'янка	8	33,33								
Загальна кількість	24	100								

Висновки

1. 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.

2. Основними клінічними проявами харчової гіперчутливості були шкірні симптоми, на другому місці зміни з боку травного каналу, на третьому – респіраторні.

3. Алергія до білків коров’ячого молока є ключовою проблемою в структурі харчової алергії у дітей раннього віку.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях:

1. 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, A 61 B 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).

2. 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, A 61 B 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).

3. Мацюра О.І., Беш Л.В. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока тв. Вибору тактики лікування у дітей віком понад 3 роки.

Пат. на корисну модель №145871 Україна, МПК G 01 N 33 / 53, A 61 B 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).

4. 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 і участь з доповіддю).

5. 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. Volume 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).

6. 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 та діагностичний пошук, участь у лікуванні пацієнтів, опис і підготовка статті до друку).

7. 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 та діагностичний пошук, участь у лікуванні пацієнта, опис і підготовка статті до друку).

8. 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 та 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

10. 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

11. 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 попередження анафілаксії в майбутньому, підготовлено статтю до друку).

12. 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, підготовлено статтю до друку).

РОЗДІЛ 5
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У ДІТЕЙ

На сьогодні існують дані про кілька сотень генетичних маркерів, асоційованих із схильністю до алергічних захворювань чи їх окремих фенотипових проявів.

Відбір генів, потенційно значущих у розвитку захворювання, має проводитися з урахуванням локалізації можливих поліморфізмів і включає вивчення екзону – кодуючої ділянки гену (несинонімічна заміна некдотиду та зміни первинної структури кодуючого продукту), 5' (промоторна регуляторна ділянка, розташована перед відкритою рамкою зчитування гену) та 3' (нетранслююча ділянка). Власне 5' і 3' є важливими для первинного зв'язування матричної рибонуклеїнової кослоти (РНК) з рибосомою і мають безпосередній вплив на ефективність трансляції.

Нещодавно у ряді проведених досліджень було виявлено, що поліморфізми в генах *IL-4* та *IL-13* часто пов'язані з підвищеним ризиком розвитку алергічних захворювань, зокрема атопічного дерматиту, алергічного риніту і бронхіальної астми [12, 288]. Водночас залишається до кінця нез'ясованим вплив поліморфізмів даних генів на формування АБКМ у дітей.

Саме тому для вивчення генетичних особливостей формування АБКМ у дітей було обрано вивчення поліморфізмів генів *IL-4* T589C та *IL-13* R130Q, які розташовані на хромосомі 5q31-33 і дають змогу більш широко вивчити зв'язок певних мутацій з розвитком АБКМ. Обрані поліморфізми входять у загальновідому базу "The coding DNA sequence" і вивченням їх кодуючих послідовностей цікавляться науковці у всьому світі.

Генетично детерміновану схильність до АБКМ встановлювали на підставі аналізу поліморфізму генів *IL-4* T589C (rs2243250 = C-590T, промоутер, T>C) та *IL-13* R130Q (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln).

Загалом на сьогодні ідентифіковано понад 50 алельних варіантів поліморфізму гену IL-4, проте згідно літературних даних найбільш клінічно значимим генетичним поліморфізмом є власне *IL-4* T589C (rs2243250 = C-590T). Однонуклеотидний поліморфізм *IL-4* rs2243250, що знаходиться в екзоні 1, може змінювати нуклеотидну послідовність Т (тимін) на С (цитозин).

Ще більш активно вивчають поліморфізм гену IL-13. Зокрема, часто предметом досліджень у дітей з алергією є один із однонуклеотидних поліморфізмів *IL-13* R130Q (rs20541 Q-130R), що знаходиться в екзоні 4, де при кодоні 130 може відбуватися заміна Gln (глутаміну) на Arg (аргінін).

Таким чином, для проведення порівняльного аналізу частоти розподілу генотипів і алелів поліморфного локусу R130Q гену *IL-13,* поліморфного локусу T589C гена *IL-4* було залучено 120 дітей, з них 60 із основної групи з підтвердженою АБКМ та 60 здорових дітей групи порівняння. У процесі виконання роботи було проведено вивчення особливостей генотипів і алелів поліморфних локусів R130Q гену *IL-13* у 104 дітей, а T589C гену *IL-4* у 102 дітей. Секвенування ДНК у локусі R130Q гену *IL-13* не вдалося виконати за технічними причинами у 16 (13,33 %) дітей, а локусу T589C гену *IL-4* у 18 (15 %) обстежених відповідно. Отримані результати та підрахунок відношення шансів (ВШ) щодо розвитку захворювання представлено у таблиці 5.1.

Проведене дослідження показало, що у дітей з АБКМ зареєстровано достовірно вищу частоту генотипів GA та AA поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* (43,5 % проти 22,4 % в групі порівняння; $p < 0,05$) і (8,7 % проти 0 % в групі порівняння; $p < 0,05$) відповідно у порівнянні із здоровими дітьми. Наявна достовірно вища частота генотипу GG поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* у здорових дітей групи порівняння в порівнянні із даними дітей основної групи з АБКМ (77,6 % проти 47,8 %; $p < 0,01$), що говорить про протективну дію генотипу GG відносно ризику розвитку у дітей раннього віку АБКМ.

Таблиця 5.1

Розподіл частот генотипів і алелів поліморфних локусів R130Q, T589C генів *IL-13* та *IL-4*

Виявлення генотипів і алелів в групах	АБКМ No. (%)	Група порівняння No. (%)	X^2	P	ВШ з 95 % ДІ
IL-13 R130Q генотипи	n=46	n=58			
GG	22 (47,8 %)	45 (77,6 %)	9,91**	<0,01	0,26 (0,11 – 0,62)
GA	20 (43,5 %)	13 (22,4 %)	5,25*	<0,05	2,66 (1,14 – 6,22)
AA	4 (8,7 %)	0 (0 %)	5,25*	<0,05	0.000 (0.000-n/a)
Алелі	n = 92	n = 116			
G	64 (69,6 %)	103(88,8 %)	11,99**	<0,01	0,29 (0,14 – 0,6)
A	28 (30,4 %)	13 (11,2 %)	11,99**	<0,01	3,47 (1,67 – 7,18)
IL-4 T589C генотипи	n=51	n=51			
CC	47 (92,2 %)	30 (58,8 %)	15,31**	<0,01	8,23 (2,57 – 26,32)
CT	4 (7,8 %)	13 (25,5 %)	5,72 *	<0,05	0,25 (0,07 – 0,83)
TT	0 (0 %)	8 (15,7 %)	8,68**	<0,01	0.000 (0.000-n/a)
Алелі	n=102	n=102			
C	98 (96,1 %)	73 (71,6 %)	22,59**	<0,01	9,73 (3,28 – 28,9)
T	4 (3,9 %)	29 (28,4 %)	22,59**	<0,01	0,1 (0,03 – 0,31)

Примітка: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

На рисунку 5.1 показано розподіл частот генотипів і алелів поліморфного локусу R130Q гену *IL-13*.

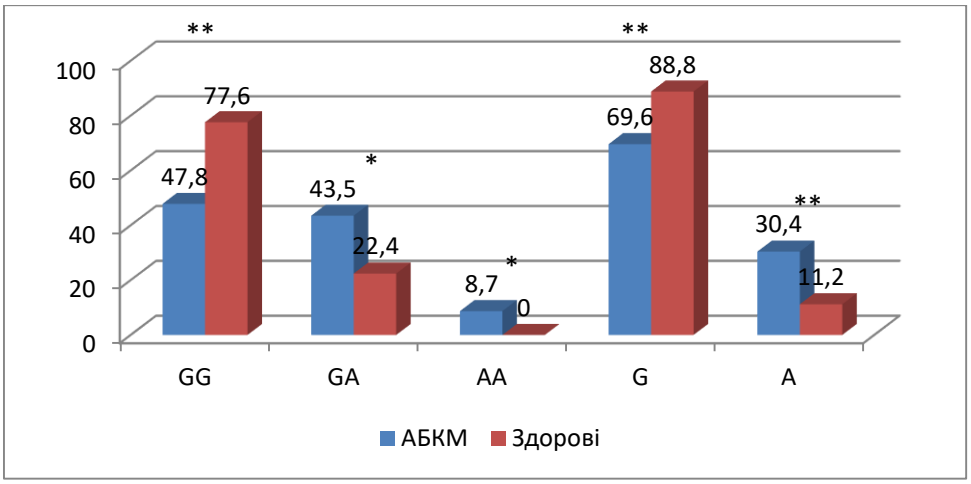


Рисунок 5.1. Розподіл частот генотипів і алелів поліморфного локусу R130Q гену *IL-13*

Примітка: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму R130Q гену *IL-13* в обстежених групах дітей показав, що алель G достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався у здорових дітей групи порівняння (88,8 %) по відношенню до дітей основної групи з АБКМ (69,6 %). І навпаки, алель А достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався в основній групі дітей з АБКМ (30,4 %) по відношенню до здорових дітей групи порівняння (11,2 %). Таким чином, алель А більше, ніж в 3 рази частіше зустрічався в групі дітей з АБКМ (ВШ з 95 % ДІ 3,47 (1,67-7,18); $p < 0,01$).

На рисунку 5.2 показано розподіл частот генотипів і алелів поліморфного локусу Т589С гену *IL-4*.

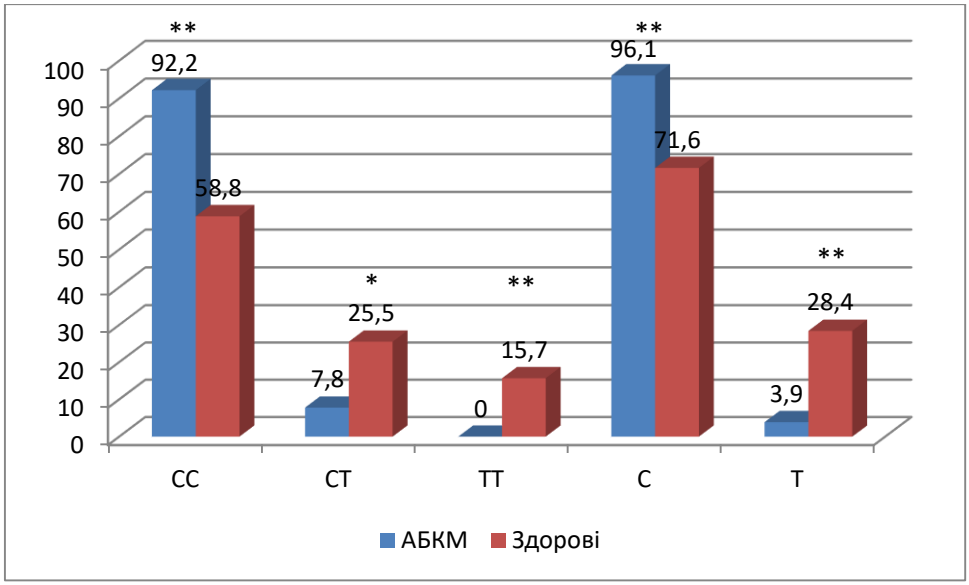


Рисунок 5.2. Розподіл частот генотипів і алелів поліморфного локусу Т589С гену *IL-4*

Примітка: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

Аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів СС, СТ, а також ТТ однонуклеотидного поліморфізму Т589С гену *IL-4* показав достовірно вищу частоту генотипу СС поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* у дітей основної групи з АБКМ (92,2 % проти 58,8 % в групі порівняння; $p < 0,01$) в порівнянні з даними здорових дітей.

Достовірно вищу частоту генотипів СТ і ТТ поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* зафіксовано у здорових дітей (25,5 % проти 7,8 % в групі дітей з АБКМ; $p < 0,05$) і (15,7 % проти 0 % в групі дітей з АБКМ; $p < 0,01$) у

порівнянні з даними дітей групи АБКМ. Наведені результати, вказують на протекторні властивості генотипів СС та СТ поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* по відношенню до ризику формування у дітей АБКМ. Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму Т589С гену *IL-4* в обстежених групах дітей показав, що алель Т достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався у здорових дітей групи порівняння (28,4 %) по відношенню до дітей основної групи з АБКМ (3,9 %). І навпаки, алель С достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався в основній групі дітей з АБКМ (96,1 %) по відношенню до здорових дітей групи порівняння (71,6 %).

Висновки

1. Наявність у дитини генотипу GA поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* збільшує ризик формування у дитини алергії до білків коров'ячого молока ($p < 0,05$). Достовірно вища частота генотипу GG поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* зустрічалася у здорових дітей в порівнянні із даними дітей з алергією до білків коров'ячого молока ($p < 0,01$), що дозоляє припустити протективну дію генотипу GG відносно ризику розвитку алергії до білків коров'ячого молока у дітей раннього віку.

2. Алель G достовірно частіше зустрічався у здорових дітей ($p < 0,01$), а алель А – у групі дітей з алергією до білків коров'ячого молока ($p < 0,01$).

3. Наявність у дитини генотипу СС поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* збільшує ризик виникнення у дитини АБКМ ($p < 0,01$). Достовірно вища частота генотипів СТ ($p < 0,05$) і ТТ ($p < 0,01$) поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* спостерігалася у здорових дітей. Наведені результати, дозволяють говорити про протекторну роль генотипів СС та СТ поліморфного локусу Т589С гена *IL-4* по відношенню до ризику формування у дітей АБКМ.

4. Алель С частіше зустрічався в групі дітей з АБКМ ($p < 0,01$). Алель Т достовірно частіше зустрічався у здорових дітей групи порівняння ($p < 0,01$).

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях:

1. 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 при алергії до білків коров'ячого молока, підготовлено статтю до друку).

2. 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 і участь з доповіддю).

3. 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 і участь з доповіддю).

4. Беш Л.В., **Мацюра О.І.**, Микитчин О.М. Особливості підбору дієти для дітей, хворих на атопічний дерматит. *Матеріали ІІІ 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 і участь з доповіддю).

5. 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 та статистична обробка даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

6. 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 і участь з доповіддю).

РОЗДІЛ 6
ВИВЧЕННЯ КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ ФОРМУВАННЯ ОРАЛЬНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ У ДІТЕЙ З АЛЕРГІЄЮ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

Формування оральної толерантності є феноменом, який потребує глибокого вивчення. На сьогоднішній день існує багато дискусій щодо можливостей досягнення клінічної толерантності, зокрема окремих її форм – природної та індукованої. З метою вивчення особливості толерантності при різних методах терапії, зокрема елімінації (ЕД) та специфічної оральної індукції толерантності (СОІТ), ми спостерігали за пацієнтами впродовж трьохрічного періоду та проводили рубіжні обстеження.

6.1. Оцінка толерантності білків коров'ячого молока у дітей з алергією до білків коров'ячого молока при різних терапевтичних підходах

На старті дослідження усім пацієнтам було проведене комплексне лабораторне дослідження, а ОПП проводилися на кожному візиті. Окрім цього, у дітей з АБКМ додатково проводилося вивчення молекулярного профілю.

Характеристика показників на старті дослідження у дітей з АБКМ подана у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Характеристика показників на старті дослідження у дітей з алергією до білків коров'ячого молока

Показник	Групи		P
	СОІТ	ЕД	
Кількість спожитого білка під час оральної провокаційної проби, г	1,11 [0,73; 1,49]	1,14 [0,78; 1,37]	0,67
Нашкірний тест до молока, папула в мм	5,75 [4,78; 6,68]	5,50 [4,70; 6,50]	0,5538
sIgE до молока, МО/мл	3,22 [2,36; 5,68]	3,45 [2,20; 5,14]	0,8650
Загальний IgE, МО/мл	80,00 [41,00; 203,75]	44,50 [18,93; 138,00]	0,1008

Продовження табл. 6.1

Показник	Групи		P
	СОІТ	ЕД	
sIgE до Bos d 8, kUa/L	1,90 [0,78; 2,95]	1,55 [0,52; 2,10]	0,2034
sIgE до Bos d 5, kUa/L	0,85 [0,13; 2,13]	1,60 [0,09; 2,78]	0,4768
sIgE до Bos d 4, kUa/L	2,10 [1,23; 2,30]	2,00 [0,28; 2,10]	0,1015
sIgE до Bos d 6, kUa/L	0,75 [0,09; 2,08]	0,40 [0,00; 1,18]	0,1629
sIgE до Fel d 2, kUa/L	0,39 [0,00; 1,95]	0,00 [0,00; 0,86]	0,0767
sIgE до Can f 3, kUa/L	0,46 [0,00; 1,88]	0,31 [0,00; 1,68]	0,6140

Примітка: значення p за результатами обрахунку критерію Манна-Уітні.

Дані таблиці 6.1 демонструють, що пацієнти обох груп в середньому толерували 1 г білка коров'ячого молока на старті дослідження (p = 0,67).

Оцінка толеранції дитиною білків коров'ячого молока (г) проводилася на кожному візиті. Профіль толеранції пацієнтів поділявся на три групи: не толерує (0 – 0,99 г), частково толерує (1 – 3,99 г), повністю толерує (понад 4 г). Оцінка результатів формування толерантності в досліджуваних групах подана у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Оцінка результатів формування толерантності в досліджуваних групах

Група	СОІТ			ЕД		
	На початку дослідження	В динаміці через 12 міс	В динаміці через 36 міс	На початку дослідження *(p = 1)**	В динаміці через 12 міс *(p <0.001)**	В динаміці через 36 міс *(p < 0.001)**
Не толерує	13 (43,3 %)	0	0	13 (43,3 %)	1 (3,3 %)	0
Частково толерує	17 (56,7 %)	10 (33,3 %)	1 (3,3 %)	17 (56,7 %)	29 (96,7 %)	25 (83,3 %)
Повністю толерує	0	20 (66,7 %)	29 (96,7 %)	0	0	5 (16,7 %)

Примітка: * - значення p при порівнянні із відповідним рівнем толеранції групи СОІТ

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 СОІТ вдалося досягнути повної толерантності через 12 міс у 66,7 % (20) дітей, та у 96,7 % (29) через 36 міс. Лише в одного пацієнта на момент завершення дослідження спостерігалася 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 пацієнтів ЕД через 12 міс не вдалося досягнути повної толерантності у жодного пацієнта, часткова толеранція розвинулася у 96,7 % (29) дітей та в 3,33 % (1) не було толеранції молока. Через 36 міс у 83,3 % (25) спостерігалася часткова толеранція, у 16,7 % (5) – повна.

Таким чином, процес формування толерантності до молока відбувався значно швидше і в більшої кількості досліджуваних у групі СОІТ та прослідковувалася достовірна різниця в динаміці через 12 міс та 36 міс з моменту призначення терапії.

Середня кумулятивна кількість у групах в динаміці показана у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Середня кумулятивна кількість у групах в динаміці

Група	СОІТ			ЕД		
	На початку дослідження	В динаміці через 12 міс	В динаміці через 36 міс	На початку дослідження	В динаміці через 12 міс	В динаміці через 36 міс
Не Толерує	0,51 [0,38; 0,75]	0	0	0,68 [0,60; 0,86]	0,91 [0,91; 0,91]	0
Частково толерує	1,43 [1,25; 1,53]	2,92 [2,26; 3,54]	3,70 [3,70; 3,70]	1,26 [1,16; 2,25]	1,69 [1,25; 2,08] *	2,54 [2,08; 2,80]
Повністю толерує	0	4,44 [4,20; 5,26]	6,01 [6,01; 6,01]	0	0	6,01 [6,01; 6,01]
Всі пацієнти	1,11 [0,54; 0,73]	4,18 [1,21; 3,62]	6,01 [0,50; 6,01]	1,14 [0,67; 0,78]	1,69 [0,84; 1,24] *	2,66 [1,42; 2,18] *

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні значення відповідного ступеня толеранції із групи СОІТ за результатами обрахунку критерія Манна-Уітні.

Дані таблиці 6.3 показуюють, що у пацієнтів, які отримували СОІТ, уже через 12 міс з моменту призначення терапії була достовірна різниця в групі часткової толеранції білка і становила 2,92 г, порівняно з групою елімінаційної дієти, де показник становив 1,69. Слід зазначити, що середня кумулятивна кількість білка у групі СОІТ зросла на 1,82 г, порівняно із стартовим показником на початку дослідження та на 0,55 в групі ЕД.

У 36 дітей із шкірними симптомами ХА проводилася динамічна оцінка за шкалою SCORAD, з них 18 із групи СОІТ (16 мали ізольовані шкірні симптоми, 2 – комбіновані) та 18 з групи ЕД (в 15 спостерігалися ізольовані шкірні симптоми, у 3 – комбіновані). Оцінка за шкалою SCORAD показала середній ступінь активності захворювання у досліджуваних групах на старті лікування та суттєво кращу динаміку у пацієнтів групи СОІТ (p=0,0055). У 88,89 % (n=16) впродовж спостереження процес перейшов у легку форму або регресував повністю.

В процесі дослідження проведена оцінка молекулярного профілю сенсибілізаціїі пацієнтів до білків коров'ячого молока з виявленням sIgE до мажорних компонентів молока (Bos d 8, Bos d 5 та Bos d 4), до мінорного компоненту (Bos d 6) та до компонентів, які перехресно-реагують з сироватковим альбуміном (Fel d 2 та Can f 3). Слід зазначити, що найвищі показники sIgE зафіксовані власне до мажорних молекул молока : 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 відповідно, kUa/L) та sIgE до Bos d 5 (0,85 та 1,60 відповідно, kUa/L).

У табл. 6.4 подано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена, які показують ступінь зв'язку між досліджуваними ознаками.

У таблиці виділені коефіцієнти кореляції Спірмена, які показують статистично значимий кореляційний зв'язок між двома відповідними ознаками. Зокрема, чим більший розмір папули, тим більший її зв'язок був з досліджуваним додатнім показником. Зокрема, діаметр папули мав статистично значимий кореляційний зв'язок із sIgE до молока (r=0,51) та sIgE до Bos d 8 (r=0,44).

sIgE до Bos d 8 мав статистично значимий кореляційний зв'язок із діаметром папули (r=0,44), а також із sIgE до Can f 3 (r=0,39) та sIgE до Bos d 4 (r=0,28).

sIgE до Bos d 6 статистично значимий кореляційний зв'язок із sIgE до Fel d 2 (r=0,64) та sIgE до Can f3 (r=0,44). Отримані дані підтверджують, що бичачий сироватковий альбумін свідчить про перехресну реактивність з тваринами, зокрема котом та собакою.

Таблиця 6.4

Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена

Показник	Діаметр папули	sIgE до молока	Загальний IgE	Bos d 8	Bos d 5	Bos d 4	Bos d 6	Fel d 2	Can f 3
Діаметр папули	1,00	**0,51**	0,19	**0,44**	-0,05	0,08	-0,06	0,02	0,05
IgE Молоко	**0,51**	1,00	0,08	0,25	-0,01	-0,15	0,01	-0,09	-0,16
Загальний IgE	0,19	0,08	1,00	-0,03	0,08	-0,02	0,09	-0,06	-0,09
sIgE до Bos d 8	**0,44**	0,25	-0,03	1,00	-0,02	**0,28**	-0,09	-0,06	**0,39**
sIgE до Bos d 5	-0,05	-0,01	0,08	-0,02	1,00	-0,02	0,09	0,16	-0,15
sIgE до Bos d 4	0,08	-0,15	-0,02	**0,28**	-0,02	1,00	-0,05	0,07	**0,40**
sIgE до Bos d 6	-0,06	0,01	0,09	-0,09	0,09	-0,05	1,00	**0,64**	**0,44**
sIgE до Fel d 2	0,02	-0,09	-0,06	-0,06	0,16	0,07	**0,64**	1,00	**0,34**
sIgE до Can f 3	0,05	-0,16	-0,09	**0,39**	-0,15	**0,40**	**0,44**	**0,34**	1,00

Окреме зацікавлення викликає група дітей, які досягнули повної толерантності, адже це є основним критерієм успішного лікування АБКМ (табл. 6.5).

Нами було оцінено процес формування толерантності, залежно від зареєстрованих клінічно значущих показників на старті дослідження: діаметр папули понад 5 мм, загальний IgE ≥ 60 МО/мл та молекулярний профіль компонентів до молока (sIgE до Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3) у концентрації ≥ 0.35 kUa/L (табл. 6.5 – 6.6) та кумулятивної кількості молока на старті дослідження та динаміці через 12 та 36 місяців.

Дані таблиці 6.5 дозволяють стверджувати, що у дітей із групи COIT, яким вдалося досягнути повної толерантності через 12 міс з початку лікування, клінічно значимими були показники: sIgE до Bos d 4 (90 %), sIgE до Bos d 8 (80 %), sIgE до Bos d 5 (70 %), sIgE до Bos d 6 (65 %), sIgE до Fel d 2 (60 %), sIgE до Can f 3 (55 %), діаметр папули (55 %). Через 36 міс з початку лікування

клінічно значимими у даній групі були показники: sIgE до Bos d 4 (86,2 %), sIgE до Bos d 8 (86,2 %), sIgE до Bos d 5 (65,5 %), sIgE до Fel d 2 (51,7 %), sIgE до Can f 3 (55,2 %), діаметр папули (65,5 %).

Таблиця 6.5

Характеристика пацієнтів, які досягнули повної толеранці білка коров'ячого молока (частка та 95 % ДІ) у групі специфічної оральної індукції толерантності

Група повної толерантії	COIT	
Показник	В динаміці через 12 міс (n=20)	В динаміці через 36 міс (n=29)
Діаметр папули ≥ 5 мм	55,0 % (33,2-76,8)	65,5 % (48,2-82,8)
Загальний IgE ≥ 60 МО/мл	60,0 % (38,5-81,5)	62,1 % (44,4-79,7)
sIgE до Bos d 8 ≥ 0.35 kUa/L	80,0 % (62,5-97,5)	86,2 % (73,7-98,8)
sIgE до Bos d 5 ≥ 0.35 kUa/L	70,0 % (49,9-90,1)	65,5 % (48,2-82,8)
sIgE до Bos d 4 ≥ 0.35 kUa/L	90,0 % (76,8-100)	86,2 % (73,7-98,8)
sIgE до Bos d 6 ≥ 0.35 kUa/L	65,0 % (44,1-85,9)	55,2 % (37,1-73,3)
sIgE до Fel d 2 ≥ 0.35 kUa/L	60,0 % (38,5-81,5)	51,7 % (33,5-69,9)
sIgE до Can f 3 ≥ 0.35 kUa/L	55,0 % (33,2-76,8)	55,2 % (37,1-73,3)

Характеристика пацієнтів, які досягнули повної толерантії білка коров'ячого молока у групі ЕД подана у табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Характеристика пацієнтів, які досягнули повної толеранці білка коров'ячого молока (частка та 95 % ДІ) у групі елімінаційної дієти

Група повної толерантії	ЕД
Показник	В динаміці через 36 міс
Діаметр папули ≥ 5 мм	0,0 % (0,0-5,2)*
Загальний IgE ≥ 60 МО/мл	14,3 % (1,6-36,6)*
sIgE до Bos d 8 ≥ 0.35 kUa/L	13,0 % (2,7-29,5)*
sIgE до Bos d 5 ≥ 0.35 kUa/L	13,6 % (2,8-30,7)*
sIgE до Bos d 4 ≥ 0.35 kUa/L	4,5 % (0-16,9)*
sIgE до Bos d 6 ≥ 0.35 kUa/L	20,0 % (4,4-43,2)*
sIgE до Fel d 2 ≥ 0.35 kUa/L	10,0 % (0,01-34,9)*
sIgE до Can f 3 ≥ 0.35 kUa/L	13,3 % (1,5-34,4)*

* - $p < 0.05$ при порівнянні між групами за результатами обрахунку точного критерію Фішера.

Жоден пацієнт з групи ЕД не досягнув повної толерантності через 24 міс спостереження і лише 5 почали повністю толерувати молочні продукти через 36 міс.

Таким чином встановлено, що оцінка молекулярного профілю є важливою для діагностики АБКМ, незалежно від подальшого вибору терапевтичної тактики – СОІТ чи ЕД. А метод СОІТ є ефективним методом лікування АБКМ.

6.2. Аналіз факторів, що зумовлюють виникнення повної толерантності у дітей з елімінаційною терапією

Вивчення групи дітей, які отримували ЕД і сформували повну толерантність викликає найбільше зацікавлення, адже дає можливість зрозуміти формування природної толерантності.

Згідно з даними літератури та власними спостереженнями, було відібрано чинники, які могли би впливати на формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією. За методом логістичної регресії з прогресивною селекцією було виокремлено із 25 аналізованих чинників дев'ять, які при поєднаній дії мають вплив на формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією, що відображено у табл. 6.7.

Достовірність обчислених коефіцієнтів моделі (p) становить 0,0014. R-квадрат Надельккеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,98, тобто 98,0 % дисперсії щодо формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей методом елімінаційної терапії можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників. Водночас, перевірка результатів прогнозування згідно отриманих коефіцієнтів у наявній базі даних дозволяє констатувати, що точність опрацьованої нами моделі становить 100,0 % – тобто усім дітям, які досягнули повної толерантності методом СОІТ було прогнозовано її наявність.

Таблиця 6.7

Предиктори формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей, які отримують елімінаційну молочну дієту

№ з/п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1	Нашкірний тест до молока, папула в мм	V1	-46,33
2	Специфічні IgE до молока, МО/мл	V2	11,78
3	Загальний IgE, МО/мл	V3	0,32
4	sIgE до Bos d 8, kUa/L	V4	-35,37
5	sIgE до Bos d 5, kUa/L	V5	-27,78
6	sIgE до Bos d 4, kUa/L	V6	-49,87
7	sIgE до Bos d 6, kUa/L	V7	-41,94
8	sIgE до Fel d 2, kUa/L	V8	19,46
9	sIgE до Can f 3, kUa/L	V9	31,30
10	Константа β_0		281,10

Примітка: p моделі 0,0014; Нагелькерке 0,98; поріг прийняття рішення (threshold) 50 %; чутливість – 100 %; специфічність – 100 %; точність – 100 %.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримувати значення ***R*** для визначення ймовірності формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей, які отримують терапію методом елімінаційної дієти:

$$R = -46{,}33*V1 + 11{,}78*V2 + 0{,}32*V3 - 35{,}37*V4 - 27{,}78*V5 - 49{,}87*V6 - 41{,}94*V7 + 19{,}46*V8 + 31{,}30*V9 + 281{,}10 \quad (1)$$

З-поміж вище зазначених дев'яти чинників було виділено п'ять, які зменшують ймовірність формування оральної толерантності при ЕД: нашкірний тест до молока, sIgE до Bos d 8, sIgE до Bos d 5, sIgE до Bos d 4, sIgE до Bos d 6. Тобто із збільшенням показників sIgE до Bos d 8, sIgE до Bos d 5, sIgE до Bos d 4, sIgE до Bos d 6 зменшується ймовірність формування толерантності у дітей методом COIT. Водночас інші чинники (sIgE до молока, загальний IgE до молока, sIgE до Fel d 2, sIgE до Can f 3) є

предикторами розвитку толерантності – і при вищому їхньому рівні зростає ймовірність сформувати оральну толерантність до білків коров'ячого молока при ЕД.

Для демонстрації практичного функціонування запропонованої моделі наводимо кілька клінічних прикладів.

Пацієнт 1

Хлопчик, віком 14 міс. Дитина з 11-місячного віку страждає на шлунково-кишкові симптоми харчової алергії.

Під час проведення оральної провокаційної проби на початку дослідження спожила 46 мл коров'ячого молока (еквівалентно 0,598 г білка). Присутні наступні аналізовані показники: нашкірний тест до молока – папула 7,20 мм; sIgE до молока – 7,25 МО/мл; загальний IgE до молока – 25 МО/мл; sIgE до Bos d 8 – 7,3 kUa/L; sIgE до Bos d 5 – 3,2 kUa/L; sIgE до Bos d 4 – 0 kUa/L; sIgE до Bos d 6 – 2,11 kUa/L; sIgE до Fel d 2 – 0,8 kUa/L; sIgE до Can f 3 – 0,22 kUa/L.

Підставивши дані у рівняння 1 отримуємо:

$$\boldsymbol{R}= -46{,}33*7{,}20 + 11{,}78*7{,}25 + 0{,}32*25 - 35{,}37*7{,}3 - 27{,}78*3{,}2 - 49{,}87*0 - 41{,}94*2{,}11 + 19{,}46*0{,}8 + 31{,}30*0{,}22 + 281{,}10 = -333{,}576 + 85{,}405 + 8 - 258{,}201 - 88{,}896 - 0 - 88{,}4934 + 15{,}568 + 6{,}886 + 281{,}10 = -372{,}2$$

$$m= \frac{1}{1+2{,}72^{372{,}2}} * 100\ \% = 0{,}01\ \%$$

Тобто згідно даних обчислень у такої дитини є надзвичайно низька ймовірність сформувати толерантність до молока методом елімінаційної терапії.

При порівнянні із базою даних хлопчик впродовж спостереження через 12 місяців толерував лише 0,91 г білка, а через 36 місяців 1,768 г білка. Тобто, наш прогноз справдився.

Пацієнт 2

Дівчинка, віком 17 міс, яка з 3-місячного віку страждає на шкірні прояви алергії у вигляді кропив'янки.

Під час проведення оральної провокаційної проби на початку дослідження спожила 75,5 мл коров'ячого молока (еквівалентно 0,9815 г білка).

Присутні наступні аналізовані показники: нашкірний тест до молока – папула 6,50 мм; sIgE до молока – 6,45 МО/мл; загальний IgE до молока – 19 МО/мл; sIgE до Bos d 8 – 0 kUa/L; sIgE до Bos d 5 – 0,8 kUa/L; sIgE до Bos d 4 – 1,4 kUa/L; sIgE до Bos d 6 – 1,2 kUa/L; sIgE до Fel d 2 – 0,6 kUa/L; sIgE до Can f 3 – 0 kUa/L.

Підставивши дані у рівняння 1 отримуємо:

$\boldsymbol{R}$= -46,33*6,50 + 11,78*6,45 + 0,32*19 – 35,37*0 – 27,78*0,8 – 49,87*1,4 – 41,94*1,2 + 19,46*0,6 + 31,30*0 + 281,10 = -301,145 + 75,981 + 6,08 – 0 – 22,224 – 69,818 – 50,328 + 11,676 + 0 + 281,10 = - 68,68

$$m= \frac{1}{1+2,72^{68,68}} * 100\ \% \quad =0,01\ \%$$

Тобто згідно даних обчислень у такої дитини є надзвичайно низька ймовірність сформувати толерантність до молока методом елімінаційної терапії.

При порівнянні із базою даних дівчинка впродовж спостереження через 12 місяців толерувала лише 1,248 г білка коров'ячого молока, а через 36 місяців 2,08 г білка. Тобто, наш прогноз справдився.

Пацієнт 3

Хлопчик, віком 13 міс, який впродовж останніх 5-ти місяців страждає на респіраторні прояви алергії у вигляді сухого приступоподібного кашлю.

Під час проведення оральної провокаційної проби на початку дослідження спожила 233 мл коров'ячого молока (еквівалентно 3,029 г білка).

Присутні наступні аналізовані показники: нашкірний тест до молока – папула 4,50 мм; sIgE до молока – 4,11 МО/мл; загальний IgE до молока – 38 МО/мл; sIgE до

Bos d 8 – 0,3 kUa/L; sIgE до Bos d 5 – 2,4 kUa/L; sIgE до Bos d 4 – 0 kUa/L; sIgE до Bos d 6 – 0,8 kUa/L; sIgE до Fel d 2 – 0 kUa/L; sIgE до Can f 3 – 0 kUa/L.

Підставивши дані у рівняння 1 отримуємо:

$$R = -46,33*4,50 + 11,78*4,11 + 0,32*38 - 35,37*0,3 - 27,78*2,4 - 49,87*0 - 41,94*0,8 + 19,46*0 + 31,30*0 + 281,10 = -208,485 + 48,416 + 12,16 - 10,611 - 66,672 - 0 - 33,552 + 0 + 0 + 281,10 = 22,36$$

$$m = \frac{1}{1+2,72^{-22,36}} * 100\ \% = 99,9\ \%$$

Тобто згідно даних обчислень у такої дитини є надзвичайно висока ймовірність сформувати толерантність до молока методом елімінаційної терапії.

При порівнянні із базою даних хлопчик впродовж спостереження досягнув повної толерантності молока через 12 місяців і толерував 3,77 г білка, а через 36 місяців 6,006 г білка. Тобто, наш прогноз справдився.

Слід зазначити, що проведені дослідження підтверджують важливість виокремлення окремих зовнішніх факторів, вивчення провокуючих та превентивних чинників захворювання, з подальшим формуванням рекомендацій щодо лікарської тактики. У перспективі ми можемо рекомендувати використовувати діагностичні предиктори формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей перед вибором лікувальної тактики.

6.3. Оцінка ефективності формування толерантності у дітей з алергією до білків коров'ячого молока

З метою оцінки ефективності формування толерантності у дітей з АБКМ проводилися ОПП з визначенням кумулятивної кількості білка, визначалися рівень кальцію, IL-4, IL-13 в сироватці крові в динаміці.

На кожному візиті проводилися ОПП та визначалася кумулятивна кількість білка коров'ячого молока з метою оцінки ефективності формування толерантності.

У таблиці 6.8 показано середню кумулятивну кількість білка в досліджуваних групах.

Таблиця 6.8

Середня кумулятивна кількість білка в досліджуваних групах

Група	На старті лікування	Через 6 міс	Через 12 міс	Через 24 міс	Через 36 міс
СОІТ	1,08	2,41	4,13	5,62	5,86
ЕД	1,23	1,46	1,90	2,30	3,08

Таким чином, у групі СОІТ спостерігалася достовірна різниця у толеранції білків коров'ячого молока, починаючи з 6 місяця спостереження за дітьми ($p<0,05$).

Для проведення імунологічного моніторингу ефективності різних способів дієтичної корекції вивчали динаміку IL-13 та IL-4 у групі дітей з АБКМ, Відомо, що вибір досліджуваних цитокінів повинен ґрунтуватися на розумінні функціональної активності та ролі різних класів імунокомпетентних клітин, зокрема Th1 та Th2. За звичайних умов активація Th1 призводить до нормальної імунної відповіді, тоді як стимуляція Th2 призводить до розвитку алергії. В той час як Th1 (INF-γ, IL-2, IL-12) стимулюють клітинну відповідь, активуючи макрофаги, природні кіллери, цитотоксичні лімфоцити і переключають синтез з IgM на IgG, IgA, то Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL10, IL-13) впливають на еозинофіли, В-лімфоцити і переключають синтез з IgM на IgG, IgA та IgE. Сьогодні тривають подальші вивчення ролі різних цитокінів, які беруть участь в керуванні алергічного процессу [16]. Зокрема, IL-4 та IL-13 являються спорідненими цитокінами, які регулюють численні аспекти алергічного запалення та атопії в цілому [288]. Дані інтерлейкіни називають "критичними цитокінами запалення", оскільки вони активують гуморальний імунітет, контролюють проліферацію та диференціацію В-клітин і Т-хелперів, посилюють секрецію імуноглобуліну Е, що може провокувати розвиток алергічних реакцій [92].

Саме тому вивчення динаміки IL-13 та IL-4 у групі дітей з АБКМ та у здорових вважається важливим для розуміння ризиків розвитку захворювання та оцінки ефективності лікування. У нашому дослідженні визначення рівнів IL-4 та IL-13 проводилося у дітей основної групи тричі (на старті дослідження, через 12 та 36 міс), у дітей групи порівняння – двічі (на старті дослідження та через 36 міс).

Дані таблиці 6.9 показують динаміку IL-13 в досліджуваних групах.

Таблиця 6.9

Динаміка IL-13 в досліджуваних групах

Рівень IL-13, пг/мл	СОІТ (n=30)	ЕД (n=30)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (n=24)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (n=36)
Старт	8,893±0,684	8,235±1,142	3,635±0,313	3,781±0,409
12 міс	6,793±0,615	9,762±1,190*	-	-
36 міс	3,410±0,212	12,006±1,280**	3,236±0,472	3,863±0,330

Примітка: * - достовірна різниця (p<0,05) поміж групами СОІТ та ЕД;

** - достовірна різниця (p<0,01) поміж групами СОІТ та ЕД.

Дані таблиці 6.9 демонструють, що на старті дослідження рівень IL-13 був вищим у дітей з АБКМ, порівняно із здоровими однолітками. У дітей, які отримували СОІТ показник IL-13 достовірно зменшувався в динаміці (p<0,05 через 12 міс та p<0,01 через 36 міс).

Дані таблиці 6.10 показують динаміку IL-13 в досліджуваних групах.

Таблиця 6.10

Динаміка IL-4 в досліджуваних групах

Рівень IL-4, пг/мл	СОІТ (n=30)	ЕД (n=30)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (n=24)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (n=36)
Старт	1,209±0,080	1,029±0,069	0,429±0,055	0,397±0,032
12 міс	0,993±0,069	1,360±0,058**	-	-
36 міс	0,451±0,052	2,026±0,058**	0,851±0,047	0,587±0,041##

Примітка: ** - достовірна різниця (p<0,01) поміж групами СОІТ та ЕД;

- достовірна різниця (p<0,01) поміж групами порівняння.

Дані таблиці 6.10 демонструють, що на старті дослідження рівень IL-4 був вищим у дітей з АБКМ, порівняно із здоровими однолітками. У дітей, які отримували СОІТ показник IL-4 достовірно зменшився в динаміці уже через 12 міс з моменту призначення дієтичної корекції ($p<0,01$).

Таким чином, призначення СОІТ впливає на перебіг алергічного захворювання.

Важливим при лікуванні АБКМ є визначення рівня кальцію в сироватці крові, який дозволяє оцінити збалансованість нутритивного комплексу. Молоко є важливим нутритивним компонентом для дитини раннього віку і основним джерелом кальцію.

Динаміка кальцію в сироватці крові показана у таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

Динаміка кальцію в сироватці крові у досліджуваних групах

Група	**Кальцій, ммоль/л (на старті дослідження)**	**Кальцій, ммоль/л (динаміка через 36 міс)**	**Референтна вікова норма, ммоль/л**
Група СОІТ	2,478±0,182	2,440±0,155	2,2-2,7
Група ЕД	2,532±0,146	2,117±0,140*	2,2-2,7
Група порівняння (обтяжений анамнез)	2,540±0,132	2,399±0,119	2,2-2,7
Група порівняння (анамнез не обтяжений)	2,577±0,113	2,364±0,144	2,2-2,7

Примітка: * - $p<0,05$

Дані таблиці 6.11 показують, що рівень кальцію був в межах референтної вікової норми у всіх дітей на старті дослідження. На момент завершення дослідження показник був достовірно нижчим у групі ЕД ($p<0,05$), в той час як в групі СОІТ залишався в межах норми. Таким чином, можна зробити висновок, що СОІТ дозволяє забезпечити організм дитини раннього віку кальцієм, який є важливим мікроелементом для росту і розвитку молодого організму.

6.4. Вивчення динаміки IL-13 та IL-4 у дітей в сироватці крові при різних генотипах

На сьогоднішній день також широко досліджуються вченими поліморфні варіанти генів цитокінів в контексті факторів, що асоційовані з ризиком розвитку алергічних захворювань. Впродовж останніх років проведено численні дослідження поліморфізму генів цитокінів у дітей з проявами алергії, однак ці дослідження в основному зосереджувались на протизапальних цитокінах. Водночас, у дітей з атопією імунна відповідь опосередкована Th2 характеризується експресією IL-4 та IL-13 [330, 346].

Окремого зацікавлення викликало вивчення динаміки інтерлейкінів у досліджуваних групах при різних генотипах. У дослідження було залучено усіх 120 дітей. Дітям основної групи із підтвердженою АБКМ дослідження проводилося тричі (на старті та в динаміці через 12 та 36 міс), здоровим дітям групи порівняння – двічі (через 12 та 36 міс з моменту початку дослідження).

У таблиці 6.12 показано вірогідність між динамікою рівня IL-13 при різних методах дієтичної корекції та виявленим генотипом у досліджуваних групах.

Таблиця 6.12

Вірогідність між динамікою рівня IL-13 при різних методах дієтичної корекції та виявленим генотипом у досліджуваних групах

IL-13, pg/ml (старт дослідження)					
Генотип	СОІТ (1)	ЕД (2)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (3)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (4)	P
Не виділено	11,00 [7,45; 11,70]	4,50 [3,90; 14,60]	Не визначався	Не визначався	0,9
AA	8,40 [7,30; 9,40]	1,80 [1,80; 1,80]	Не визначався	Не визначався	-
GA	9,15 [6,85; 11,40]	4,38 [3,48; 7,22]	Не визначався	Не визначався	0,097
GG	8,45 [6,19; 9,32]	7,25 [5,52; 13,20]	Не визначався	Не визначався	1

Продовження табл. 6.12

IL-13, pg/ml (через 12 міс з моменту включення в дослідження)					
Генотип	СОІТ (1)	ЕД (2)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (3)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (4)	P
Не виділено	8,25 [5,04; 9,25] *	8,12 [7,25; 14,60]	7,80 [7,80; 7,80]	0,60 [0,60; 0,60]	0,38
AA	5,30 [4,90; 7,05]	3,30 [3,30; 3,30]	-	-	-
GA	6,55 [4,88; 8,55] *	4,97 [3,49; 8,79]	3,50 [2,92; 4,30]	3,10 [1,20; 3,55]	0,015
GG	5,90 [4,50; 7,15] *	8,72 [7,68; 16,00] *	3,05 [1,80; 5,20]	4,05 [1,28; 4,73]	< 0,001
IL-13, pg/ml (через 36 міс з моменту включення в дослідження)					
Генотип	СОІТ (1)	ЕД (2)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (3)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (4)	P
Не виділено	4,15 [2,68; 4,54] *#	11,20 [8,05; 18,00]	3,90 [3,90; 3,90]	3,15 [3,15; 3,15]	0,04
AA	3,65 [3,30; 4,18]	4,10 [4,10; 4,10]	-	-	-
GA	3,10 [2,55; 3,68] *#	6,44 [5,12; 10,50] *#	3,95 [3,64; 4,00]	3,56 [3,15; 4,27]	0,03
GG	3,48 [2,99; 4,11] *#	12,40 [9,20; 17,40] *#	3,34 [2,47; 4,30]	3,15 [2,58; 3,79]	< 0,001

Примітка: p (Mann-Whitney and Kruskal-Wallis)

* - достовірність при попарному порівнянні із показниками першого візиту за результатами пост-хок аналізу за Холмом (після достовірного групового Фрідмана);

- достовірність при попарному порівнянні із показниками в динаміці через 12 міс за результатами пост-хок аналізу за Холмом (після достовірного групового Фрідмана).

Дані табл. 6.12 демонструють, що вірогідність різниці між показниками IL-13 в сироватці крові в динаміці на фоні різних методів лікування, залежно від поліморфізму генів *IL-13 R130Q*. Виявлено, що при застосуванні СОІТ чже через 12 місяців спостерігається значне зниження рівня IL-13 у дітей з генотипами GA (p=0,03) та GG (p <0,001) поліморфного локусу R130Q *гену IL-13*.

На рисунках 6.1 – 6.3 подано показники IL-13 на старті дослідження та в динаміці через 12 та 36 місяців, залежно від генотипів поліморфного локусу R130Q гену IL-13.

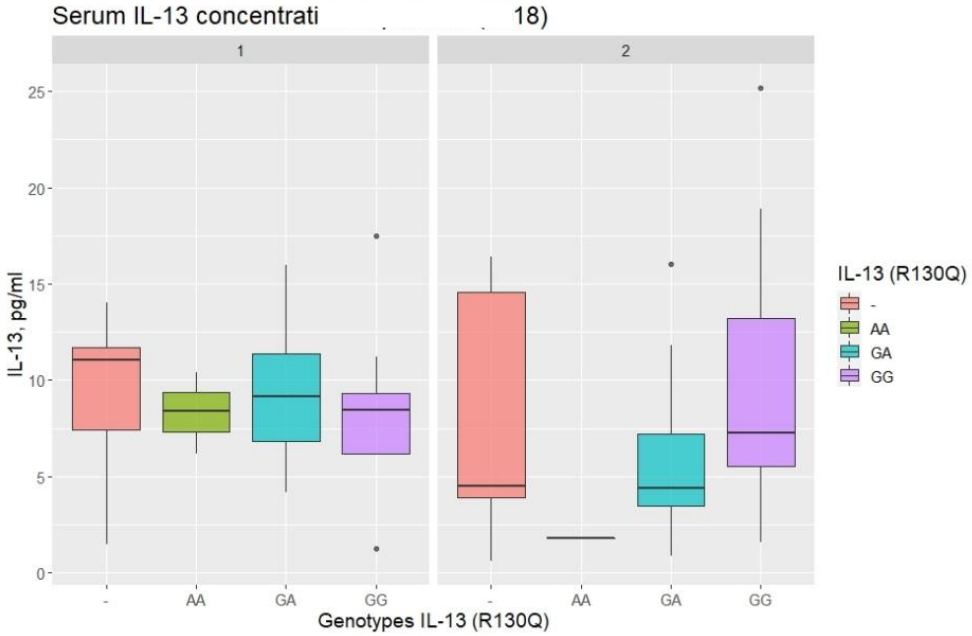


Рисунок 6.1. Рівень IL-13 в групах на початку дослідження, залежно від генотипів поліморфного локусу R130Q гену IL-13

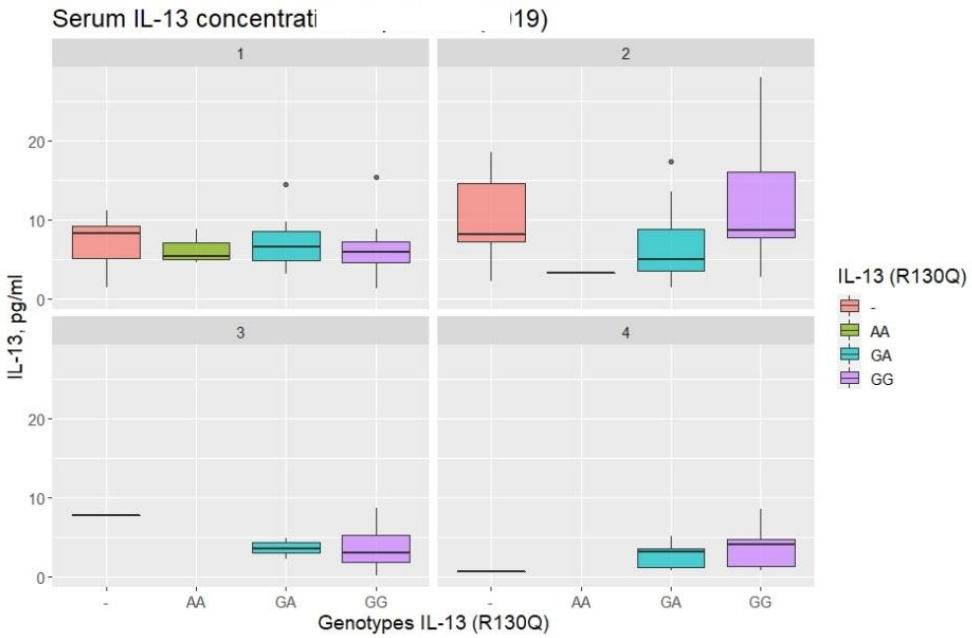


Рисунок 6.2. Динаміка IL-13 в групах через 12 місяців, залежно від генотипів поліморфного локусу R130Q гену IL-13

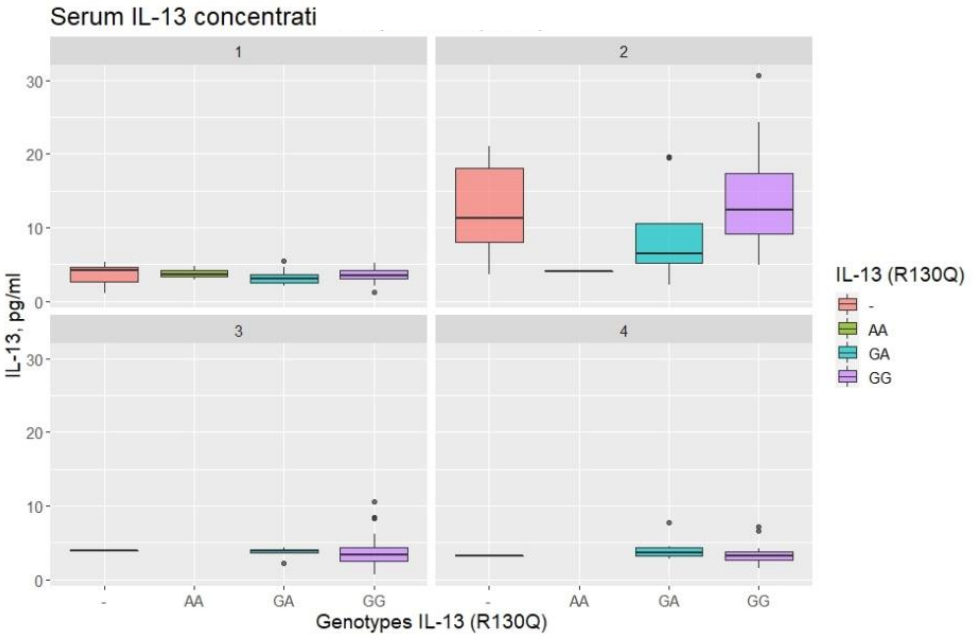


Рисунок 6.3. Динаміка IL-13 в групах через 36 місяців, залежно від генотипів поліморфного локусу R130Q гену IL-13

Дані рисунків 6.1 – 6.3 показують, що рівень IL-13 був вищий у дітей, які страждають на АБКМ, ніж у здорових однолітків. У групі СОІТ концентрація IL-13 у сироватці крові знижувалась в динаміці. Значне зниження інтерлейкіну спостерігалося уже через 12 місяців лікування у дітей з генотипом GA ($p = 0,015$) та GG ($p < 0,001$) *гену IL-13* поліморфного локусу R130Q . Натомість у групі ЕД рівень IL-13 поступово підвищувався. У здорових дітей не спостерігається суттєвої різниці в рівні IL-13 в динаміці та між групами.

У таблиці 6.13 показано вірогідність між рівнем IL-4 в динаміці у та генотипом у досліджуваних групах.

Таблиця 6.13

Вірогідність між рівнем IL-4 в динаміці та генотипом у досліджуваних групах

IL-4, pg/ml (старт дослідження)					
Генотип	COIT (1)	ЕД (2)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (3)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (4)	P
Не виділено	1,45 [1,14; 1,57]	0,91 [0,83; 1,02]	Не визначався	Не визначався	0,19
CC	1,01 [0,83; 1,53]	0,91 [0,81; 1,02]	Не визначався	Не визначався	0,21
CT	-	1,46 [1,23; 1,61]	Не визначався	Не визначався	
TT	-	-	Не визначався	Не визначався	
IL-4, pg/ml (через 12 міс з моменту включення в дослідження)					
Генотип	COIT (1)	ЕД (2)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (3)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (4)	P
Не виділено	1,28 [0,81; 1,28]	1,27 [1,16; 1,30]	0,62 [0,49; 0,63]	0,49 [0,32; 0,70]	0,007
CC	0,80 [0,67; 1,29] *	1,28 [1,23; 1,42] *	0,27 [0,22; 0,35]	0,27 [0,18; 0,48]	< 0,001
CT	-	1,52 [1,44; 1,64]	0,40 [0,34; 0,56]	0,56 [0,32; 0,71]	0,011
TT	-	-	0,55 [0,52; 0,60]	0,15 [0,15; 0,15]	-
IL-4, pg/ml (через 36 міс з моменту включення в дослідження)					
Генотип	COIT (1)	ЕД (2)	Порівняння, сімейний анамнез обтяжений (3)	Порівняння, сімейний анамнез не обтяжений (4)	P
Не виділено	0.59 [0.38; 0.77]	2.17 [2.02; 2.21]	0.79 [0.62; 0.84]	0.84 [0.74; 0.95] ^	0.021
CC	0.32 [0.22; 0.60] *#	1.96 [1.80; 2.16] *#	0.48 [0.27; 0.65] ^	0.86 [0.70; 0.88] ^	< 0.001
CT	-	2.24 [1.96; 2.46]	0.52 [0.42; 0.70] ^	0.89 [0.86; 1.16] ^	0.003
TT	-	-	0.75 [0.69; 0.87] ^	0.84 [0.84; 0.84]	-

Примітка: p (Mann-Whitney and Kruskal-Wallis)

* - достовірність при попарному порівнянні із показниками першого візиту за результатами пост-хок аналізу за Холмом (після достовірного групового Фрідмана);

- достовірність при попарному порівнянні із показниками в динаміці через 12 міс за результатами пост-хок аналізу за Холмом (після достовірного групового Фрідмана);

^ - достовірність за результатами застосування U-критерія Манна-Уітні для пов'язаних груп між показниками через 12 і 36 міс.

Дані табл. 6.13 демонструють, що вірогідність різниці між показниками IL-4 в сироватці крові в динаміці на фоні різних методів лікування, залежно від поліморфізму генів *IL-4 T589C*. Виявлено, що при застосуванні СОІТ спостерігається значне зниження рівня IL-4 в пацієнтів з генотипом СС (p <0,001) поліморфного локусу Т589С *гену IL-4*.

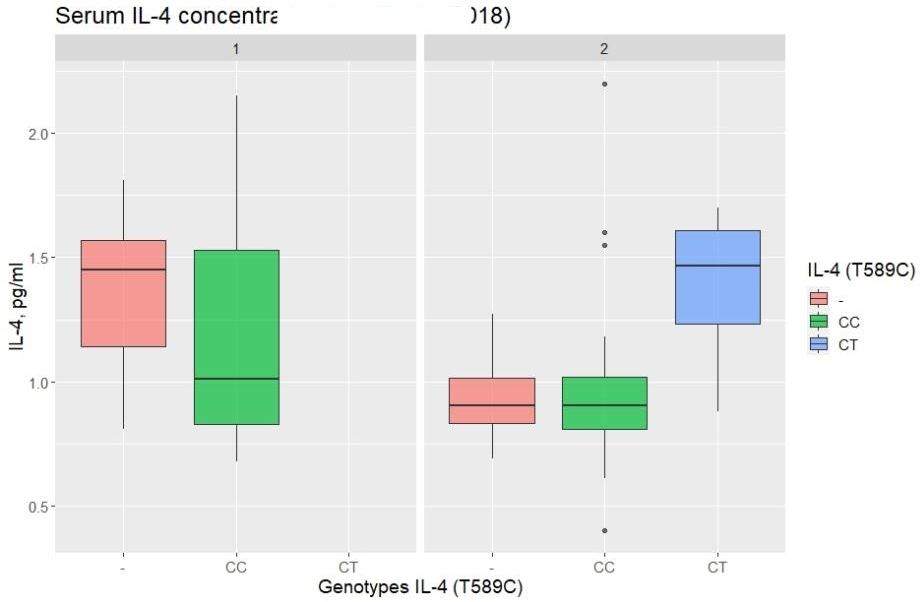


Рисунок 6.4. Рівень IL-4 в групах на початку дослідження, залежно від генотипів поліморфного локусу Т589С гену IL-4

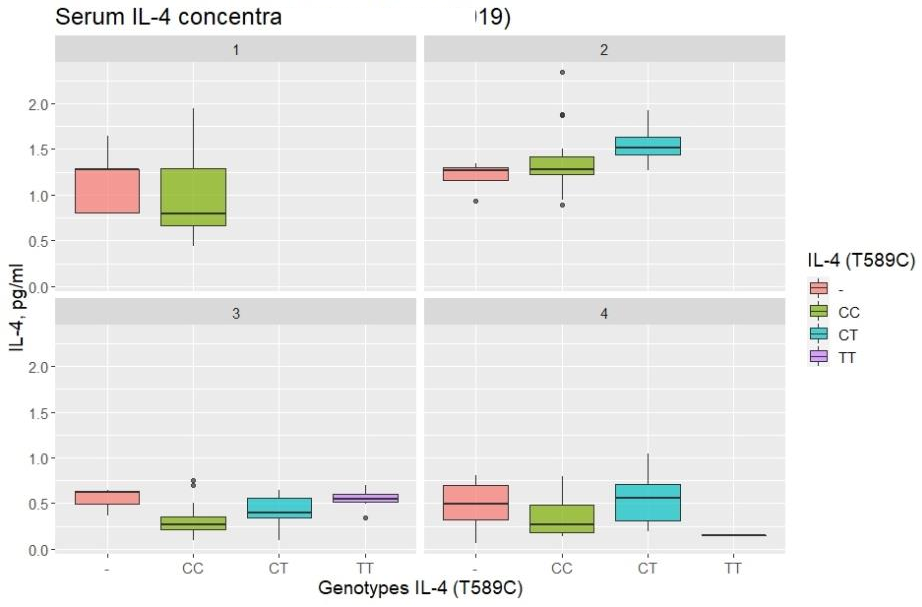


Рисунок 6.5. Динаміка IL-4 в групах через 12 місяців, залежно від генотипів поліморфного локусу Т589С гену IL-4

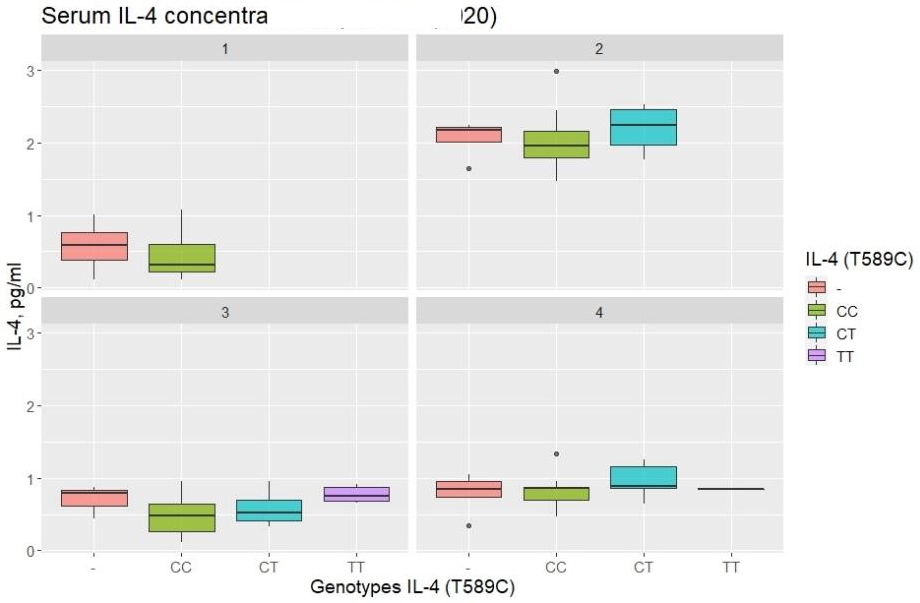


Рисунок 6.6. Динаміка IL-4 в групах через 36 місяців, залежно від генотипів поліморфного локусу T589C гену IL-4

Рівень IL-4 вищий у дітей, які страждають на АБКМ, ніж у здорових однолітків. У групі СОІТ концентрація IL-4 у сироватці крові знижувалась в динаміці. Значне зниження інтерлейкіну було у дітей з генотипом СС ($p < 0{,}001$). У той же час у групі ЕД рівень IL-4 поступово підвищувався ($p < 0{,}001$). У здорових дітей спостерігалася тенденція збільшення динаміки інтерлейкіну, особливо у групі з обтяженим щодо алергії сімейним анамнезом.

Висновки

1. Застосування специфічної оральної індукції толерантності впродовж 36 місяців дозволило досягнути істотно кращих порівняно з елімінацією результатів за показниками кумулятивної кількості білка коров'ячого молока ($p<0{,}05$), рівнем кальцію в сироватці крові ($p<0{,}05$), рівнем IL-13 ($p<0{,}01$) та рівенем IL-4 ($p<0{,}01$).

2. Визначення рівнів IL-13 та IL-4 в динаміці є маркерами ефективності терапії алергії до білків коров'ячого молока, а рівня кальцію – нутритивного забезпечення.

3. Виявлена 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*. Виявлено, що при застосуванні специфічної оральної індукції толерантності 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* та зниження IL-4 в пацієнтів з генотипом CC (p <0,001) поліморфного локусу T589C *гена IL-4.*

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях:

1. 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, розробка алгоритмів діагностики алергії до бліків коров'ячого молока, особливості проведення оральних провокаційних проб, способи формування специфічної оральної індукції толерантності, написання розділів монографії).

2. **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 і участь з доповіддю).

3. **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 і участь з доповіддю).

4. **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).

5. 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).

6. 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).

7. Беш Л.В., **Мацюра О.І.**, Ліщук-Якимович Х.О., Пакуляк Р.М., Луговськой 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

8. 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 та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

9. 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).

10. **Мацюра О.І.**, Беш Л.В. Особливості догляду за шкірою у дітей раннього віку з проявами атопічного дерматиту. *Матеріали ІІІ 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 і участь з доповіддю).

11. 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, літературатурний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

12. **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"*. С.99-100. (Здобувачем проведено клінічне спостереження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку і участь з доповіддю).

РОЗДІЛ 7
ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З АЛЕРГІЄЮ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

Оцінка якості життя є важливою у процесі проведення лікувального процесу та дозволяє оцінити успіх терапії в цілому, оскільки об'єднує в собі вплив різних факторів.

Оцінка якості життя дітей з АБКМ включала результати трьох шкал: емоційний вплив (ЕВ); тривогу, пов'язану з їжею (ТЇ); соціальні та дієтичні обмеження (СДО). У кожній із шкал підраховувалася сума балів, яка ділилилася на кількість запитань. Таким чином, під час інтерпритації отримано оцінку якості життя окремо по кожній шкалі та середній загальний бал (градація від 0 – «зовсім не впливає» до 6 – «надзвичайно сильно» впливає). Чим більше впливає харчування на перебіг ХА, тим гірша якість життя.

В анкеті було шість запитань, які дозволяли вивчити емоційну складову якості життя дитини з алергією до білків коров'ячого молока та її батьків. Під час вивчення емоційного впливу аналізувалися запитання, наскільки на думку батьків їхня дитина відрізняється від однолітків через харчову алергію, відчуває фізичне та емоційне виснаження, потребує надмірної уваги та водночас має більше обмежень (рис. 7.1).

Оцінка шкали ЕВ показна на рис. 7.1.

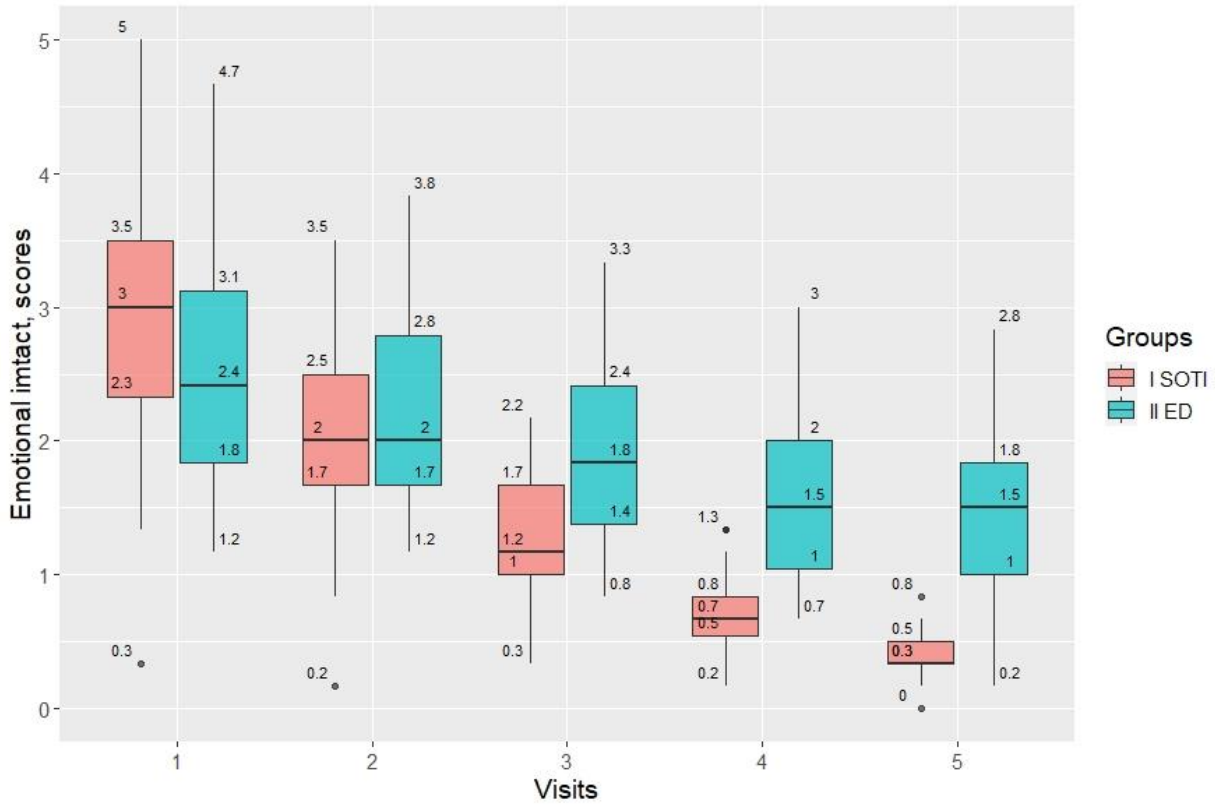


Рисунок 7.1. Оцінка шкали емоційного впливу

Загальний бал ЕВ достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах і становив 3,00 [2,33; 3,50] в I групі та 2,42 [1,83; 3,13] в II групі (p>0,05). В динаміці через 6 міс ЕВ становив 2,0 [1,67; 2,50 та 1,67; 2,79] в обох групах (p>0,05). Достовірна різниця в оцінці якості життя починалася спостерігатися через рік з моменту лікування і становила 1,17 [1,00; 1,67] в I групі та 1,83 [1,38; 2,42] в II групі (p<0,05). На 2 рік – 0,67 [0,54; 0,83] в I групі та 1,50 [1,04; 2,00] в II групі (p<0,05). На 3 рік – 0,33 [0,33; 0,50] в I групі та 1,50 [1,00; 1,83] в II групі (p<0,05).

Таким чином, СОІТ (I група) значно покращує емоційну складову якості життя дитини (зменшення балів) з АБКМ, що прослідковується вже на першому році лікування. Із зростанням об’єму молока в щоденному раціоні, не має необхідності дотримуватися строгих обмежень, що приносить полегшення на емоційному рівні.

В анекті було три запитання, завдяки яким можна проаналізувати ТЇ у дітей з АБКМ. Зокрема, вивчалося наскільки дитина хвилюється через їжу та боїться пробувати незнайомі продукти (рис. 7.2).

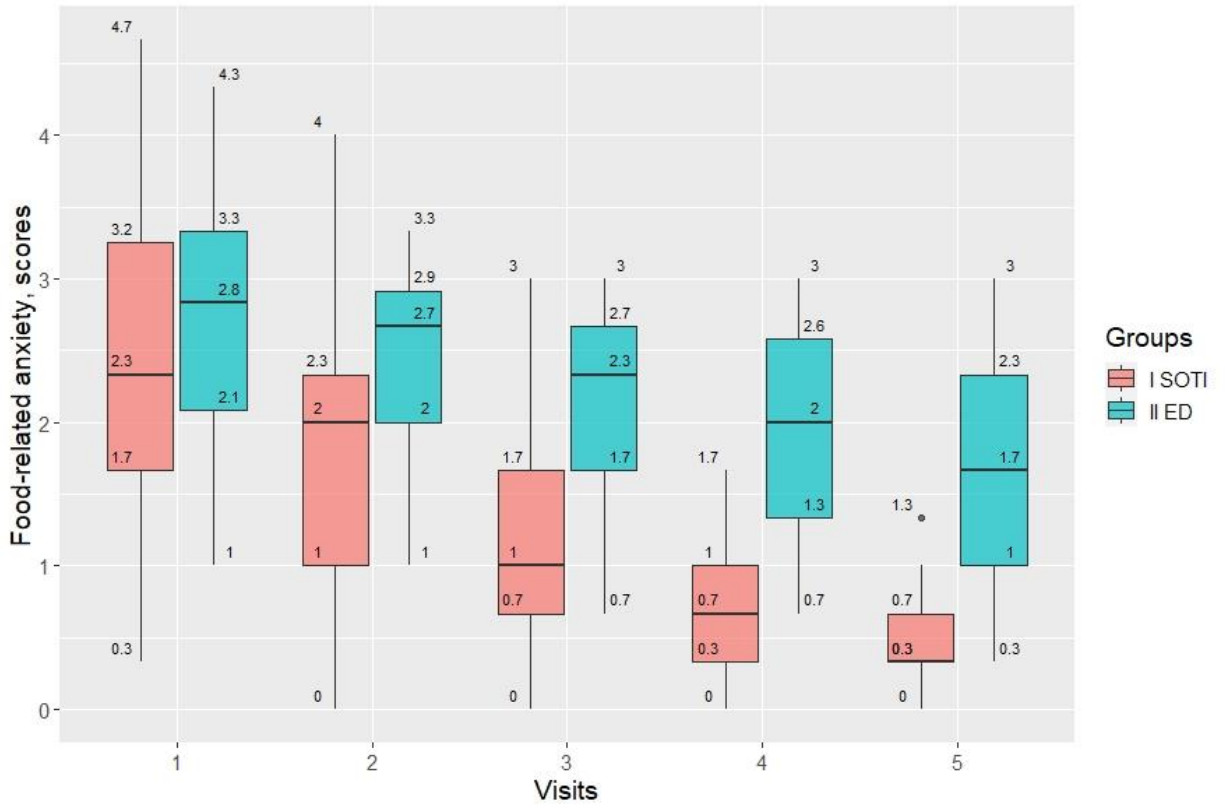


Рисунок 7.2. Оцінка шкали тривоги, пов'язаної зі споживанням їжі

Загальний бал ТЇ, достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах і становив 2,33 [1,67; 3,25] в I групі та 2,83 [2,08; 3,33] у II групі ($p>0,05$). Достовірна різниця в оцінці якості життя почала спостерігатися через 6 міс з моменту лікування, ТЇ становив 2,0 [1,00; 2,33] в I групі та 2,67 [2,00; 2,92] в II групі ($p<0,05$). Через рік з моменту лікування показник становив 1,00 [0,67; 1,67] в I групі та 2,33 в II групі [1,67; 2,67] ($p<0,05$). На 2 рік – 0,67 в I групі [0,33; 1,00] та 2,00 [1,33; 2,58] в II групі ($p<0,05$). На 3 рік – 0,33 [0,33; 0,67] в I групі та 1,67 [1,00; 2,33] в II групі ($p<0,05$).

Таким чином, ТЇ у дітей з АБКМ була достовірно нижчою у I групі вже через 1 рік з моменту початку індукції оральної толератності. Таку ситуацію

можна пояснити, що навіть часткова толеранція дозволяє батькам змешити свої хвилювання щодо реакції на їжу у дитини.

Анкета містила п’ять запитань, завдяки яким можна було проаналізувати дієтичні обмеження у дітей з АБКМ. В цей блок увійшли питання, які дозволяли оцінити наскільки дитина засмучується через обмеження в дієті, чи має недостатньо різноманітний раціон харчування та обмежене соціальне середовище (рис. 7.3).

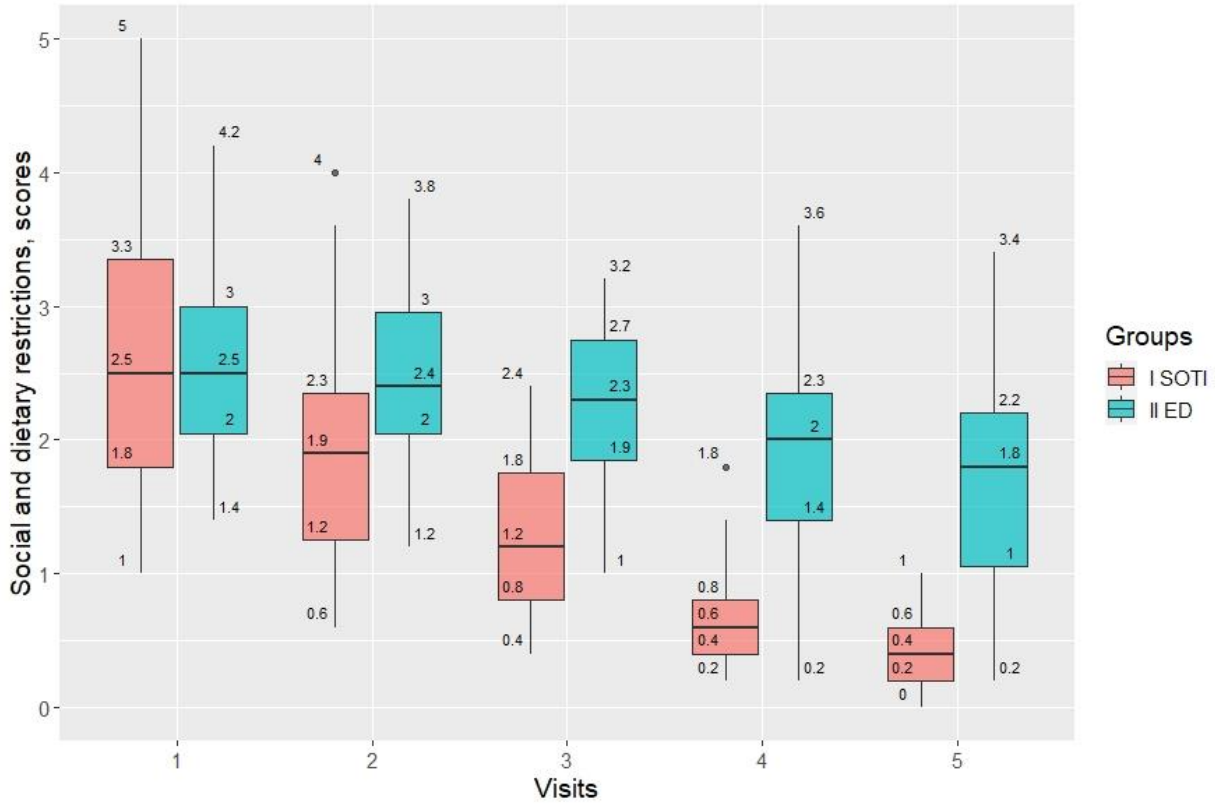


Рисунок 7.3. Оцінка шкали соціальних та дієтичних обмежень

Загальний бал СДО достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах і становив 2,50 в обох групах [1,80; 3,35 та 2,05; 3,00 відповідно] (p>0,05). Достовірна різниця в оцінці якості життя почала спостерігатися через 6 міс з моменту лікування, СДО становив 1,90 [1,25; 2,35] в I групі та 2,40 [2,05; 2,95] в II групі (p<0,05). Через рік з моменту лікування показник становив 1,20 [0,80; 1,75] в I групі та 2,30 в II групі [1,85; 2,75] (p<0,05). На 2 рік – 0,60 [0,40; 0,80] в I групі та 2,00 [1,40; 2,35] в II групі

(p<0,05). На 3 рік – 0,40 [0,20; 0,60] в I групі та 1,80 [1,05; 2,20] в II групі (p<0,05).

СДО стають менш помітними для дітей з групи індукції оральної толерантії, оскільки зменшуються застереження щодо відвідування місць відпочинку (ночівлі, свята, ігри) та закладів загального харчування.

Зміни загальної шкали в динаміці показані на рис. 7.4.

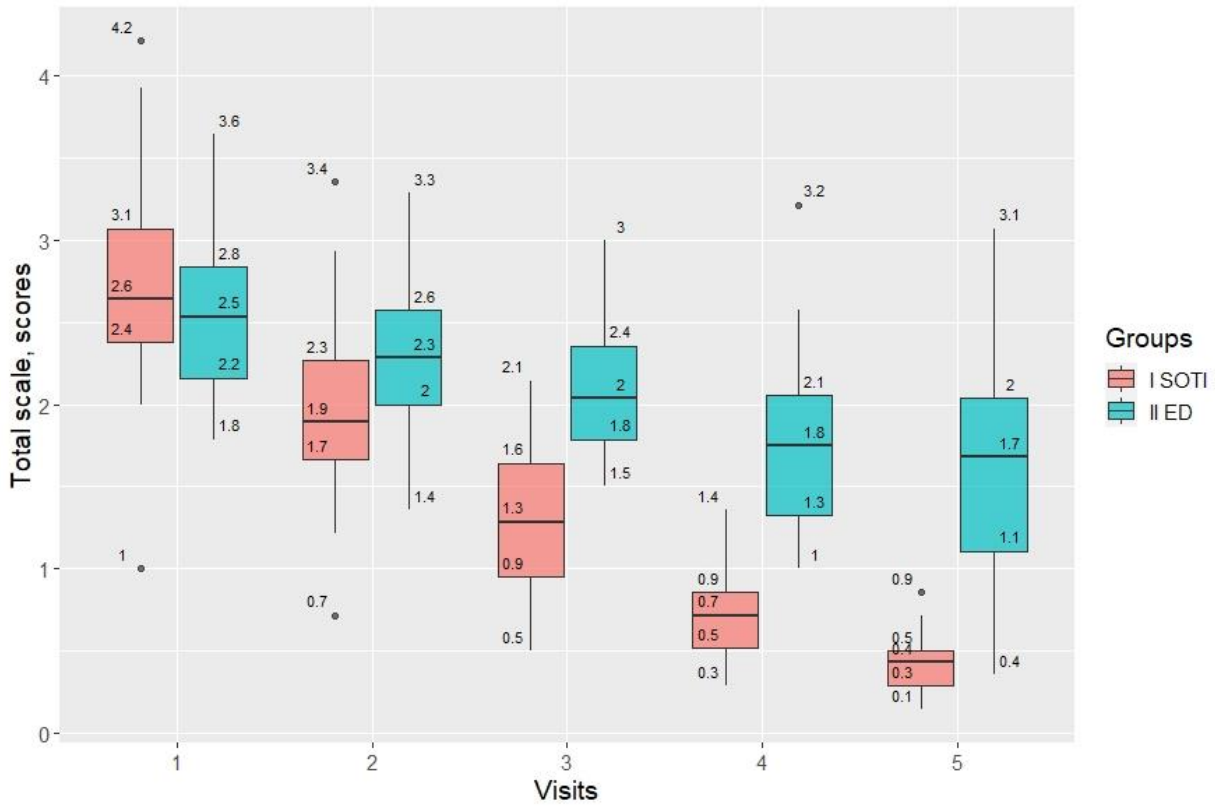


Рисунок 7.4. Оцінка загальної шкали

Загальний бал анкети достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах і становив 2,64 [2,38; 3,07] в I групі та 2,54 в II групі [2,16; 2,85] (p>0,05). Через 6 міс з моменту лікування, загальний бал становив 1,89 [1,66; 2,27] в I групі та 2,29 [2,00; 2,57] в II групі (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 I групі та 2,04 [1,79; 2,36] в II групі (p<0,05). На 2 рік – 0,71 [0,52; 0,86] в

І групі та 1,75 [1,32; 2,05] в ІІ групі (p<0,05). На 3 рік – 0,43 [0,29; 0,50] в І групі та 1,68 [1,11; 2,04] в ІІ групі (p<0,05).

Під час візитів в клініку окрім оцінки якості життя проводилися оральні провокаційні проби з молоком. У таблиці 7.1 показано кореляцію між кумулятивною кількістю білка коров'ячого молока (г) та результатами шкал опитувальника.

Таблиця 7.1.

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*

* - достовірність коефіцієнту кореляції (за Спірменом)

На рисунках 7.5 – 7.10 показано взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом та бальною оцінкою якості життя у різних досліджуваних шкалах у групах СОІТ та ЕД на момент завершення дослідження.

Дані рисунку 7.5 демонструють, що при використанні СОІТ у дітей з алергією до білків коров'ячого молока спостерігається поступове покращення емоційної складової, пропорційно із зростанням кумулятивної кількості білка. Водночас, чим менша кумулятивна кількість білка (нижче 4 г), тим вищий бал оцінки емоційного впливу та загального балу, що свідчить про низьку якість життя.

Дані рисунку 7.6 демонструють, що при використанні СОІТ у дітей з АБКМ спостерігається суттєве зниження бальної оцінки шкали ТЇ, пропорційно із зростанням кумулятивної кількості білка. Водночас, чим менша кумулятивна кількість білка (нижче 4 г), тим вища оцінка шкали ТЇ, та загального балу, що свідчить про низьку якість життя.

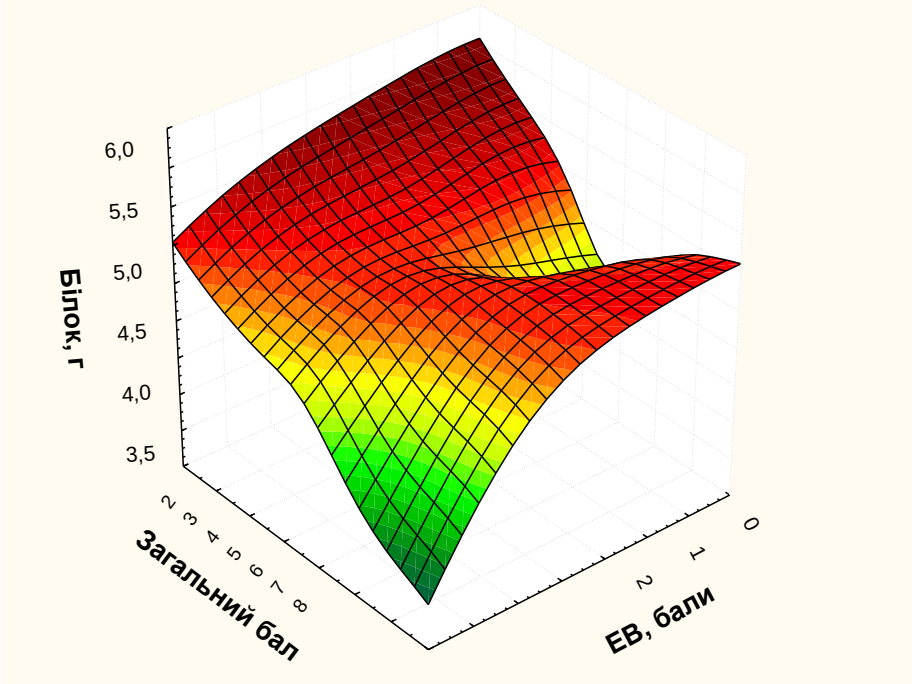


Рисунок 7.5. Взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом та балом емоційного впливу в групі специфічної оральної індукції толерантності

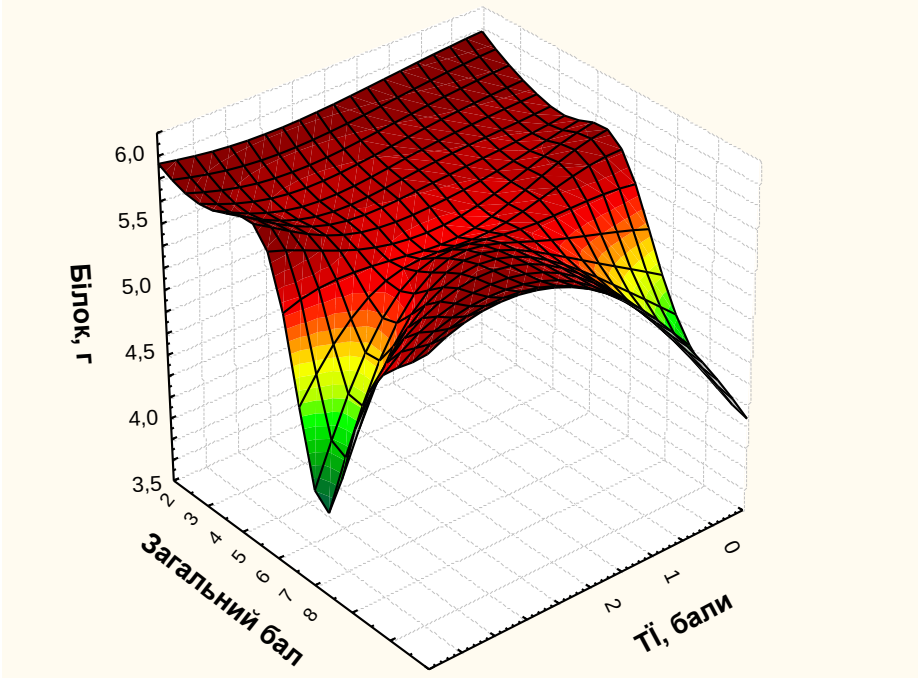


Рисунок 7.6. Взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом та балом тривоги, пов'язаної з їжею, в групі специфічної оральної індукції толерантності

Дані рисунку 7.7 демонструють, що при використанні СОІТ у дітей з АБКМ спостерігається суттєве зниження показників шкали СДО пропорційно із зростанням кумулятивної кількості білка. Водночас, чим менша кумулятивна кількість білка (нижче 4 г), тим вища оцінка шкали СДО і загального балу, що свідчить про низьку якість життя.

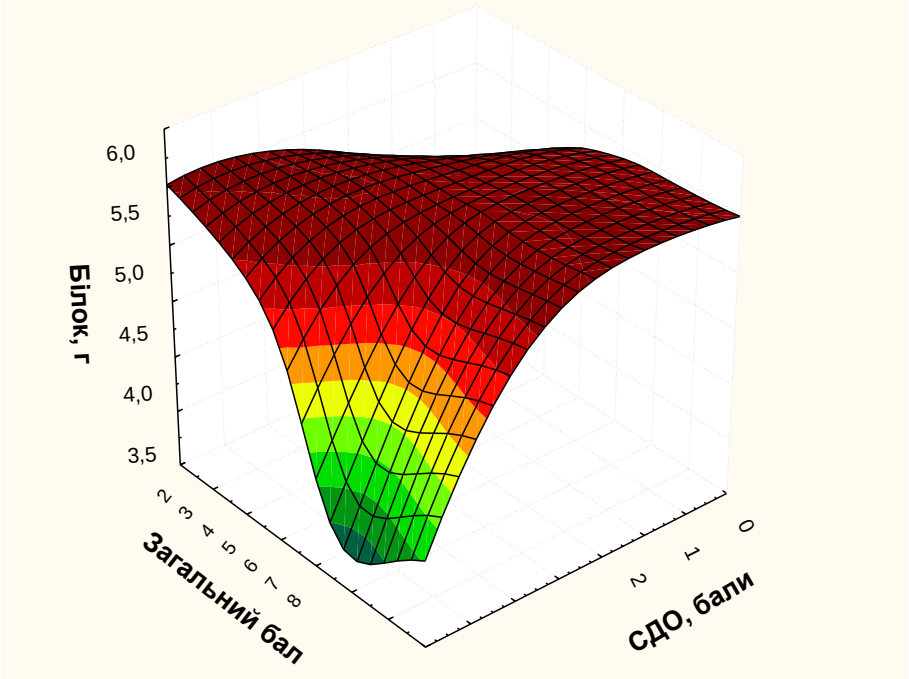


Рисунок 7.7. Взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом та балом соціального та дієтичного обмеження в групі специфічної оральної індукції толерантності

Дані рисунку 7.8 демонструють, що при використанні ЕД у великої кількості дітей з АБКМ спостерігається порушення емоційної складової, що пропорційна кумулятивній кількості білка. Мала кумулятивна кількість білка та висока оцінка шкали ЕВ спостерігається у дітей з низькою якістю життя.

Дані рисунку 7.9 демонструють, що при використанні ЕД у великої кількості дітей з АБКМ спостерігається знижена якість життя, зокрема високі показники шкали ТЇ. Чим нижча кумулятивна кількість білка та вищий загальний бал, тим нижча якість життя.

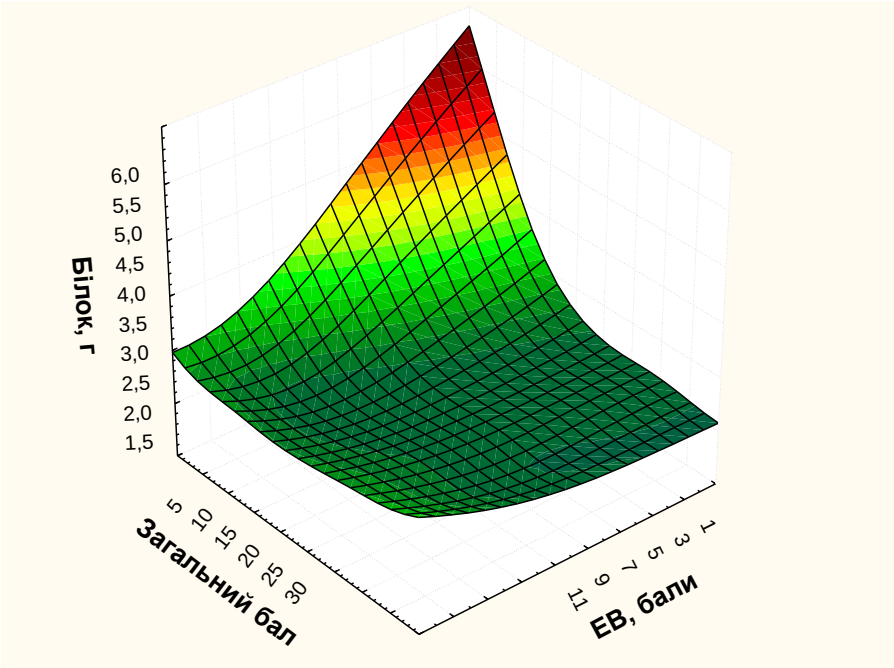


Рисунок 7.8. Взаємозв'язок поміж рівнем кумулятивної кількості білка, загальним балом та балом емоційного впливу в групі елімінаційної дієти

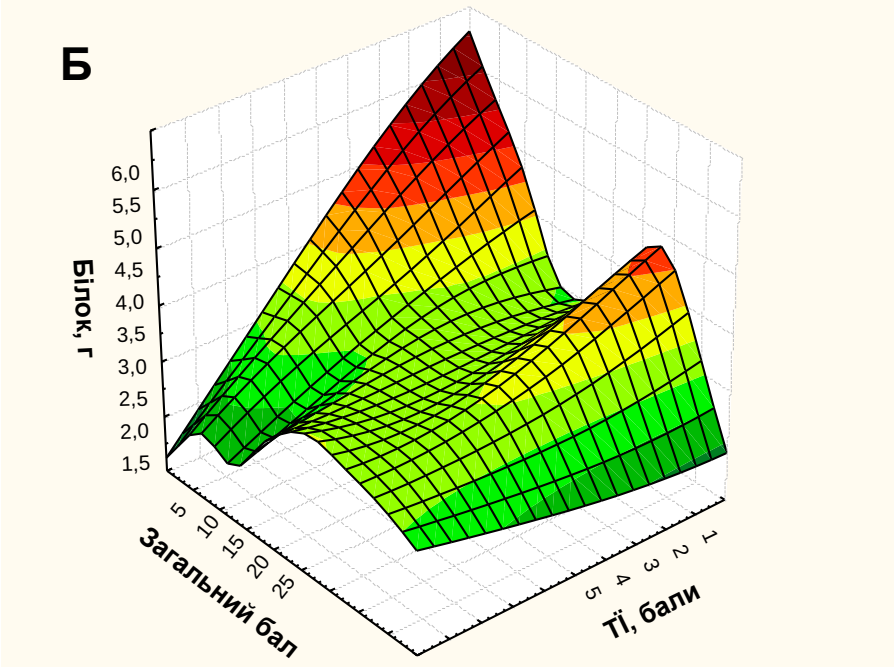


Рисунок 7.9. Взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом та балом тривоги, пов'язаної з їжею, в групі елімінаційної дієти

Дані рисунку 7.10 демонструють, що при використанні ЕД у великої кількості дітей з АБКМ спостерігається знижена якість життя, зокрема високі показники шкали СДО. Чим нижча кумулятивна кількість білка та вищий загальний бал, тим нижча якість життя.

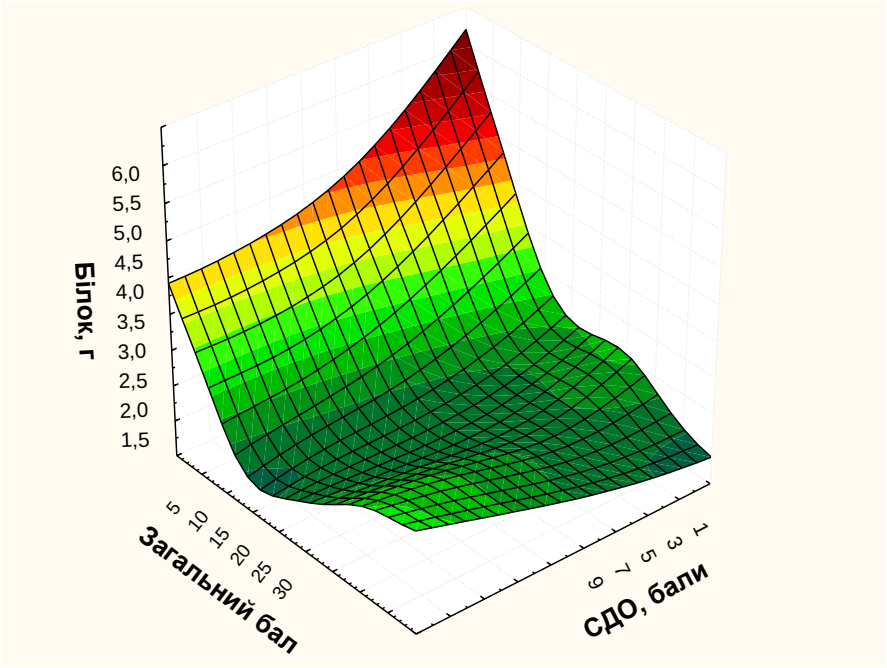


Рисунок 7.10. Взаємозв'язок поміж кумулятивною кількістю білка, загальним балом та балом соціального та дієтичного обмеження в групі елімінаційної дієти

Результати дослідження показують, що достовірний зв'язок почав спостерігалася між порівнюваними показниками вже на першому році застосування терапії. Таку ситуацію можна пояснити тим, що елімінація певних продуктів з раціону є великою проблемою для батьків і дитини. З одного боку, батьки мають великі переживання за життя своїх дітей, усвідомлюючи можливий ризик виникнення побічних реакцій на їжу. З іншого боку, цей процес складний для дітей раннього віку і дошкільнят, яким важко зрозуміти, чому вони не можуть їсти те, що вживають однолітки. СОІТ є сучасним методом лікування ХА, зокрема АБКМ, та дозволяє безпечно розширювати раціон харчування і покращити якість життя пацієнтів та їхніх батьків.

Висновки

1. Алергія до білків коров'ячого молока порушує усі сфери життя через емоційний вплив, тривогу, пов'язану зі споживання їжі, соціальні та дієтичні обмеження. Від харчової алергії страждає не лише пацієнт, а ціла родина (обмеження продуктів, скарги, часті загострення, хронічний перебіг).

2. Специфічна оральна індукція толерантності є сучасним методом лікування харчової алергії, що дозволяє безпечно розширювати раціон та покращувати якість життя пацієнтів пацієнтів та їхніх батьків.

Результати досліджень цього розділу наведено в публікаціях:

1. 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 Ukrainan language. *CEUR Workshop Proceedings*. Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine. 2020. 2753. P. 311–322. *(Scopus).* (Здобувачем проведено валідизацію опитувальника, опис, статистичне опрацювання і підготовка статті до друку).

2. 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. *Pediatria Polska – Polish Journal of Paediatrics.* 2021. 96 (1). P. 47–52. *(Scopus).* DOI: HTTPS//DOI.ORG/10.5114/POLP2021.104828. (Здобувачем проведено валідизацію опитувальника, опис, статистичне опрацювання і підготовка статті до друку).

3. 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 і участь з доповіддю).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Постійне зростання поширеності ХГ та ХА у дітей раннього віку є актуальною і невирішеною проблемою сьогодення [7, 10, 337]. Триває активний пошук причинних факторів даної патології, вивчаються патогенетичні механізми її формування, що в перспективі може стати основою створеннння чітких критеріїв діагностики, лікувальної тактики та новими важелями впливу у розробці превентивних заходів щодо запобігання розвитку і прогресування алергічної патології.

ХГ є дуже широким поняттям, зумовлюється різними патогенетичними механізмами, які проявляються подібними клінічними симптомами. Виокремлення ХА з величезного розмаїття варіантів ХГ є непростим завданням і потребує вдосконалення диференційованого діагностичного підходу [233, 268]. Саме складний діагностичний пошук є “наріжним каменем” на шляху верифікації конкретного виду ХГ [69]. Існує багато даних щодо оптимізації діагностики різних варіантів неадекватної реакції на їжу, проте до сьогоднішнього дня не вдається запропонувати загальновизнані, уніфіковані діагностичні, клінічні та лабораторно-інструментальні критерії окремих нозологічних варіантів даної патології, зокрема ХА [19, 24]. Відомо, що патогенетичним підґрунтям ХА є реакції, зумовлені різними імунними механізмами [118, 305]. Практичним лікарям доволі складно відразу ідентифікувати характер патологічної реакції на спожиту їжу, проте власне на цьому базуються рекомендації щодо способу та стилю харчування.

Впродовж останніх років суттєво розширилися уявлення щодо діагностики ХГ, яка об’єднує імунні (IgE-опосередковані, не-IgE-опосередковані або змішані) та неімунні механізми [168, 323]. Незалежно від патогенетичних особливостей клінічні симптоми є дуже схожими і визначаються залученням відповідного органу-мішені – шкіри, травного каналу, дихальних шляхів тощо [18, 107]. Виокремлення IgE-опосередкованих механізмів розвитку ХА з великого розмаїття варіантів ХГ дозволяє

оптимізувати терапевтичні підходи, зокрема персоніфікувати критерії призначення СОІТ.

Ситуація є неоднозначною не лише в плані виділення імунологічних механізмів формування захворювання, але й пов'язана з термінологічними проблемами. В діючій МКХ-10 немає рубрики, яка б класифікувала ХА і ХГ, що в свою чергу також ускладнює вивчення даної патології, оскільки вона неоднозначно фіксується статистично, розсіюється між різними нозологічними формами, залежно від наявних домінуючих клінічних проявів з боку ураженого органу-мішені [320]. Зокрема, симптоми ХГ та ХА можуть бути зашифровані в чотирьох розділах загальноприйнятої класифікації кодування захворювань та включають багато можливих клінічних форм: алергічний риніт неуточнений (J30,4); бронхіальну астма з переважанням алергічного компоненту (J45,0); алергічний та аліментарний гастроентерит та коліт (K52,20); атопічний дерматит (L20); алергічний контактний дерматит (L23); алергічна кропив'янка (L50,0); дерматит, викликаний харчовими продуктами, прийнятими внутрішньо (L27,2); анафілактичний шок як несприятлива реакція на вживання їжі (T78,0); ангіоневротичний набряк (T78,3) тощо [108].

Великі сподівання на вирішення проблеми стандартизації підходів щодо трактування ХГ та ХА в Україні та світі покладаються сьогодні на впровадження нової форми МКХ-11, перехід на яку рекомендований з 1 січня 2022 року. Ця класифікація медичних захворювань містить ключові зміни щодо розширеного кодування алергії, віднесені в кваліфікаційну рубрику "Порушення імунної системи. Алергічні реакції і реакції гіперчутливості". Новий принцип групування полягає в ідентифікації локалізації алергічного запалення, а наявні нозологічні форми мають чітко зазначений зв'язок із та вкладаються у шість підкласів: алергічні чи гіперчутливі розлади, пов'язані з дихальними шляхами; алергічні чи гіперчутливі розлади, пов'язані з оком; алергічні чи гіперчутливі розлади, пов'язані з шкірою чи слизовими оболонками; алергічні або гіперчутливі розлади, пов'язані з травним каналом; анафілаксія; складні алергічні чи гіперчутливі стани [344].

Впродовж останніх років змінилося трактування та уявлення щодо харчової алергії, при якій існуючі діагностичні та терапевтичні можливості сфокусовані на IgE-залежних механізмах та формуванні клінічної та імунної толерантності. Тривають активні дискусії щодо розбіжностей механізмів розвитку оральної толерантності на фундаментальному рівні [55]. Глибоке вивчення процесів дозволяє виокремлювати IgE-залежні механізми та аргументовано підходити до процесу лікування і розуміння проблеми в цілому [111]. Доведеним є факт, що порушення процесів формування толерантності у ранньому віці призводить до розвитку харчової сенсибілізації із залученням Th2-залежних механізмів з виробленням специфічних IgE [79, 84, 404]. Харчова алергія часто є першою клінічною ланкою атопічного маршу [81, 117, 176, 287]. Структура сенсибілізації до різних груп алергенів змінюється з віком, проте у ранньому віці найбільше клінічне значення має коров'яче молоко [294, 346, 387].

Незважаючи на тривалу історію вивчення ХГ, все ще нез'ясованими залишається відповіді на ряд актуальних запитань: Чи існує генетично детермінована схильність у розвитку АБКМ у дітей раннього віку? На підставі яких критеріїв визначати групу ризику щодо формування АБКМ? Які відмінності у впливі елімінаційної дієти та СОІТ на організм, який активно росте і розвивається? Які критерії ефективності СОІТ?

Таким чином, актуальність теми і ряд невирішених в ній проблем спонукала нас глибше вивчити ряд питань та визначила мету дослідження.

Мета роботи: 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 та формування специфічної оральної толерантності.

Для досягнення поставленої мети було сформовано 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 IgE-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.

Дослідження проводилося у чотири етапи. На першому (епідеміологічному) етапі проводилося вивчення поширеності харчової гіперчутливості у дітей раннього віку Львівської області впродовж 2016-2017 рр. Роздано 4500 анкет, отримано відповіді від 3267 (72,6 % респондентів), з них детальному аналізу підлягало 3214 анкет (71,42 % від загальної кількості розданих). Згідно даних епідеміологічного дослідження було виявлено, що частота харчової гіперчутливості у дітей раннього віку Львівської області за даними анкетування становить 25,20 % від загальної кількості респондентів, 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 %).

Дані результати перекликаються із представленими в наукових джерелах фактами, які свідчать про те, що саме сенсибілізація до коров'ячого молока є основною в структурі ХГ та ХА у дітей раннього віку [70, 177, 365]. Проведені багаточисельні дослідження у світі показали, що у загальній популяції ХГ становить 12 – 25 %, в той час як ОПП виявляється позитивною лише у 1,3 –

3,5 %, що підтверджує гіпердіагностику імунної ХГ [373, 378, 392]. Слід зазначити, що ХА у дітей раннього віку переважно проявляється гіперергічною (імунологічною) реакцією на один або декілька білків коров'ячого молока [28]. І хоча симптоми харчової алергії повідомляють 10 – 15 % респондентів, подальші дообстеження виявляють захворювання у значно вужчій групі дітей – 6 – 8 % віком до трьох років і 3 – 4 % шкільного віку [155]. Проведений аналіз епідеміологічних досліджень щодо поширеності АБКМ, підтверджених оральною провокаційною пробою, дозволив виявити захворювання у 2 – 3 % дітей [13]. Існує велика кількість досліджень, які намагаються оцінити частоту і поширеність АБКМ [77], проте ці результати важко порівнювати через гетерогенність критеріїв, зокрема різі географічні регіони, вихідні характеристики популяції, вік, критерії включення і оцінки діагнозу [56, 120]. Більшість проведених досліджень показують результати в певний віковий період життя дитини і здебільшого охоплюють ранній вік [7, 311]. Переважна більшість досліджень проведені закордоном [165, 188, 229]. Цінним є отримання результатів в межах України і співставлення даних із власним регіоном.

В свою чергу, багато літературних даних підтверджують, що часто пацієнти переоцінюють зв'язок симптомів із вживанням певних харчових продуктів, що призводить до нераціонального призначення тривалих елімінаційних дієт [6, 154, 399]. Зокрема, дослідження Пахольчук О.П. показали, що із 340 дітей шкільного віку із вказаною ХГ до молока та / або курячого яйця, ОПП виявилася позитивною у 37,64 %, причому у переважної більшості – 70,31 % результат був позитивним із одним продуктом і в 71,09 % причиною позитивної реакції було коров'яче молоко [70]. Таким чином, правильна верифікація причини ХГ дозволяє уникнути строгих дієтичних обмежень.

На жаль, в Україні не проводилося структурованого вивчення ХГ та ХА у дитячій популяції, а вибіркові дані в окремих регіонах порівнювати складно [5, 8]. Існує гостра потреба проведення уніфікованого вивчення даних захворювань в нашій країні, виокремлення причинних факторів захворювання, що в свою чергу стало б підставою для формування правильного підходу до терапевтичної

тактики, основою для розробки профілактичних заходів та вектором у розробці персоніфікованих прогностичних критеріїв.

Зокрема, згідно отриманих нами даних під час епідеміологічного вивчення ХГ у дітей в різних клімато-географічних зонах Львівської області розподіл був наступним: м. Львів (36,3 %), Лісостеп (28,5 %), Полісся (24,3 %), Передкарпати (20,7 %), Карпати (16,3 %). Такі дані можна пояснити тим, що жителі Львова мали найбільшу наближеність до спеціалізованих медичних закладів і відповідно ширший спектр спеціалізованих діагностичних можливостей. Жителі Передкарпатської та Карпатської зон територіально більш віддалені від спеціалізованих медичних закладів, тому серед них зареєстрований найнижчий відсоток діагностики харчової гіперчутливості, що обґрунтовується рідшим зверненням до лікарів.

Вибірки були репрезентативними по частках міських і сільських жителів стосовно своїх регіонів. 58,4 % серед опитаних були жителями міст (Львів та перевага в двох інших зонах – Лісостеп і Полісся). Наявність старої будівлі зафіксували 59,6 % сімей, сире помешкання – 45,6 %, а фактор тютюнопаління був присутній у 3,5 % респондентів ($p < 0,001$).

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

Кожен регіон в межах однієї країни є унікальним і має свої сформовані уподобання та звички в харчуванні, пов’язані з територіальними та культуральними особливостями. Зокрема, у Карпатах виявлено більшу кількість гіперчутливості до риби (27,27 %) і меду (22,22 %), ніж в інших регіонах, що, ймовірно, пов’язано із частішим вживанням даних продуктів в раціоні дитини. В той час як гіперчутливість до сої практично виявлена лише у жителів Львова (8,52 %). Слід звернути увагу, що окреме вживання сої є досить рідкісним в популяції жителів Львівської області, проте вона є прихованим складником в багатьох інших продуктах – кондитерські та м’ясні вироби, соуси, напівфабрикати. Для того, щоб зафіксувати гіперчутливість до сої у

дитини, в більшості випадків необхідно проходити додаткові обстеження у спеціалізованих медичних закладах. Невідомі причини конкретного виду харчової гіперчутливості становили 8,78 % в загальному, проте найбільша частка припадала на Карпати (34,34 %), що теж пов'язано з браком діагностичних можливостей через географічну віддаленість від спеціалізованих медичних закладів.

У віковій структурі розвитку гіперчутливості до молока виявлено, що у 83,75 % дітей раннього віку прояви захворювання були виявлені до досягнення 2-х річного віку, проте основна частка (51,62 %) припадала на вікову групу 1-2 роки.

Жителі міста Львова найменше використовували в своєму раціоні прості домашні продукти – 23,1 %, в той час у Передкарпатах і Карпатах показник становив 59,6 % і 59,5 % відповідно. В той же час, частка куплених продуктів була найвищою у Львові – 48,6 % і найнижчою у Карпатах (27,2 %), Передкарпатах (28,7 %) і Лісостепу (30,0 %). У своєму харчуванні напівфабрикати і дитяче банкове харчування найширше використовували жителі Лісостепу (25,1 %) і Львова (18 %). Пункти масового харчування (кафе, ресторани, в тому числі фаст-фуди) значно частіше відвідували жителі Львова (10,2 %), порівняно з іншими респондентами. Отримані результати показують інформацію, що значно частіше люди почали звертатися до штучно синтезованої та неорганічної їжі, навіть у групі дітей раннього віку. Безумовно, така ситуація не може проходити безслідно і якщо не відображається на здоров'ї дитини в даний час, то формує культуру і стиль харчування на подальше життя.

Проведене епідеміологічне дослідження підтверджує важливість вивчення поширеності захворювання у певному регіоні, адже проживання в різних клімато-географічних зонах, формує індивідуальний характер і стиль харчування.

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.

Зокрема, ймовірність розвитку гіперчутливості до коров'ячого молока у дітей раннього віку можна оцінити комплексно на підставі математичної моделі ($p<0,0001$), у яку увійшло вісім ознак. Ризик формування харчової гіперчутливості зростає, якщо у родині відзначаються захворювання шкіри (V4; коефіцієнт множинної кореляції R = 1,36), поліноз (V2; R = 1,16), кропив'янка (V3; R = 0,67), бронхіальна астма (V1; R = 0,61), хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (V5; R = 0,21), а також за наявності тютюнопаління в сім'ї (V6; R = 1,06) і частого споживання їжі в пунктах масового харчування (V8; R = 0,10). Водночас ризик знижується за умови проживання в місті (V7; R = - 0,75). Наявність у дитини певної ознаки отримує цифру 1, а відсутність – 0, що вноситься під час обчислення у формулу.

Вірогідність формування ХГ у конкретної дитини раннього віку (P(z)) підраховують формулою:

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

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

Отримані результати дозволяють персоніфіковано прогнозувати ризик розвитку ХГ у дитини та розширити групу дітей, яким потрібно призначати профілактичні заходи. Розробка даної моделі має суттєву наукову і практичну цінність та рекомендована до широкого застосування з використанням "вікна

можливостей", коли правильні і вчасні рекомендації в напрямку профілактики дають змогу попередити розвиток захворювання.

Результати наших досліджень значною мірою співпадають з дослідженнями науковців в Італії [290], Польщі [209, 294] та США [316], в яких було доведено, що наявність обтяженого анамнезу, несприятливі умови проживання та тютюнопаління в сім'ї суттєво підвищують ризик розвитку харчової гіперчутливості. Окрім цього, аналіз літературних джерел показав, що переважна більшість сучасних гіпотез, пов'язаних із зростанням поширеності ХГ у дітей, мають прямий зв'язок із харчуванням та урбанізацією. Залишається актуальною і гігієнічна гіпотеза, яка за результатами багатьох досліджень підтверджує, що проживання в індустріальних зонах, які являють собою промислові та технологічні парки є значним фактором ризику розвитку ХГ, зокрема ХА. Відомо, що алергічні захворювання є більш поширеними у західних промислово розвинутих країнах, ніж у тих, що розвиваються [102,174]. З погляду імунології, гігієнічна гіпотеза пояснюється наявністю дисбалансу між імунною відповіддю Th1 і Th2, при якому мікробна стимуляція дендритних клітин через toll-подібні рецептори на рівні слизової оболонки травного каналу або інших лімфоїдних тканин у ранньому віці може стимулювати регуляторні Т-клітини, які захищають від розвитку алергії завдяки секреції IL-10 і трансформуючого фактору росту β [107,193].

Другий етап дослідження передбачав діагностичний пошук харчової гіперчутливості та виокремлення з цієї великої групи IgE-залежної АБКМ. Відбір дітей проводився із першого етапу, застосовувалася розширена діагностична програма, яка передбачала детальний збір анамнезу, проведення нашкірного алерготестування, визначення sIgE до екстрактів алергенів молока в сироватці крові, постановку ОПП з молоком чи молочною сумішшю. Виокремлення IgE-залежної АБКМ є дуже складним завданням, проте дуже важливим у практичній медицині. На цьому етапі потрібно опиратися на клінічні симптоми та їхнє співставлення із результатами нашкірного алерготестування, кількісного визначення концентрації специфічних IgE до

екстрактів алергенів та результатів ОПП [7, 78, 154]. Проведення оральних провокаційних проб проводилося в Львівському міському дитячому алергологічному центрі на базі КНП „МДКЛ м. Львова" за методом, розробленим професоркою Antonella Muraro на базі Університетської лікарні м. Падуя (Італія), за її згодою. Визначався профіль толеранції білків коров'ячого молока у пацієнтів: не толерує (0 – 0,99 г), частково толерує (1 – 3,99 г), повністю толерує (понад 4 г). Дискутуються часові інтервали у розмежуванні IgE-залежної харчової алергії, при якій симптоми переважно виникають через кілька хвилин – кілька годин з моменту споживання продукту [198, 224, 290]. Окремі дослідження показують, що не-IgE-залежна ХГ супроводжується розвитком клінічних симптомів у різний час, проте переважно в часовому інтервалі від 12 до 72 год з моменту проведення ОПП [71, 114].

Із 3214 респондентів на другий етап було запрошено 528 осіб раннього віку, з них 277 дітей, батьки яких вказали на наявність харчової гіперчутливості до молока під час заповнення анкетних даних, і 251 рандомно обраних респондентів, батьки яких відзначали наявність повного здоров'я у їхніх дітей. На участь у дослідженні погодилося 288 дітей, з яких 209 з гіперчутливістю до коров'ячого молока та 79 кваліфіковані батьками як "здорові". Такий розподіл показав, що батьки здорових дітей є менше зацікавлені у візитах до лікаря.

У процесі реалізації діагностичної програми серед групи дітей з вказаною гіперчутливістю до молока (n=209) у 107 було підтверджено IgE-залежну АБКМ (65 з них погодилися на третій етап дослідження), в 70 діагностовано не-IgE-залежну ХГ і в 32 харчову гіперчутливість не підтверджено. IgE-залежна АБКМ підтверджувалася наявністю клінічних симптомів, результатами нашкірного алерготестування до молока (папула ≥ 3 мм), підвирівням sIgE до екстрактів алергенів молока (≥ 0,35 МО/мл) та позитивною ОПП (поява симптомів при споживанні < 4 г білка коров'ячого молока).

У разі присутності клінічних симптомів, але від'ємних результатів нашкірного алерготестування до молока (папула < 3 мм) та рівня sIgE до

екстрактів алергенів молока (< 0,35 МО/мл) і водночас позитивного результату ОПП, у дитини кваліфікували не-IgE-залежну харчову гіперчутливість.

У випадку від'ємних результатів нашкірного алерготестування до молока (папула < 3 мм) та рівня sIgE до молока (< 0,35 МО/мл), негативної ОПП (відсутність симптомів до 72 год з моменту споживання > 4 г білка коров'ячого молока), наявність гіперчутливості до молока спростовували.

З групи "здорових" дітей (n=79) було виключено 14 осіб (в 12 виявлені дані щодо захворювань, про які батьки не вказали в анкеті, а 2 дітей діагностовано безсимптомну сенсибілізацію до молока). Даний етап завершився виділенням основної групи дітей з IgE-залежною АБКМ (n=65) та групи порівняння, яку склали здорові діти (n=65).

У третій етап (проспективне клінічне дослідження) залучали дітей для апробації різних схем дієтичної корекції при IgE-залежній АБКМ і порівняння їх із здоровими однолітками. Дослідження включало 130 дітей, з яких 65 пацієнтів з АБКМ сформувало основну групу, а 65 здорових – склали групу порівняння. Дітей основної групи рандомізовано для призначення різних схем дієтичної корекції, з них 33 обрано для застосування СОІТ, 32 отримували ЕД. У групі порівняння (здорові діти) в 24 був обтяжений щодо алергії анамнез (ОАА).

Серед дітей з АБКМ у групі СОІТ було 60 % хлопців, а у групі ЕД 46,7 % (p = 0,3). Середній вік на старті лікування у групі СОІТ становив 14,6 ±3,86 міс та 14,5 ± 3,18 міс у групі ЕД (p = 0,88).

Серед здорових дітей було 56,10 % хлопців у групі ОАА та 50,00 % у групі без обтяженого щодо алергії анамнезу (БОАА) (p = 0,63). Середній вік на старті дослідження становив 15,63 ± 3,92 міс у групі ОАА та 17,42 ± 5,37 міс у групі БОАА (p = 0,16).

Згідно з існуючими літературними даними відомо, що ХА може проявлятися різними симптомами, залежно від ураженого органу-мішені [77, 172]. Така ж ситуація спстерігалася і в нашому дослідженні. У дітей з АБКМ в обох групах домінували шкірні симптоми (63,3 та 56,7 % відповідно), на

другому місці за частотою реєструвалися ураження травного каналу (40,0 та 43,33 %), на третьому – респіраторні симптоми (10,0 та 16,7 %). Комбіновані симптоми зустрічалися в 13,3 % дітей в обох групах.

Серед шкірних симптомів спостерігалися кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, атопічний дерматит. Скарги з боку травного каналу проявлялися болями в животі, нудотою, блюванням, діареєю. Респіраторні симптоми – прояви бронхіальної обструкції (сухий кашель, свистяче дихання, ядуха) та алергічного риніту (слизові виділення з носа, чхання).

На даному етапі дослідження проводилася поглиблена молекулярна алергодіагностика з визначенням специфічних IgE до мажорних і мінорних ркомпонентів молока. Цей метод діагностики алергії протягом останніх років почав активно використовуватися в клінічній практиці і є вкрай важливим у разі призначення СОІТ. Багато авторів підкреслюють потребу постійного поглибленого вивчення природи алергії, адже багато фактів залишаються до кінця не з'ясованими, а уточнення наявності специфічних IgE до мажорних та мінорних компонентів алергенів коров'ячого молока дозволяє прогнозувати ризик розвитку побічних реакцій під час проведення ОПП, визначитися із потребою і місцем проведення проби (кабінет алерголога, спеціалізований стаціонар, відділення інтенсивної терапії) та прогнозувати ефективність СОІТ [78, 233, 297]. Компонентне визначення сенсибілізуючого профілю пацієнта, розроблене в Австрії під керівництвом Rudolf Valenta, дало великі діагностичні можливості [125]. Висока чутливість даного методу дозволяє виявити істинний білок, який є першопричиною виникнення алергії та призначити етіотропну СОІТ саме тим алергеном, до якого виявлена сенсибілізація [55, 89]. Отже, для поглибленого вивчення показів до проведення СОІТ і прогнозування її ефективності у дітей основної групи було проведено молекулярну алергодіагностику з визначенням специфічних IgE до компонентів алергенів молока та перехресно-реактивних альбумінів, а саме до мажорних компонентів молока (sIgE до Bos d 8 – казеїну, sIgE до Bos d 5 – β-лактальбуміну, sIgE до Bos d 4 – α-лактглобуліну), до мінорного компоненту (sIgE до Bos d 6 – бичачого сироваткового альбуміну) та

компонентів, які перехресно реагують з сироватковим альбуміном (sIgE до Fel d 2 – сироваткового альбуміну кота, sIgE до Can f 3 – сироваткового альбуміну собаки).

Оцінка молекулярного профілю дозволила зафіксувати найвищі показники sIgE до трьох мажорних молекул: до Bos d 4 – 2,10 в групі COIT та 2,00 в групі ЕД, kUa/L; sIgE до Bos d 8 – 1,90 та 1,55 відповідно, kUa/Lта sIgE до Bos d 5 – 0,85 та 1,60 відповідно, kUa/L.

Четвертий етап дослідження полягав у проведенні трьохрічного катамнестичного спостереження за дітьми.

В ході виконання проспективного дослідження проводилося детальне вивчення особливостей перебігу АБКМ у дітей при застосуванні різних методів дієтичної корекції та порівняння показників їх стану здоров'я із здоровими однолітками і 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) .

У процесі проведення дослідження вибуло 10 дітей (5 із основної групи і 5 з групи порівняння). Усі вони вибули в короткий час з моменту початку дослідження і не були включені в кінцевий аналіз результатів. Серед п'яти дітей групи порівняння, троє відмовилися від подальших візитів у медичну установу, а сім'ї двох змінили місце проживання. З основної групи двоє дітей вибули через недотримання рекомендацій щодо вилучення молочних продуктів із раціону і троє відмовилися застосовувати схему COIT, оскільки щоденне застосування малих доз молока та поступове нарощування його кількості викликало для них незручності. Слід зазаначити, що даний метод доцільно застосовувати виключно у сім'ях з високою прихильністю до виконання лікарських рекомендацій. Найважчим є інціальний період, коли батькам необхідно зрозуміти суть дієтичної корекції та впровадити її у раціон дитини. Важливість психологічної підтримки батьків під час проведення COIT підтверджують дуже багато літературних джеерел, але на практиці це організувати завжди нелегко [214, 249]. Переважнно проведенням COIT займається ціла команда працівників, в яку входить лікар-алерголог, нутриціолог, психолог та цілодобова служба зворотнього зв'язку (у разі

виникнення запитань – телефонний контакт, електронний лист тощо) [246]. Організувати такий процес складно, але за таких умов пацієнт і його сім'я почувають себе більш безпечно і показують вищу прихильність до лікування [157].

Кінцевий аналіз результатів дослідження проведений середу 120 дітей, які завершили дослідження повністю.

Усі діти (n=120), були залучені для вивчення генетичних маркерів схильності до АБКМ. Проведений аналіз поліморфізму генів *IL-4 T589C* (rs2243250 = C-590T, промоутер, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln). Вивчення особливостей генотипів і алелів поліморфних локусів R130Q гену *IL-13* проведено у 104 дітей, а T589C гену *IL-4* у 102 дітей. Секвенування ДНК у локусі R130Q гену *IL-13* не вдалося виконати за технічними причинами у 16 (13,33 %) дітей, а локусу T589C гену *IL-4* у 18 (15 %) обстежених відповідно. 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).

Вибір щодо вивчення даних поліморфізмів генів був не випадковим. Нещодавно у ряді досліджень було виявлено, що поліморфізми в генах *IL-4* та *IL-13* часто є пов'язані з підвищеним ризиком розвитку алергічних захворювань, зокрема атопічного дерматиту, алергічного риніту і бронхіальної астми [12, 288]. Ген *IL-4* часто називають геном «критичного цитокіну запалення», який активує гуморальний імунітет, посилює синтез імуноглобуліну Е. Ген *IL-13* викликає альтернативну активацію макрофагів, які беруть учать в активації реакцій Th2 типу [24]. Обрані поліморфізми входять у загальновідому базу "The coding DNA sequence", сьогодні вивчається їх зв'язок

із формуванням різної патології, проте ще відкритим залишалося питання їх впливу на ризик формування АБКМ у дітей.

Зокрема, у дослідженнях проведених іранськими вченими, відсутньою була достовірна різниця між поліморфізмом R130Q (rs20541) гену *IL-13* та ризиком виникнення астми [300], такі результати наковці пояснюють тим, що поліморфні варіанти гена *IL-13* не являються єдиною прямою причиною виникнення бронхіальної астми – гетерогенного захворювання, що має велику кількість клінічних фенотипів та імунологічних ендотипів. Також не виявлено зв'язку даного генетичного маркеру з концентрацією загального IgE [46, 212].

Цікаві результати отримав Aravind Yadav et al., що досліджував схильність до алергічного риніту. Проведене молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу R130Q (rs20541) гена *IL-13* показало достовірно підвищену частоту генотипу GA, алеля A у пацієнтів з алергічним ринітом, на відміну від здорових людей контрольної групи. Однак, гомозиготи по генотипу AA показали відсутність зв'язку з алергічним ринітом. Розподіл генотипів поліморфного локусу T589C гена *IL-4* показав, що частота генотипу CC та алеля C була статистично вищою у пацієнтів з алергічним ринітом, на відміну від здорових людей контрольної групи [6]. Відсутньою була достовірна різниця між генотипами поліморфного локусу R130Q (rs20541) гена IL-13 при вивченні схильності до виникнення астми, проте, доведено, що алель A асоціюється з високими шансами розвитку астми [7].

T. Ye. Shumna et al. проаналізували взаємозв'язок поліморфізму T589C гена *IL-4* з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, атопічним дерматитом і дійшли висновків, що генотип CC гена *IL-4* асоціюється з бронхіальною астмою (ВШ = 4,31; 95 % ДІ = 1,63–11,36; p = 0,002) та алергічним ринітом (ВШ = 4,32; 95 % ДІ = 1,04–7,81; p = 0,04) [9]. Метааналіз, який включав 55 досліджень проведений Ahmad Kousha et al. показав, що генотип CT поліморфного локусу T589C гена *IL-4* був пов'язаний з підвищеним ризиком астми у населення в цілому, не залежно від етнічної приналежності. Також, встановлено, що у дітей

з астмою, вірогідно частіше зустрічався генотип АА поліморфного локусу R130Q (rs20541) гена *IL-13*, в порівнянні із здоровими [10].

Отримані нами дані перекликаються з результатами багатьох дослідників, які вивчали аналогічні поліморфні варіанти генів у фокусі ризику розвитку атопічних захворювань, а це означає, що ми обрали правильний шлях. АБКМ проявляється ще на перших місяцях життя дитини і є ключовою ланкою у формуванні «атопічного маршу». На жаль, генетичні аспекти АБКМ досліджені вкрай мало як на Україні, так і за її межами, хоча її актуальність і поширеність у сучасному світі прогресивно зростає.

Враховуючи доступні дані літературних джерел та результати власного дослідження можна стверджувати, що дія на організм дитини різноманітних факторів може значно змінювати профіль генної експресії, тим самим визначаючи особливості індивідуальної відповіді організму.

Проведене дослідження показало, що у дітей з АБКМ зареєстровано достовірно вищу частоту генотипів GA та AA поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* (43,5 % проти 22,4 % в групі порівняння; $p < 0,05$) і (8,7 % проти 0 % в групі порівняння; $p < 0,05$) відповідно у порівнянні із здоровими дітьми. Наявна достовірно вища частота генотипу GG поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* у здорових дітей групи порівняння в порівнянні із даними дітей основної групи з АБКМ (77,6 % проти 47,8 %; $p < 0,01$), що говорить про протективну дію генотипу GG відносно ризику розвитку у дітей раннього віку алергії до білків коров'ячого молока. Наявність у дитини генотипу GA поліморфного локусу R130Q гену *IL-13* збільшує ризик формування у дитини АБКМ (ВШ з 95 % ДІ 2,66 (1,14-6,22; $p < 0,05$).

Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму R130Q гену *IL-13* в обстежених групах дітей показав, що алель G достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався у здорових дітей групи порівняння (88,8 %) по відношенню до дітей основної групи з АБКМ (69,6 %). І навпаки, алель А достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався в основній групі дітей з АБКМ (30,4 %) по відношенню до здорових

дітей групи порівняння (11,2 %). Таким чином, алель А більше, ніж в 3 рази частіше зустрічався в групі дітей з АБКМ (ВШ з 95 % ДІ 3,47 (1,67-7,18); $p < 0,01$).

Аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів СС, СТ, а також ТТ однонуклеотидного поліморфізму Т589С гену *IL-4* показав достовірно вищу частоту генотипу СС поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* у дітей основної групи з АБКМ (92,2 % проти 58,8 % в групі порівняння; $p < 0,01$) в порівнянні з даними здорових дітей.

Достовірно вищу частоту генотипів СТ і ТТ поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* зафіксовано у здорових дітей групи порівняння (25,5 % проти 7,8 % в групі дітей з АБКМ; $p < 0,05$) і (15,7 % проти 0 % в групі дітей з АБКМ; $p < 0,01$) у порівнянні з даними дітей основної групи. Наведені результати, вказують на протекторні властивості генотипів СС та СТ поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* по відношенню до ризику формування у дітей АБКМ. Підрахунок відношення шансів показав, що наявність у дитини генотипу СС з поліморфного локусу Т589С гену *IL-4* збільшує ризик виникнення у дитини АБКМ (ВШ з 95 % ДІ 8,23 (2,57-26,32; $p < 0,01$). Проведений аналіз розподілу алелів поліморфізму Т589С гену *IL-4* в обстежених групах дітей показав, що алель Т достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався у здорових дітей групи порівняння (28,4 %) по відношенню до дітей основної групи з АБКМ (3,9 %). І навпаки, алель С достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічався в основній групі дітей з АБКМ (96,1 %) по відношенню до здорових дітей групи порівняння (71,6 %). Отже, алель С частіше зустрічався в групі дітей з АБКМ (ВШ з 95 % ДІ 9,73 (3,28-28,9); $p < 0,01$).

Таким чином, однонуклеотидний поліморфізм став новим підходом до виявлення та локалізації генетичних детермінант атопії. Генетична схильність до алергії на білок коров'ячого молока вірогідно пов'язана з поліморфізмами R130Q, Т589 С генів *IL-13, IL-4,* що приймають участь в механізмі регуляції алергічної реакції і ідентифікація цих паттернів має як діагностичне, так і прогностичне значення для діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей.

З метою оцінки ефективності дієтичної корекції усім дітям було проведено визначення рівня кальцію в сироватці крові (двічі – на початку дослідження і через 36 міс) та IL-4 і IL-13 (тричі в дітей з АБКМ – на початку дослідження, через 12 і 36 міс; двічі у групі порівняння – через 12 і 36 міс з моменту включення в дослідження).

Імунологічні дослідження з визначенням рівнів IL-4 та IL-13 у сироватці крові проводилися в імунологічній лабораторії комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» 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”. IL-4, IL-13 являються спорідненими цитокінами, які регулюють численні аспекти алергічного запалення та атопії в цілому, саме цим обґрунтовувався вибір їхнього вивчення.

Протягом останніх років доведено, що перебіг АБКМ супроводжується зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів зі зростанням чисельності Т-хелперів, Т-лімфоцитів натуральних кілерів, В-лімфоцитів і зниженням кількості цитотоксичних Т лімфоцитів [5, 207]. Зміни в цитокіновій системі характеризуються зменшенням IL-2, ІФ-γ та зростанням IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 що залежить від важкості перебігу [28, 111].

Визначення рівня інтерлейкіну IL-4 у сироватці крові було проведено методом ІФА з допомогою набору “Thermo Fisher Scientific Human IL-4 ELISA Kit” (виробництво США). Визначення рівня інтерлейкіну IL-13 у сироватці крові було проведено методом ІФА з допомогою набору “Thermo Fisher Scientific Human IL-13 ELISA Kit” (виробництво США). Внаслідок проведених досліджень з’ясовано, що на старті дослідження рівні IL-4 та IL-13 були вищими у дітей з АБКМ, порівняно із 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, водночас у групі ЕД зріс у 2 рази ($p < 0,01$). Рівень

IL-13 зменшився у 2,6 рази в групі СОІТ та зріс у 1,5 рази у групі ЕД ($p<0,01$). Для оцінки динаміки інтерлейкінів використано метод Фрідмана з пост-хок аналізом за методом Холма. Результати показали статистично достовірну відмінність IL-4 та IL-13 у дітей з АБКМ при різних схемах дієтичної корекції, зокрема ефективність СОІТ ($p<0,01$).

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*. Виявлено, що при застосуванні СОІТ 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* та зниження IL-4 в пацієнтів з генотипом CC ($p <0,001$) поліморфного локусу T589C *гена IL-4.*

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”. Визначення рівня кальцію у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного набору «VWR International Ltd» (виробництво США). Для оцінки динаміки рівня кальцію в сироватці крові (визначення рівня проводилося на початку і на момент завершення дослідження у всіх дітей) використано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Результати показали, що показник був в межах референтної норми у всіх дітей на старті дослідження і достовірно нижчим у групі елімінаційної терапії на момент його завершення ($p < 0,05$).

У ході виконання дослідження дітям з АБКМ на кожному візиті проводилися визначення толерованої кумулятивної кількості білка коров’ячого молока шляхом проведених оральних провокаційних проб та оцінки якості життя.

Оцінка молекулярного профілю на старті дослідження та толерована кількість білка станом на момент завершення дослідження дозволила вивчити статистично значимі кореляційні зв’язки між двома відповідними ознаками завдяки коефіцієнтам кореляції Пірсона та Спірмена. Встановлено, що мажорний

компонент молока казеїн (Bos d 8) має статистично значимий кореляційний зв'язок із діаметром папули (r=0,44), sIgE до Can f 3 (r=0,39) та sIgE до Bos d 4 (r=0,28). Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) має статистично значимий кореляційний зв'язок із sIgE до Fel d 2 (r=0,64) та sIgE до Can f 3 (r=0,44), що свідчить про перехресну реактивність з тваринами, зокрема котом та собакою.

Вивчення групи дітей, які отримували елімінаційну дієту і сформували повну толерантність викликає найбільше зацікавлення, адже дає можливість зрозуміти формування природної толерантності.

Згідно з даними літератури та власних спостережень нами було відібрано чинники, які могли би впливати на формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією. Таким чином, у ході виконання роботи нами за методом логістичної регресії з прогресивною селекцією було виокремлено із 25 аналізованих чинників дев'ять, які при поєднаній дії мають вплив на формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією.

Достовірність обчислених коефіцієнтів моделі (p) становить 0,0014. R-квадрат Надельккеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,98, тобто 98,0 % дисперсії щодо формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей методом елімінаційної терапії можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників. Водночас, перевірка результатів прогнозування згідно отриманих коефіцієнтів у наявній базі даних дозволяє констатувати, що точність опрацьованої нами моделі становить 100,0 % – тобто усім дітям, які досягнули повної толерантності методом COIT було прогнозовано її наявність.

Вперше доведено, що незалежними предикторами, які зменшують ймовірність формування толерантності при елімінаційній дієті, є діаметр папули понад 5 мм та sIgE до Bos d 8, sIgE до Bos d 5, sIgE до Bos d 4, sIgE до Bos d 6 у концентрації ≥ 0,35 kUa/L.

Ймовірність формування толерантності до коров'ячого молока у дітей раннього віку методом елімінаційної терапії можна оцінити комплексно на підставі регресійної математичної моделі, у яку увійшло дев'ять ознак. Виділено п'ять, які зменшують ймовірність формування оральної толерантності при елімінаційній дієті: нашкірний тест до молока (V1;

коефіцієнт регресії β = -46,33), Bos d 8 (V4; β = -35,37), Bos d 5 (V5; β = -27,78), Bos d 4(V6; β = -49,87), Bos d 6 (V7; β = -41,94). Тобто із збільшенням показників Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 зменшується ймовірність формування толерантності у дітей методом специфічної оральної десенсибілізації. Водночас інші чинники – специфічні IgE до молока (V2; β = 11,78), загальний IgE до молока (V3; β = 0,32), Fel d 2 (V8; β = 19,46), Can f 3 (V9; β = 31,30) є предикторами розвитку толерантності – і при вищому їхньому рівні зростає ймовірність сформувати оральну толерантність до білків коров'ячого молока при елімінаційній дієті. Наявність ознаки у дитини отримує цифру 1, а відсутність – 0, що вноситься під час обчислення у формулу.

Імовірність виникнення повної толерантності до білків коров'ячого молока (m) залежно від вибраних нами факторів, обчислювалась за формулою:

$$m = \frac{1}{1+2{,}72^{-R}} * 100\ \% \quad \text{, де}$$

$$R = -46{,}33*V1 + 11{,}78*V2 + 0{,}32*V3 - 35{,}37*V4 - 27{,}78*V5 - 49{,}87*V6 - 41{,}94*V7 + 19{,}46*V8 + 31{,}30*V9 + 281{,}10.$$

Таким чином, запропонована модель дозволяє проводити індивідуальні підрахунки ймовірності сформувати толерантність до молока шляхом елімінаційної дієти. Низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом COIT.

У дітей з АБКМ на кожному візиті аналізували толеровану кумулятивну кількість білка. В групах показники були порівнюваними на старті дослідження ($p>0{,}05$), проте достовірно відрізнялася на момент завершення дослідження в динаміці і становили 6,01 [0,50; 6,01] в групі COIT та 2,66 [1,42; 2,18] в групі ЕД ($p<0{,}05$). У пацієнтів з групи COIT впродовж спостереження вдалося досягнути повної толерантності у 96,7 % (n=29), в той час у групі ЕД – у 16,7 % (n=5). Лише в одного пацієнта на момент завершення дослідження спостерігалася 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 пацієнтів ЕД через 12 міс не вдалося досягнути повної толерантності у жодного пацієнта, часткова толеранція розвинулася у 96,7 % (29) дітей та в 3,33 % (1) не було толеранції молока. Через 36 міс у 83,3 % (25) спостерігалася часткова толеранція, у 16,7 % (5) – повна.

У пацієнтів, які отримували СОІТ, уже через 12 міс з моменту призначення терапії була достовірна різниця в групі часткової толеранції білка і становила 2,92 г, порівняно з групою ЕД, де показник становив 1,69. Слід зазначити, що середня кумулятивна кількість білка у групі СОІТ зросла на 1,82 г, порівняно із стартовим показником на початку дослідження та на 0,55 в групі ЕД. Таким чином, процес формування толерантності до молока відбувався значно швидше і в більшої кількості досліджуваних у групі СОІТ та прослідковувалася достовірна різниця в динаміці через 12 міс та 36 міс з моменту призначення терапії.

Для оцінки якості життя ми валідизували 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 містив 14 запитань і включав вивчення емоціного впливу(ЕВ), тривоги, пов'язаної з їжею (ТЇ), соціальних та дієтичних обмежень (СДО). Для порівняння приростів цих показників якості життя в групах дослідження використано метод Фрідмана та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Опитування проводили п'ять разів. Загальний бал показників достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах ($p>0,05$). Результати показали статистично достовірну відмінність ТЇ в оцінці якості життя почала спостерігатися через 6 міс з моменту застосування СОІТ ($p<0,05$), а ЕВ та СДО – 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 І групі та 2,54 в ІІ групі [2,16; 2,85] ($p>0,05$). Через 6 міс з моменту лікування, загальний бал становив

1,89 [1,66; 2,27] в I групі та 2,29 [2,00; 2,57] в II групі (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 I групі та 2,04 [1,79; 2,36] в II групі (p<0,05). На 2 рік – 0,71 [0,52; 0,86] в I групі та 1,75 [1,32; 2,05] в II групі (p<0,05). На 3 рік – 0,43 [0,29; 0,50] в I групі та 1,68 [1,11; 2,04] в II групі (p<0,05).

Окремим фрагментом нашої роботи було вивчення клінічних характеристик пацієнтів з харчовою анафілаксією. Троє дітей з анафілаксію в анамнезі не увійшли в основний протокол дослідження через критерій виключення та були запрошені для аналізу причин анафілаксії, виявлення яких дозволить остерігатися причинних алергенів у майбутньому та попередити нові епізоди. Згідно постулату Всесвітньої організації охорони здоров'я, ідентифікація превентивних заходів у розвитку анафілаксії – одна з основних задач медицини. Обстеження проводилися з допомогою багатокомпонентного фотометричного аналізу ALEX MADX Immunoassay („MedTech", Австрія) в медичній лабораторії „Ескулаб". У всіх дітей підтверджено IgE-залежну АБКМ та верифіковано причини анафілактичних реакцій, серед яких молоко, гречка, риба, горіхи. Даній групі пацієнтів та двом здоровим дітям проводилося 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. Вперше досліджено, що за умов алергії на коров'яче молоко на еозинофілах відбувається зростання кількості зв'язаних молекул IgE та антиген-специфічних мішеней (p<0,05). Доповнено наукові дані про те, що зростання інтегрованої кількості рецепторів та середнього значення флуоресценції еозинофілів свідчить про метаболічну активацію клітин та пояснює розвиток клінічних симптомів у дітей з анафілаксією в анамнезі. Слід зазначити, що метод вивчення змін поверхневих рецепторів еозинофілів має великі перспективи, оскільки може розглядатися як маркер ефективності лікування АБКМ методом СОІТ.

Таким чином, проведені нами дослідження довели, що першим кроком в алергологічному обстеженні пацієнтів з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока повинно бути проведення оральних провокаційних проб та шкірне тестування. Наступним етапом – визначення специфічних IgE до екстрактів алергенів і молекул коров'ячого молока.

ОПП э золотим стандартом діагностики АБКМ, проте їхнє місце у діагностиці ХГ залишається дискутабельним через високий ризик анафілаксії та вікові обмеження. Саме тому добрим практичним рішенням є прогнозування ризику ОПП, що у частині випадків дозволить знизити навантаження на організм та спростить роботу лікаря. Сьогодні триває активна розробка комп'ютерних програм, які підраховують претестову вірогідність алергії для прийняття рішення щодо ОПП за результатами проведеного нашкірного алерготестування та визначення рівня sIgE, що базуються на результатах меааналізів. Безумовно, за новітніми технологіями є майбутнє, але в умовах сьогодення ми повинні користуватися доступними для практичної медицини методами. Оптимізований нами діагностичний алгоритм дозволяє прогнозувати ризик важкості реакції та вибирати для подальших обстежень відповідний рівень медичної установи. Дитині віком до 12 місяців при sIgE < 0,7 kU/L дослідження треба проводити 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 рівня sIgE ≥ 0,35 kU/L та < 0,7 kU/L, папулі 3 – 4 мм тестування проводять - в кабінеті алерголога в амбулаторних умовах (низький ризик), у разі sIgE ≥ 0,7 kU/L та < 10 kU/L, папулі 5 – 9 мм – у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик), у разі sIgE ≥ 10 kU/L, папулі понад 10 мм – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик). У віці понад 3 роки у разі рівня sIgE ≥ 0,35 kU/L та < 2,0 kU/L, папулі 3 – 7 мм дослідження проводять в кабінеті алерголога в амбулаторних умовах (низький ризик), sIgE ≥ 2 kU/L та < 15 kU/L, папулі 8 – 11 мм – у спеціалізованому стаціонарі (середній ризик), sIgE ≥ 15 kU/L, папулі понад 12 мм – у відділенні інтенсивної терапії (високий ризик).

Згідно існуючих даних сьогодні актуальними є вивчення епігенетичних впливів на процеси формування ХГ. Все більше даних наштовхують на думку, що причини потрібно шукати у змінах зовнішніх факторів (харчових, середовищних, соціальних) та взаємодії між генотипом та зовнішнім середовищем. Сьогодні вже доведено, що властивості організму залежать не тільки від інформації, записаної в генетичних інструкціях, а й від епігенетичної інформаційної системи, яку, на відміну від «жорсткої» генетичної спадковості, називають «м'якою», стають зрозумілими багато феноменів, які не можуть знайти пояснення в рамках класичних генетичних уявлень [107, 125, 183, 313]. Розуміння процесів, котрі визначають епігенетичний контроль різних аспектів індивідуального розвитку організму, безсумнівно, відкриває нові перспективи, оскільки епігенетичні зміни, на відміну від суто генетичних, зворотні, і їх за потреби можна усунути [72, 320]. Саме тому в такій складній ситуації вкрай важливим є пошук причин розвитку ХГ та ХА на підставі детального аналізу факторів ризику, що в свою чергу може стати підґрунтям для формування чітких профілактичних заходів.

У цьому контексті виділено кілька гіпотез. Зокрема, гігієнічна (захисна) гіпотеза, суть якої полягає в тому, що рання експозиція до мікробних антигенів може захистити від формування атопічного дерматиту [69]. У результатах роботи Уманець Т.Р. підтверджено, що широке застосування антибіотиків, високий соціальний рівень населення призводили до скорочення інфекційних контактів у дітей, що створювало умови для девіації імунної відповіді в бік Th2, яка визначає розвиток алергічних реакцій [80].

Гіпотеза дуальної експозиції до алергенів, згідно якої сенсибілізація до харчових алергенів може з’являтися внаслідок низько дозованої транскутанної експозиції, в той час як раннє введення в раціон дитини звичайних продуктів сприяє розвитку оральної толерантності [116]. Така ситуація виникає переважно при атопічному дерматиті, при якому пошкодження шкірного бар’єру та імунної регуляції призводить до транскутанної експозиції алергену та порушенню формування толерантності. Згідно досліджень Пахольчук О.П.

та Недельської С.М. ключову роль у цьому процесі відіграє мутація генів, що відповідальні за стан шкіри, а саме – ген філаггрину та серінової протеази.

Згідно з даними Шадріна О.Г. та Гайдучик Г.А., харчування сучасної людини характеризується дисбалансом між споживанням продуктів, які містять «чисті» калорії, наповнювачів, солоду, пальмової олії та інших жирів, та дефіцитом у їжі вітамінів, есенціальних мінеральних речовин, природних жирів, антиоксидантів, незамінних амінокислот [69, 44, 112].

Багато дискусії ведеться щодо гіпотези, яка говорить про тісний зв'язок між станом мікроекології кишок та розвитком алергії [207].

Змінилося впродовж останніх років трактування АБКМ, що пов'язано із прогресом в можливостях діагностичного пошуку із залученням імунологічних, молекулярних, генетичних методів обстеження. Спостерігається величезний прорив у розумінні концепції «атопічного маршу», в якому харчова алергія розглядається як перший виток алергічних захворювань. Чітке визначення різних клінічних фенотипів і потенційних біомаркерів є ключовим елементом успішного розвитку нових персоналізованих терапевтичних підходів у хворих на АБКМ. І в цьому контексті метод СОІТ доводить свою ефективність, оскільки є єдиним на сьогоднішній день методом медичного втручання, який може впливати на природній перебіг алергічного захворювання і сприяти не лише ефективному полегшенню або зникненню симптомів, але й запобігати прогресуванню «атопічного маршу».

ВИСНОВКИ

1. Харчова алергія – важлива медична і соціальна проблема педіатричної науки і практики. У структурі харчової сенсибілізації 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, промоутер, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln). Наявність генотипу CC поліморфного локусу T589C *гена IL-4* збільшувала ризик виникнення у дитини АБКМ (ВШ 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 (ВШ 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 (ВШ з 95 % ДІ 2,66 (1,14–6,22); p < 0,05). Алель A достовірно частіше зустрічався в дітей з АБКМ (ВШ з 95 % ДІ 3,47 (1,67–7,18); p < 0,01).

7. Результати шкірного прик-тестування та оцінка молекулярного профілю сенсибілізації 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 ≥ 0,35 kUa/L. Низька ймовірність формування толерантності є рекомендацією для призначення дієтичної корекції методом COIT.

8. Застосування COIT 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 COIT дозволило суттєво покращити якість життя дитини і її батьків, що проявлялося зниженням бальної оцінки емоційного впливу (в групі COIT 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 продуту 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.

ПОСИЛАННЯ

1. Аббас АК, Ліхтман ЕГ, Піллай Ш. Основи імунології. Функції та розлади імунної системи. 6-е вид. / наук. ред. пер. В. Чоп'як. Київ: Медицина; 2020. 327 с.

2. Балаболкин ИИ. Аллерген-специфическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями. Фарматика. 2014; 4: 21-6.

3. Балаболкин ИИ. Пищевая аллергия у детей. Аллергология. 1999; 1: 43-6.

4. Беш ЛВ, Мацюра ОІ, Бобик ВП. Оральні провокаційні проби в педіатрії: показання, ризики та власний досвід. Здоровье ребенка. 2017; 12 (7): 797-802. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116185.

5. Беш ЛВ, Мацюра ОІ, Ліщук-Якимович ХО, Пакуляк РМ, Луговської СВ. Труднощі диференціальної діагностики атопічного дерматиту в дітей. Здоровье ребенка. 2018;13 (6): 570-5. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143161.

6. Беш ЛВ, Мацюра ОІ, Микитчин ОМ. Особливості підбору дієти для дітей, хворих на атопічний дерматит. В: Тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів; 2017 Лист 22-23; Львів. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2017;4 (67): 90-1.

7. Беш ЛВ, Мацюра ОІ. Алергія до білків коров'ячого молока: 5 практичних кроків до перемоги над хворобою. Львів: Простір-М; 2020. 138 с.

8. Беш ЛВ, Мацюра ОІ. Гіперчутливість до харчових додатків у дітей: аналіз причин виникнення та власний досвід діагностичного пошуку і клінічного спостереження. Прикарпат. вісн. НТШ. Пульс. 2017;8 (44): 30-7.

9. Беш ЛВ, Мацюра ОІ. Оральні провокаційні проби в педіатричній практиці. Алергія у дитини. 2017; 21-22: 35-8.

10. Беш ЛВ, Мацюра ОІ. Харчова анафілаксія: аналіз протокольних стандартів, літературних даних і власний клінічний досвід. Астма та алергія. 2017; 4: 26-31.

11. Беш ЛВ, Фус СВ, Мацюра ОІ, Микитчин ОМ. Індивідуальний підбір програм харчування у дітей з різними формами алергії. Совр. педиатрия. 2017; 7 (87): 64-9. doi 10.15574/SP.2017.87.64.

12. Волосовець ОП, Врублевська СВ. Спектр сенсибілізації у дітей раннього віку із IgE залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону. Здоров'я дитини. 2015; 1 (60): 81-6.

13. Воробьева ОВ, Гущин ИС. Контролируемое исследование эффективности и безопастности аллергенспецифической иммунотерапии: исторический аспект. Рос. аллергол. журн. 2011; 4: 3-15.

14. Гайдучик ГА. Характеристика спектра сенсибілізації дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та коморбідними алергічними захворюваннями. Перинатология и педиатрия. 2019; 1 (77): 58-62.

15. Гариб В. Молекулярный риск развития анафилаксии. В: Материалы XV Междунар. науч.-практ. конгр. Астма и алергія; 2015 Апр 24-25; Алматы, Казахстан. Алматы; 2015.

16. Дитяча імунологія: підруч. / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко, Д.В. Самарін, А.В. Бондаренко, В.П. Чернишов [та ін.]; за ред. проф. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. К.: Медицина; 2013. 720 с.

17. Зайков СВ, Богомолов АЕ. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний. Новости медицины и фармации. 2013; 14 (465): 45-50.

18. Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. Поширеність алергічних захворювань (бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту) серед дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко-епідеміологічного дослідження). Астма та алергія. 2015; 3: 28-34.

19. Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. Спектр сенсибілізації до алергенів у дітей та молоді Вінницької області з респіраторною алергією. Астма та алергія. 2016; 4: 25-9.

20. Зайков СВ, Уманець ТР, Касьяненко ГВ. Роль елімінаційних заходів в лікуванні пацієнтів з алергічними захворюваннями. 2019; 3: 41-55. doi: 10.31655/2307-3373-2019-3-41-55.

21. Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» (від 22.07.2014 № 1602-VII). Доступно: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1602-18.

22. Зубченко СО, Маруняк СР. Поширеність асоціативних зв'язків впливу ко-факторів на прояви харчової алергії. Астма та алергія. 2016; 3: 22-6.

23. Казначеева ЛФ, Ишкова НС, Казначеев КС, Дубровина ЛН, Геращенко НВ. Опыт применения смесей на основе аминокислот у детей с пищевой аллергией. Педиатрия. 2013; 92 (4): 92-6.

24. Клименко ВА. Профилактика аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Здоров`я України. 2015; 2 (33, Педіатрія): 8-9.

25. Курята АВ, Рыженко СА, Гавва ЕА [и др.]. Определение аллерген-специфического иммуноглобулина Е количественным методом отечественными иммуно-ферментными тест-системами IV поколения в дифференциальной диагностике истинной пищевой аллергии. Лаб. діагностика. 2014; 2: 14-9.

26. Ласиця ОІ, Охотнікова ОМ. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2006; 1: 36-40.

27. Ласиця ОЛ, Ласиця ТС, Недельська СМ. Алергологія дитячого віку. К.: Книга Плюс; 2004. 368 с.

28. Ласиця ОЛ, Ласиця ТС, Недельська СМ. Алергологія дитячого віку: навч.-метод. посіб. К.: Книга плюс; 2004. 368 с.

29. Лусс ЛВ, Михеева ГН, Тузлукова ЕБ, Царев СВ. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. Лечащий врач. 2004; 4: 24-7.

30. Луцкий АА, Жирков АА, Лобзин ДЮ, Рао М, Алексеева ЛА, Мейрер М, Лобзин ЮВ. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. Инфектология. 2015; 7(4): 10-22.

31. Майданник ВГ, Беш ЛВ, Колоскова ОК, Сміян ОІ. Бронхіальна астма в дітей: нові клінічні рекомендації. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства і гінекології. 2018; 12(1):28-42.

32. Майданник ВГ, Сміян ОІ, Сищенко ПІ, Попов СВ, Романюк ОК, Горбач ВА. Бронхіальна астма у дітей: навч. посіб. Суми: СумДУ; 2017. 243 с.

33. Макроносова МА, Коровкина ЕС. Компонентная диагностика новая эра в клинической аллергологии. Терапевт. архив. 2013; (10): 4-12.

34. Манина ИВ, Григорьева ИН, Сергеев АЮ, Кудрявцева ЕВ. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний. Лечащий врач. 2012; 4: 6-10.

35. Матвієнко ЮО. Особливості імунограми у хворих на бронхіальну астму та їх практичне значення. Астма та алергія. 2012; 1: 51-6.

36. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Гіпоалергенний побут: пам’ятка / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 10 с.

37. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Елімінаційно-провокаційний тест / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 16 с.

38. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Збір анамнезу та ведення харчового щоденника: пам’ятка / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 20 с.

39. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Індукція оральної толерантності: пам’ятка / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 20 с.

40. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Кліщі домашнього пороху: пам’ятка / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 10 с.

41. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Паспорт пацієнта з ризиком анафілаксії / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 10 с.

42. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Пелюшковий дерматит у дітей: особливості діагностики, принципи профілактики та лікування / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 12 с.

43. Мацюра ОІ, Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Харчова анафілаксія: як розпізнати і лікувати / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів; 2020. 6 с.

44. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 83917 від 14.12.2018 р.

45. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Науковий твір «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.

46. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Науковий твір «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.

47. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Науковий твір «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.

48. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Науковий твір «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.

49. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Науковий твір «Таблиця для розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 83916 від 14.12.2018 р.

50. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Оральні провокаційні проби в педіатричній практиці: кишеньковий довід. для лікаря і пацієнта / ЛНМУ імені Данила Галицького. 2020. 20 с.

51. Мацюра ОІ, Беш ЛВ. Особливості догляду за шкірою у дітей раннього віку з проявами атопічного дерматиту. В: Імунологія та алергологія: наука і практика. Додаток з тезами ІІІ нац. конгр. з імунології, алергології та імунореабілітації, присвяченого 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області. 2018; 2: 18-9.

52. Мацюра ОІ. Алгоритм проведення оральних провокаційних проб з молоком у дітей віком 1–3 роки: аналіз існуючих стандартів та власний досвід. Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна. Сер.: Медицина. 2021;41: 74-83. doi: 10.26565/2313-6693-2021-41-08.

53. Наумова ОО. Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики [автореферат]. К.: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»; 2015. 20 с.

54. Недельська СМ, Кузнєцова ОД, Марчук НМ, Раскіна КВ, Даценко ОМ. Якість життя дітей, які хворі на алергічну патологію. Актуальні пит. фармац. і мед. науки та практ. 2013; 3: 50-3.

55. Недельська СМ, Пахольчук ОП, Бессікало ТГ. Раціональне харчування в профілактиці та лікуванні алергії на їжу у дітей. Совр. педиатрия. 2012; 6: 113-4.

56. Недельська СМ, Пахольчук ОП. Порівняльна характеристика методів діагностики гіперчутливості до харчових продуктів у дітей. Астма та алергія. 2017; 2: 23-29.

57. Недельська СМ, Пахольчук ОП. Трудности и ошибки, или насколько правомочен диагноз «Пищевая аллергия». Запорож. мед. журн. 2014; 1 (82): 104-6.

58. Недельська СМ, Ярцева ДО, Марчук НМ, Даценко ОМ. Новий погляд на механізми індукції ремісії алергічних захворювань при лікуванні алергенами. Здоровье ребенка. 2013; 8: 27-32.

59. Ненашева НМ. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. Практ. пульмонология. 2014; 1: 1-8.

60. Охотникова ЕН. Аллергический марш: связь поколений и экскалации аллергии у детей. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2008; 4(15): 7-15.

61. Охотникова ЕН. Атопический дерматит: взгляд педиатра. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2010; 1: 65-73.

62. Охотнікова ОМ, Гладуш ЮІ, Бондаренко ЛВ, Мелліна КВ, Федушка ГМ, Підвишенна ТВ [та ін.]. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей - актуальна проблема сучасності. Здоровье ребенка. 2015; 1 (60): 29-35.

63. Охотнікова ОМ, Усова ОІ. Історія алергології: міст з минулого в майбутнє. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017; 2 (99): 87-93.

64. Охотнікова ОМ. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей - актуальна проблема сучасності. Здоровье ребенка. 2015; 1(60): 29-35.

65. Пампура АН, Есакова НВ. Анафилаксия у детей. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2020. 368 с.

66. Патент України на корисну модель №145490. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком до 12 місяців / О.І. Мацюра, Л.В. Беш; патентовласник: Львів. нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. Заявл. 27.07.2020; опубл. 10.12.2020, Бюл. №23.

67. Патент України на корисну модель №145868. Спосіб діагностики та визначення ступеня ризику алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років / О.І. Мацюра, Л.В. Беш; патентовласник: Львів. нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. Заявл. 27.07.2020; опубл. 06.01.2021, Бюл. №1.

68. Патент України на корисну модель №145871. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока тв. Вибору тактики лікування у дітей віком понад 3 роки / О.І. Мацюра, Л.В. Беш; патентовласник: Львів. нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. Заявл. 27.07.2020; опубл. 06.01.2021, Бюл. №1.

69. Пахольчук ОП. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. Запорож. мед. журн. 2015; 2 (89): 74-7.

70. Пахольчук ОП. Результати популяційного дослідження поширеності та факторів ризику розвитку харчової непереносимості у дітей шкільного віку. Запорож. мед. журн. 2015; 2(3): 212-5.

71. Починок ТВ, Барзилович ВД, Барзилович АД. Профілактика та лікування гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей першого року життя, алергія до білків коров'ячого молока. Sci Rise Med Sci. 2016; 12: 4-9.

72. Просекова ЕВ, Долгополов МС, Сабыныч ВА. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. Мед. обозрение. 2020; 1:10-4.

73. Пухлик БМ, Гогунська ІВ, Корицька ІВ. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань органів дихання - найбільш ефективна сучасна технологія їх лікування. Новости медицины и фармации. 2010; 322: 33-7.

74. Пухлик БМ, Дитятковська ЕМ, Пухлик СМ [та ін.]. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань. Київ, Вінниця; 2008. 43 с.

75. Пухлик БМ. Алергологія: навч. посіб. Вінниця: Нова книга; 2004. 228 с.

76. Пухлик БМ. Специфические методы в аллергологии. Винница; 2017. 105 с.

77. Ревякина ВА. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. Лечащий врач. 2013; 4: 13-17.

78. Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока / [Шадрін О.Г., Няньковський С.Л., Уманець Т.Р., Клименко В.А., Добрянський Д.О., Івахненко О.С., Яцула М.С., Гайдучик Г.А.] ; Дитячий лікар. – 2012. – С. 27-42.

79. Уманец ТР. Детская аллергология: от науки к практике. Здоров`я України. 2015; 1: 11-3.

80. Уманець ТР, Шадрін ОГ та ін. (2015). Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Современная педиатрия. 3 (67): 20–28. https://doi.org/10.15574/SP.2015.67.20

81. Уманець ТР, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Няньковський СЛ, Карпушенко ЮВ, Ащеулов ОМ [та ін.]. Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Ч. 3, Діагностика алергії коров'ячого молока. Совр. педиатрия. 2015; 3 (67): 20-8. doi.org/10.15574/SP.2015.67.20.

82. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію (№916 від 30.12.2015 р.) [Інтернет]. 2015 [цитовано 2020 Квіт 28]. Доступно: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukp.pdf.

83. Федоров АС, Литвинова ЛС, Бут-Гусаим ВИ. Аллергенспецифическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний. Мед. иммунология. 2015; 17 (5): 407-22.

84. Чоп'як ВВ, Головин РР, Насадюк ХМ. Харчова алергія. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2008; 5 (16): 22-6.

85. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Ковальчук АА, Дюкарева СВ, Бондаренко НЮ. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку. Перинатология и педиатрия. 2015; 3 (63): 84-8. doi.org/10.15574/PP.2015.63.84.

86. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Добрянський ДО, Бєлоусова ОЮ, Недєльська СМ, Івахненко ОС [та ін.], укл. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. рек. К.: ТОВ «Люди в білому»; 2014. 28 с.

87. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Уманець ТР, Клименко ВА, Добрянський ДО, Івахненко ОС [та ін.]. Рекомендації щодо ведення дітей із харчовою алергією до білка коров'ячого молока. Дитячий лікар. 2012; 7 (20): 27-42.

88. Шумна ТЄ. Формування алергічної патології у дітей Запорізького регіону. Запорож. мед. журн. 2012; 6 (75): 55-8.

89. Aguilar A, Serra J. When a patient with suspected food intolerance has to be studied. Aten Primaria. 2020 Mar; 52(3):140-1. doi: 10.1016/j.aprim.2020.02.002. [In Spanish].

90. Agyemang A, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Oct;57(2):261-71. doi: 10.1007/s12016-018-8722-z.

91. Ahrens B, Schulz G, Bellach J, Niggemann B, Beyer K. Chemokine levels in serum of children with atopic dermatitis with regard to severity and sensitization status. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Nov;26(7):634-40. doi: 10.1111/pai.12431.

92. Ahrens B, Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2015 May;26(3):190-6. doi: 10.1111/pai.12358.

93. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. J Allergy Clin Immunol. 2014 Mar;133(3):621-31. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.

94. Alduraywish SA, Lodge CJ, Vicendese D, Lowe AJ, Erbas B, Matheson MC [et al.]. Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: A longitudinal study of a cohort at risk of allergic disease. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27 (1):83-91. doi: 10.1111/pai.12480.

95. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE [et al.]. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. J Paediatr Child Health. 2009 Sep;45(9):481-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01546.x.

96. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P [et al.]. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. J Allergy Clin Immunol. 2013 Apr;131(4):1109-16, 1116.e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.

97. Antolin-Amerigo D, Manso L, Caminati M, de la Hoz Caballer B, Cerecedo I, Muriel A [et al.]. Quality of life in patients with food allergy. Clin Mol Allergy. 2016 Feb; 14: 4. doi: 10.1186/s12948-016-0041-4. eCollection 2016.

98. Arboleya S, Sanchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N [et al.]. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. J Pediatr. 2015 Mar;166(3):538-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.041. 2.

99. Ashley S, Tan T, Dang T, Ellis J, Saffery R, Allen KJ [et al]. Skin Barrier Function and Candidate Genes IL-13 & SPINK5 in Food Allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(2): AB384.

100. Aucoin M, Bhardwaj S. Major depressive disorder and food hypersensitivity: A case report. Neuropsychobiology 2019; 78(4):249-55. doi: 10.1159/000502963.

101. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Sears MR [et al.]. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 Apr 22;9(1):15. doi: 10.1186/1710-1492-9-15. eCollection 2013.

102. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo E-G, Yoon JW [et al.]. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. J Pediatr. 2014 Oct;165(4):849-54.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.058.

103. Barnett J, Leftwich J, Muncer K, Grimshaw K, Shepherd R, Raats MM [et al.]. How do peanut and nut-allergic consumers use information on the packaging to avoid allergens? Allergy. 2011 Jul;66(7):969-78. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02563.x.

104. Bauer A, Ekanayake Mudiyanselage S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. Allergy. 1999;54(8):894-5.

105. Begen FM, Barnett J, Barber M, Payne R, Gowland MH, Lucas JS. Parents' and caregivers' experiences and behaviours when eating out with children with a food hypersensitivity. BMC Public Health. 2017 Jul; 18(1):38. doi: 10.1186/s12889-017-4594-z.

106. Ben-Shoshan M, Turnbull E, Clarke A. Food allergy: temporal trends and determinants. Curr Allergy Asthma Rep. 2012 Aug;12(4):346-72. doi: 10.1007/s11882-012-0274-3.

107. Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):14-22. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.058.

108. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. Curr Biol. 2013 May 6; 23(9): R389-R400. doi: 10.1016/j.cub.2013.02.043.

109. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel P, Celestin J, Järvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Mar 26(2):133-8. doi: 10.1111/pai.12348.

110. Besh L, Matsyura O, Besh O, Troyanovska O, Zubchenko S, Slyuzar Z [i in.]. Wyprysk opryszczkowy u niemowlęcia – opis przypadku. Pediatr Med Rodz. 2020; 16 (3): 320-4. doi: 10.15557/PiMR.2020.0059.

111. Besh L, Matsyura O, Lishchuk-Yakymovych H, Pukaliak R, Lugovskyi S. Difficulties in differential diagnosis of skin allergies in children. Adv Stud Med Sci. 2019; 7 (1): 1-10. doi.org/10.12988/asms.2019.912.

112. Besh L, Muraro A, Matsyura O, Bonaguro R. Experience in diagnostics and treatment of milk allergy in children in Padua (Italy). Asthma Allergy. 2017;3:1-6.

113. Besh LV, Matsyura OI, Houmani F. Optimization of external care in children of early age with skin symptoms of food allergy. Asthma Allergy. 2019; 1: 31-5. doi: 10.31655/2307-3373-2019-1-31-35.

114. 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 Mar-Apr; 92 (2): 99-106. doi: https://doi.org/10.15407/ubj92.02.099.

115. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. Am J Clin Nutr. 2002 Sep; 76 (3): 675-80. doi.org/10.1093/ajcn/76.3.675.

116. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R, Kuna P, Jerzynska J [et al.]. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin Ana o 3. Allergy. 2019 Oct;74(10):1945-55. doi: 10.1111/all.13810.

117. Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA [et al.]. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. Nutr Res. 2011 Jan;27 (2):253-67. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.001.

118. Branum A.M., Lukacs S.L. Food allergy among children in the United States. Pediatrics. 2009;124:1549–1555. doi: 10.1542/peds.2009-1210.

119. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N [et al.]. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy. 2012 Mar;42(3):363-74. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03948.x.

120. Büller HA, Rings EH, Montgomery RK, Grandet RJ. Clinical aspects of lactose intolerance in children and adults. Scand J Gastroenterol. 1991; 26 Suppl 188:73-80. doi.org/10.3109/00365529109111233.

121. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW [et al.]. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N Engl J Med. 2012 Jul 19;367(3):233-43. doi: 10.1056/NEJMoa1200435.

122. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M [et al.]. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012 Apr;129(4):906-20. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.001.

123. Calvani M, Giorgio V, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction for food. A systematic review. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2010 Feb; 42 (1): 11-9.

124. Caminati M, Durić-Filipović I, Arasi, S, Peroni DG, Živković Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Dec; 26 (8): 702-10. doi: 10.1111/pai.12509.

125. Campana R, Dzoro S, Mittermann I, Fedenko E, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Aug;17(4):269-277. doi: 10.1097/ACI.0000000000000378. PMID: 28622169; PMCID: PMC6392175.

126. Casimir G, Cuvelier P, Allard S, Duchateau J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol. 1997 May;8(2):103-5. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00152.x.

127. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan; 131(1): 222-4.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.049.

128. Celakovská J, Ettlerová K, Ettler K, Vaněčková J, Bukač J. Food hypersensitivity in patients suffering from atopic dermatitis and sensitization to soy. Indian J Dermatol. 2014 Jan-Feb; 59(1): 106. doi: 10.4103/0019-5154.123545.

129. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ [et al.]. Diagnosing and managing common food allergies: A systematic review. JAMA. 2010 May 12;303(18):1848-56. doi: 10.1001/jama.2010.582.

130. Chehade M, Meyer R, Beauregard A. Feeding Difficulties in Children with non-IgE mediated Food Allergic Gastrointestinal Disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Jun;122(6):603-9. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.020.

131. Clark NM, Zimmermann BJ. A social cognitive view of self-regulated learning about health. Health Educ Behav. 2014 Oct;41(5):485-91. doi: 10.1177/1090198114547512.

132. Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y [et al.]. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid dependent mechanism. J Exp Med. 2007;204(8):1757-64. doi:10.1084/jem.20070590.

133. Cortes A, Castillo A, Sciaraffia A. Development of the scale of psychosocial factors in food allergy (SPS-FA). Pediatr Allergy Immunol. 2013 Nov;24(7):671-7. doi: 10.1111/pai.12123.

134. Couto M, Silva D, Piedade S, Borrego L, Flokstra-de Blok B, Galvin AD [et al.]. Translation to Portuguese and cultural adaptation of Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form (FAQLQ-PF). Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2016 May;48(3):82-7.

135. Crowe SE. Food allergy vs food intolerance in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Hepatol (NY). 2019 Jan; 15(1):38-40.

136. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. Allergy. 2010; 65 (8): 933-45. doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02342.x.

137. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplaset Y [et al.]. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. World J Pediatr. 2012 Feb;8(1):19-24. doi: 10.1007/s12519-012-0332-x.

138. De Morais MB, Spolidoro JV, Vieira MC, Lopes Cardoso A, Clark O, Nishikawa A [et al.]. Amino acid formula as a new strategy for diagnosing cow's milk allergy in infants: is it cost-effective? J Med Econ. 2016 Dec;19(12):1207-14. doi: 10.1080/13696998.2016.1211390.

139. De Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A [et al.]. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy. 2014 May;69(5):581-9. doi: 10.1111/all.12334.

140. De Silva D, Halken S, Singh Ch, Muraro A, Angier E, Arasi S [et al.]. Preventing immediate-onset food allergy in infants, children and adults: Systematic review protocol. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31 (3):243-9. doi.org/10.1111/pai.13177.

141. De Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, Muraro A [et al.]. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Nov;26(7):598-606. doi: 10.1111/pai.12463.

142. Devulapalli CS. Food intolerance in children. Tidsskr Nor Laegeforen. 2020 May 4;140(7). doi: 10.4045/tidsskr.20.0122.

143. Dhami S, Nurmatov U, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G [et al.]; The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allerg: protocol for a systematic review. Clin Transl Allergy. 2016;6:24. doi 10.1186/s13601-016-0113-z.

144. Dioszeghy V, Mondoulet L, Puteaux E, Dhelft V, Ligouis M, Plaquet C [et al.]. Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut. Cell Mol Immunol. 2017 Sep; 14(9): 770-82. doi.org/10.1038/cmi.2016.14.

145. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy / S.A. Salvilla, A.E. Dubois, B.M. Flokstra-de Blok [et al.] // Allergy. – 2014; 69. – P. 834 – 844. doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1882.

146. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Pérez-Fernández V, Brand PL; EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Jun;26(4):359-66. doi: 10.1111/pai.12388.

147. Du Toit G, Meyer R, Shah N, Heine RG, Thomson MA, Lack G [et al.]. Identifying and managing cow's milk protein allergy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2010 Oct;95(5):134-44. doi: 10.1136/adc.2007.118018.

148. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. Immunol Allergy Clin N Am. 2018 Feb;38:13-25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002.

149. Dunn Galvin A, Chan CH, Crevel R, Grimshaw K, Poms R, Schnadt S [et al.]. Precautionary allergen labelling: perspectives from key stakeholder groups. Allergy. 2015 Sep;70(9):1039-51. doi: 10.1111/all.12614.

150. Dunn Galvin A, Culliane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BMJ, Dubois AEJ, Hourihane JOB. Longitudinal validity and responsiveness of the food allergy quality of life questionnaire – parent form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. Clin Exp Allergy. 2010 Mar;40(3):476-85. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03454.x.

151. Dunn Galvin A, Flokstra-de Blok BMJ, Burks AW, Dubois AEJ, Hourihane JOB. Food allergy Qol questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultaral validity. Clin Exp Allergy. 2008 Jun;38(6):977-86. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02978.x.

152. DunnGalvin A, Dubois AEJ, Flokstra-de Blok BMJ, Hourihane JOB. The effects of food allergy on quality of life. Chem Immunol Allergy. 2015; 101: 235-52. doi: 10.1159/000375106.

153. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? J Allergy Clin Immunol. 2003 Aug;112(2):420-6. doi: 10.1067/mai.2003.1610.

154. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, Hourihane JOB, Lack G, Lau S, Matricardi PM [et al.]. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Mar;24(2):195-209. doi: 10.1111/pai.12066.

155. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ [et al.]. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. Cell. 2011 May 27;145(5):745-57. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022.

156. Elizur A, Appel MY, Goldberg MR, Yichie T, Levy MB, Nachshon L [et al.]. Clinical and laboratory 2-year outcome of oral immunotherapy in patients with cow's milk allergy. Allergy. 2016 Feb;71(2):275-8. doi: 10.1111/all.12794.

157. Escudero C, Rodriguez Del Rio P, Sanchez-Garcia S, Perez-Rangel I, Perez- Farinos N, Garcia-Fernandez C [et al.]. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. Clin Exp Allergy. 2015 Dec;45(12):1833-43. doi: 10.1111/cea.12604.

158. Excellence NIfHaC. NICE: quality standard for food allergy. NICE Quality Standard 118 [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 22]. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/qs118.

159. Feldman LY, Thacher JD, van Hage M, Kull I, Melén E, Pershagen G [et al.]. Early-life secondhand smoke exposure and food hypersensitivity through adolescence. Allergy. 2018; 73(7):1558-61.

160. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann HJ, Bahna SL, von Berg A, Beyer K [et al.]. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. World Allergy Organ J. 2010 Apr;3(4):57-161. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.

161. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R [et al.]. WAO special committee on food allergy and nutrition. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper. World Allergy Organ J. 2012 Nov;5(11):148-67. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182784ee0.

162. Fiocchi A, Pecora V, Valluzzi RL, Fierro V, Mennini M. Use of biologics in severe food allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;17(3):232-8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000357.

163. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Canani RB [et al.]. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. World Allergy Organ J. 2018 Jan; 11 (1): 2. doi: 10.1186/s40413-017-0179-7.

164. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R [et al.]. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6):1119-28.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.

165. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A [et al.]. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Aug;101(2):166-73. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60205-0.

166. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. Arch Dis Child. 2011 Mar;96(3):259-64. doi: 10.1136/adc.2009.172460.

167. Flammarion S, Santos C, Guimber D, Jouannic L, Thumerelle C, Gottrand F [et al.]. A. Diet and nutritional status of children with food allergies. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Mar;22(2):161-5. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01028.x.

168. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM [et al.]. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. Pediatrics. 2012 Jul;130 (1):e25-e32. doi: 10.1542/peds.2011-1762.

169. Flokstra-de Blok BM, van der Velde JL, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, Hourihane JOB [et al.]. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specifc question- naires. Allergy. 2010 Aug;65(8):1031-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02304.x.

170. Flokstra-de Blok BMJ, Dunn Galvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, Hourihaneet JOB [et al.]. Development and validation of a self-

administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. Clin Exp Allergy. 2009 Jan;39(1):127-37. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03120.x.

171. Flokstra-de Blok BMJ, Dunn Galvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JOB [et al.]. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):139-44, 144.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.008.

172. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2019 May; 11(5): 1051. doi: 10.3390/nu11051051.

173. Frischmeyer-Guerrerio PA, Masilamani M, Gu W, Brittain E, Wood R, Kim J [et al.]. Mechanistic correlates of clinical responses to omalizumab in the setting of oral immunotherapy for milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):1043-53.e1-e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.028.

174. Gandhi R, Farez MF, Wang Y, Kozoriz D, Quintana FJ, Weiner HL. Cutting edge: human latency-associated peptide+ T cells: a novel regulatory T cell subset. J Immunol. 2010 May; 1;184(9):4620-4. doi: 10.4049/jimmunol.0903329.

175. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. J Allergy Clin Immunol. 2001 Jan;107(1):185-90. doi: 10.1067/mai.2001.111592.

176. Gaspar-Marques J, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. Food Allergy and Anaphylaxis in Infants and Preschool-Age Children. Clin Pediatr (Phila). 2014:53(7):652-7. doi: 10.1177/0009922814527502.

177. Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L [et al.]. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. Ital J Pediatr. 2014 Jan 3;40:1. doi: 10.1186/1824-7288-40-1.

178. Gocki J, Kołodziejczyk J, Przybyszewski M, Bartuzi Z. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. Przegl Lek. 2016; 73(12):809-12. [In Polish].

179. Godwin H, Dziubak R, Meyer R, De Koker C, Shah N. The quality of life of children with food protein induced gastrointestinal allergies. In: The 46th Annual Meeting of The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2013 May 8-11; London, England. JPGN. 2013; 56 Suppl 2: 5.

180. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BMJ, van der Meulen GN, Botjes E, Burgerhof HGM [et al.]. Food allergy knowledge of parents – is ignorance bliss? Pediatr Allergy Immunol. 2013 Jun; 24 (6): 567-73. doi.org/10.1111/pai.12099.

181. Gorelik M, Narisety SD, Guerrerio AL, Chichester KL, Keet CA, Bieneman AP [et al.]. Suppression ofthe immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(5):1283-92. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.010.

182. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T [et al.]. Anaphylaxis in children and adolescents: The European anaphylaxis registry. J Allergy Clin Immunol. 2016;137 (4):1128-37. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015.

183. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, Clare Mills EN, Foote KD, Margetts BM, Beyer K, Roberts G. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. Clin Transl Allergy. 2015 Jan 26;6:1. doi: 10.1186/s13601-016-0089-8. eCollection 2015.

184. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2013 May;24(3):212-21. doi: 10.1111/pai.12035.

185. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:212–221.

186. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J [et al.]. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics. 2011 Jul;128(1):e9-17. doi: 10.1542/peds.2011-0204.

187. Gupta RS, Warren CM, Smith BM [et al.]. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. Pediatrics. 2018 Mar;143(3):e20183835. doi: 10.1542/peds.2018-3835.

188. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM [et al.]. Prevalence and severity of food allergies among US adults. JAMA Netw Open. 2019 Jan 4;2(1):e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.

189. Hannuksela M, Haathela T. Food additive hypersensitivity - near myth. Duodecim. 2009; 125 (5): 527-32.

190. Hartog A, Jones HE, Harthoorn LF, Shah N, Bajaj-Elliot M, Lindley KJ [et al.]. Immunomodulatory Effects of Amino Acid-Based Formulae (AAF) in Gastrointestinal Non-IgE Mediated Food Allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015 Feb; 135(2 Suppl AB386). doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1890.

191. Hikino S, Nakayama H, Yamamoto J, Kinukawa N, Sakamoto M, Hara T. Food allergy and atopic dermatitis in low birthweight infants during early childhood. Acta Paediatr. 2001 Aug; 90 (8): 850-5.

192. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy in children: Immunological outcome over 2 years. Clin Exp Allergy. 1993 Feb; 23 (2):124-31. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00307.x.

193. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2008 Mar; 121(3):731-6. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.024.

194. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H [et al.]. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct;134(4):824-30.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.

195. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13 (s15):23-8. doi: 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x.

196. Høst A, Halken S. Cow's milk allergy: Where have we come from and where are we going? Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014 Mar;14(1):2-8. doi: 10.2174/1871530314666140121142900.

197. Høst A, Halken S. Hypoallergenic formulas—when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! Allergy. 2004 Aug;59 Suppl 78:45-52. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00574.x.

198. Høst A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy / intolerance. Eur J Clin Nutr. 1995 Sep;49 Suppl 1:S13-8.

199. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol. 1994;5 Suppl 5:1-36. doi: 10.1111/j.1399-3038.1994.tb00352.x.

200. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Dec;89(6 Suppl 1):33-7. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62120-5.

201. Indinnimeo L, Baldini L, De Vittori V, Zicari AM, De Castro G, Tancredi G [et al.]. Duration of a cow-milk exclusion diet worsens parents' perception of quality of life in children with food allergies. BMC Pediatrics. 2013 Dec;13:203. doi: 10.1186/1471-2431-13-203.

202. Ismail FW, Abid S, Awan S, Lubna F. Frequency of food hypersensitivity in patients with Functional Gastrointestinal Disorders. Acta Gastroenterol Belg. 2018 Apr-Jun; 81 (2):253-6.

203. Jakobsen MD, Braaten T, Obstfelder A, Abelsen B. Self-reported food hypersensitivity: Prevalence, characteristics, and comorbidities in the Norwegian Women and Cancer Study. PLoS One. 2016 Dec 16;11(12):e0168653. doi: 10.1371/journal.pone.0168653. eCollection 2016.

204. James JM. Food allergy / James M. John, Wesley Burks, Philippe Eigenmann; Elsevier Inc. 2012. P. 113 – 127, 143 – 204.

205. Jansen PR, Petrus NCM, Venema A, Posthuma D, Mannens MMM, Sprikkelman AB [et al.]. Higher polygenetic predisposition for asthma in cow's milk allergic children. Nutrients. 2018 Oct;10(11):1582. doi: 10.3390/nu10111582.

206. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF [et al.]. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomencla- ture Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.

207. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA [et al.]. Longterm treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr;137(4):1117-27.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1316.

208. Joseph CL, Zoratti EM, Ownby DR, Havstad S, Nicholas C, Nageotte C [et al.]. Exploring racial differences in IgE-mediated food allergy in the WHEALS birth cohort. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Mar;116(3):219-24.e1. doi: 10.1016/j.anai.2015.12.019.

209. Kaczmarski M, Korotkiewicz-Kaczmarska E. Alergia i nietolerancja pokarmowa. Mleko i inne pokarmy. Wyd. 1. Kraków: Help-Med; 2013. S. 186-9.

210. Kao JK, Lee CH, Lee MS, Hsu CS, Tsao LY, Tsai YG, Shieh JJ, Yang RC. Heat-shock pretreatment reduces expression and release of TSLP from keratinocytes under Th2 environment. Pediatr Allergy Immunol. 2016 Feb;27(1):62-9. doi: 10.1111/pai.12482.

211. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. J Exp Med. 2004 Jun 21;199(12):1679-88. doi: 10.1084/jem.20032121.

212. Katsumata R, Ishii M, Lee S, Handa Y, Murao T, Fujita M [et al.]. Cytokine profile and immunoglobulin E-mediated serological food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul; 24(3):415-21. doi: 10.5056/jnm17114.

213. Kattan J. The prevalence and natural history of food allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Jul;16 (7):47. doi: 10.1007/s11882-016-0627-4.

214. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. Pediatr Clin N Am. 2011 Apr;58(2):407-26, x. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005.

215. Katz A, Hundal NV, Yuan Q, ShrefflerW. Cow's milk allergy: a new approach needed? J Pediatrics. 2013 Sep;163(3):620-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.005.

216. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow’s milk: A large-

scale, prospective population-based study. J Allergy Clin. Immunol. 2011 Mar;127(3):647-53.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105.

217. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A [et al.]. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):77-82.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.020.

218. Kaya A. Erkocoglu M, Civelek E, Cakir B, Kocabas CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. Pediatr Allergy Immunol 2013 Aug;24(5):456-62. doi: 10.1111/pai.12097.

219. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S [et al.]. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):448-55.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023.

220. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milkallergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(2):448-55.455.e1-5

221. Keet CA, Matsui EC, Savage JH, Neuman-Sunshine DL, Skripak J, Peng RD [et al.]. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. Allergy. 2012 Jun;67(6):775-82. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02823.x.

222. Keet CA, Savage JH, Seopaul S, Peng RD, Wood RA, Matsui EC. Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Mar;112 (3):222-9. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.007.

223. Keet CA, Wood RA, Matsui EC. Limitations of reliance on specific IgE for epidemiologic surveillance of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012 Nov;130 (5):1207-9. e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.020.

224. Kim HO, Cho SI, Kim JH, Chung BY, Cho HJ, Park CW [et al.]. Food hypersensitivity in patients with childhood atopic dermatitis in Korea. Ann Dermatol. 2013 May;25(2):196-202. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.196.

225. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol. 2011 May; 22 (7): 715-9. doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x.

226. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jul;128 (1):125-31. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.036.

227. Klebanoff CA, Spencer SP, Torabi-Parizi P, Grainger JR, Roychoudhuri R, Ji Y [et al.]. Retinoic acid controls the homeostasis of precDC- derived splenic and intestinal dendritic cells. J Exp Med. 2013 Sep;210 (10):1961-76. doi: 10.1084/jem.20122508.

228. Knibb RC, Barnes C, Stalker C. Parental confidence in managing food allergy – development and validation of the food allergy self-efficacy scale for parents (FASE-P). Clin Exp Allergy. 2015 Nov;45(11):1681-9. doi: 10.1111/cea.12599.

229. Knibb RC, Semper H. Impact of suspected food allergy on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Dec;24(8):798-803. doi: 10.1111/pai.12176.

230. Knowledge Summaries [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 11]. Available from: http://www.cks.nice.org.uk/ cows-milk-protein-allergy-in-children.

231. Knudsen TB, Thomsen SF, Ulrik CS, Fenger M, Nepper-Christensen S, Backer V [et al.]. Season of birth and risk of atopic disease among children and adolescents. J Asthma. 2007 May;44(4):257-60. doi: 10.1080/02770900701246832.

232. Koike Y, Takahashi N, Yada Y, Kawama R. Selectively High Level of Serum Interleukin 5 in a Newborn Infant With Cow's Milk Allergy. Pediatrics. 2011; 127 (1): e231-4. doi: 10.1542/peds.2009-2318.

233. Koletzko S, Heine RG. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. Allergy. 2015 Dec;70(12):1679-80. doi: 10.1111/all.12681.

234. Koletzko S, Niggemann B, Arato J, Dias JA, Heuschkel R, Husby S [et al.]. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and

children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug; 55(2): 221-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

235. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune tolerance to allergens in children. Korean J Pediatr. 2013 Dec; 56(12): 505-13. doi: 10.3345/kjp.2013.56.12.505.

236. Kurzawa R. Anafilaksja – nie jedno ma imię. Alergia Astma Immunologia. 2017; 22 (2-3): 30-2.

237. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Mukaida K [et al.]. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: does reverse causation matter? Pediatr Allergy Immunol. 2010 Feb;21(1 Pt 1):60-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00982.x.

238. Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Mar; 18 (4): 281-7. doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00526.x

239. Kvammen JA, Thomassen RA, Eskerud MB, Rugtveit J, Henriksen C. Micronutrient status and nutritional intake in 0- to 2-year-old children consuming a cows' milk exclusion diet. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May;66(5):831-7. doi: 10.1097/MPG.0000000000001942.

240. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1331-6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032.

241. Lack G. Update on risk factors for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1187-97. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036.

242. Le T-M, Zijlstra WT, van Opstal EY, Knol MJ, Hoir MPL, Knulst AC [et al.]. Food avoidance in children with adverse food reactions: influence of anxiety and clinical parameters. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Nov;24(7):650-5. doi: 10.1111/pai.12114.

243. Lee HJ, Kim HJ, Kang EH, Jung KW, Myung SJ, Min YW [et al.]. Self-reported food intolerance in Korean patients with irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2019 Apr; 25(2):222-32. doi: 10.5056/jnm18125.

244. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan-Feb;3(1):13-23; quiz 24. doi: 10.1016/j.jaip.2014.10.001.

245. Leonard SA, Martos G, Wang W, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jun;129(6):1579-87.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.009.

246. Lesya Besh, Anonella Muraro, Oksana Matsyura, Roberta Bonaguro. Experience in diagnostics and treatment of milk allergy in children in the city of Padua (Italy) // Asthma and allergy. – 2017. – № 3. – P. 1-6.

247. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr. 2015 Feb;174(2):141-50. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3.

248. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW [et al.]. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol. 2010 Oct;126(4):798-806.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.026.

249. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H [et al.]. Cow's milk protein allergy from diagnosis to management: a very different journey for general practitioners and parents. Children (Basel). 2015 Jul 21;2(3):317-29. doi: 10.3390/children2030317.

250. Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Dominguez Ortega G, Shah N. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Aug;26(5):403-8. doi: 10.1111/pai.12404.

251. Ludman S, Shah N, Fox AT. Managing cow's milk allergy in children. BMJ. 2013 Sep;347:f5424. doi: 10.1136/bmj.f5424.

252. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM [et al.]. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44(5):642-72. doi: 10.1111/cea.12302.

253. Luyt D, Bravin K, Luyt J. Implementing specific oral tolerance induction to milk into routine clinical practice: experience from first 50 patients. Asthma Allergy. 2014 Jan 28;7:1-9. doi: 10.2147/JAA.S53281. eCollection 2014.

254. MacGinnitie A, Kamalia R, Alvernaz L, Timmons K,Hamel V, Lafreniere A [et al.]. A quality improvement initiative to increase access to food challenges. Pediatr Allergy Immunol. 2018 Jun;29(4):447-9. doi: 10.1111/pai.12882. 1.

255. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S [et al.]. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation ofthe inflammasome. Nat Commun. 2015 Apr;6:6734. doi: 10.1038/ncomms7734.

256. Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergstrom A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. Clin Exp Allergy. 2010 Aug;40(8):1230-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03532.x.

257. Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Aug;97(2):266-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60026-9.

258. Manso L, Pineda R, Huertas B, Fernández-Rivas M, Diéguez MC, Cerecedo I [et al.]. Validation of the Spanish Version of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form (S-FAQLQ-PF). J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(6):363-9. doi: 10.18176/jiaci.0182.

259. Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek C, Valenta R, Niederberger V. Allergen Peptides, Recombinant Allergens and Hypoallergens for Allergen-Specific Immunotherapy. Curr Treat Options Allergy. 2014 Feb; 1 (1): 91-106. doi.org/10.1007/s40521-013-0006-5.

260. Maslin K, Dean T, Arshad SH, Venter C. Fussy eating and feeding difficulties in infants and toddlers consuming a cows' milk exclusion diet. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Sep;26(6):503-8. doi: 10.1111/pai.12427.

261. Maslin K, Grundy J, Glasbey G, Dean T, Arshad SH, Grimshaw K [et al.]. Cows' milk exclusion diet during infancy: Is there a long-term effect on children's eating

behaviour and food preferences? Pediatr Allergy Immunol. 2016 Mar;27(2):141-6. doi: 10.1111/pai.12513.

262. Maslin K, Oliver EM, Scally KS, Atkinson J, Foote K, Venter C [et al.]. Nutritional adequacy of a cow's milk exclusion diet in infancy. Clin Transl Allergy. 2016; 6: 20. doi: 10.1186/s13601-016-0109-8.

263. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. Allergol Int. 2015 Oct;64 (4):332-43. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.009.

264. 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): 91-5.

265. Matsyura O, Besh L. An epidemiological study of the incidence of food allergy in children in Lviv region. In: Materials of 8th RECOOP Annual Project Review Meeting; 2017 Oct 19-21; Zagreb,Croatia. Zagreb; 2017. P. 72.

266. Matsyura O, Besh L. Differential diagnosis of skin allergies in children. In: Materials of RECOOP 14th Bridges in Life Sciences; 2019 Apr 10-14; Bratislava, Slovak Republic. Bratislava; 2019. P. 156.

267. Matsyura O, Besh L. Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589Q in children with and without cow's milk allergy. In: Materials of 8th RECOOP Annual Project Review Meeting; 2017 Oct 19-21; Zagreb, Croatia. Zagreb; 2017. P. 115-8.

268. Matsyura O, Besh L. The role of component resolved diagnostics in treatment and prevention of food anaphylaxis in pediatric practice. In: Materials of 13th RECOOP Annual Project Review Meeting; 2018 Apr 12-15; Zagreb, Croatia. Zagreb; 2018. P. 108.

269. Matsyura O, Borysiuk O, Besh L, Zubchenko S, Lukyanenko N, Gutor T [та ін.]. Translation, adaptation and initial validation of the food allergy quality of life questionnaire - child form (8 - 12 years) in Ukrainan language. CEUR Workshop Proceedings. 2020; 2753:311-22.

270. 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. In: Materials of 10th RECOOP Annual Project Review Meeting; 2019 Oct 11-12; Wroclaw, Poland. Wroclaw; 2019. P. 81

271. Matsyura O. Personalized algorithm for conducting oral food challenge tests with milk in children of the first year of life. Adv Stud Med Sci. 2021; 9 (1): 1-8. doi.org/10.12988/asms.2021.927.

272. Matsyura O. Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589Q in children with and without cow's milk allergy. Project Interim Report II. In: Materials of 13th RECOOP Annual Project Review Meeting; 2018 Apr 12-15; Zagreb, Croatia. Zagreb; 2018. P. 90-3.

273. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010. J Allergy Clin Immunol. 2013 Nov;132(5):1216-9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.018.

274. McGowan EC, Matsui EC, Peng R, Salo PM, Zeldin DC, Keet CA. Racial/ethnic and socioeconomic differences in self-reported food allergy among food-sensitized children in National Health and Nutrition Examination Survey III. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Nov;117 (5):570-2. e3. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.034.

275. McGowan EC, Peng RD, Salo PM, Zeldin DC, Keet CA. Changes in food-specific IgE over time in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jul-Aug;4 (4):713-20. doi: 10.1016/j.jaip.2016.01.017.

276. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE mediated cow's milk allergy. Allergy. 2004 Sep;59(9):980-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00542.x.

277. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy-follow-up at 4 yr and 8 months. Pediatr Allergy Immunol. 2008 Aug;19(5):412-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00670.x.

278. Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to

2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. Am J Epidemiol. 2010 Jun 15;171(12):1310-6. doi: 10.1093/aje/kwq074.

279. Meyer R, De Koker C, Dziubak R Heather Godwin 1, Gloria Dominguez-Ortega 3, Neil Shah 4et al. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy—micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? Clin Transl Allergy. 2014 Oct 3;4(1):31. doi: 10.1186/2045-7022-4-31. eCollection 2014.

280. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Lozinsky CA [et al.]. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. Clin Transl Allergy. 2016 Jul;6:25. doi: 10.1186/s13601-016-0115-x.

281. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Shah N. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointes- tinal allergy—micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? Clin Transl Allergy. 2014;4(1):31.

282. Meyer R, et al. (2016) The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. Clin Transl Allergy 6: 25. DOI:10.1186/s13601-016-0115-x.

283. Meyer R, Schwarz C, Shah N. A review on the diagnosis and management of food-induced gastrointestinal allergies. Curr Allergy Clin Immunol. 2012;25:1–8.

284. Morais MB, Spolidoro JV, Vieira MC, Cardoso AL, Clark O, Nishikawa A [et al.]. Amino acid formula as a new strategy for diagnosing cow's milk allergy in infants: is it cost-efective? J Med Econ. 2016 Dec;19(12):1207-14. doi: 10.1080/13696998.2016.1211390.

285. Morou Z, Tatsioni A, Dimoliatis IDK, Papadopouloset NG. Health-related quality of life in children with food allergy and their parents: a systematic review of the literature. Investig Allergol Clin Immunol. 2014; 24(6): 382-95.

286. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, Solley G, Camargo CA Jr. Season of birth and childhood food allergy in Australia. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Sep;22(6):583-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01151.x.

287. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G [et al.]. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014 May;69(5):590-601. doi: 10.1111/all.12398.

288. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M [et al.]. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. Allergy. 2018Apr;73(4):739-43. doi: 10.1111/all.13420.

289. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C [et al.]. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429.

290. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C [et al.]. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429.

291. Muraro A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy ; Allergy. – 2014. – Vol. 69 (5). – P. 590 – 601.

292. Negoro T, Orihara K, Irahara T, Nishiyama H, Hagiwara K, Nishida R [et al.]. Influence of SNPs in cytokine-related genes on the severity of food allergy and atopic eczema in children. Pediatr Allergy Immunol. 2006 Dec;17(8):583-90. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00463.x.

293. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol. 1997 Jun;99(6 Pt 1):744-51. doi: 10.1016/s0091-6749(97)80006-1.

294. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N [et al.]. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;122(2):342-7, 347.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043.

295. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K [et al.]. International consensus guidelines for the diagnosis and management of

food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary- workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4):1111-26.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.

296. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Jun;10(3):214-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283399404.

297. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015 May;135(5):1114-24. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.

298. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2014 Jan 14;111(1):12-22. doi: 10.1017/S0007114513002353.

299. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V [et al.]. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014 Jan;69(1):62-75. doi: 10.1111/all.12305.

300. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatr Allergy Immunol. 2005 Nov;20(7):686-92. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00842.x.

301. Otani IM, Bégin P, Kearney C, Dominguez TLr, Mehrotra A, Bacal LR [et al.]. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014 May;10(1):25. doi: 10.1186/1710-1492-10-25. eCollection 2014.

302. Paassilta M, Salmivesi S, Maki T, Helminen M, Korppi M. Children who were treated with oral immunotherapy for cows' milk allergy showed long-term desensitisation seven years later. Acta Paediatr. 2016 Feb;105(2):215-9. doi: 10.1111/apa.13251.

303. Panesar SS, Javad S, De Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A [et al.]. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. Allergy. 2013 Nov;68(11):1353-61. doi: 10.1111/all.12272.

304. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Buonomo A [et al.]. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. Dig Dis Sci. 2006 Mar;51(3):471-3. doi: 10.1007/s10620-006-3157-4.

305. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T [et al.]. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17(3):459-65. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01468.x.

306. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. Hepato-Gastroenterology. 1998;45:52-8.

307. Peters RL, Koplin JJ, Allen KJ, Lowe AJ, Lodge CJ, Tang MLK [et al.]. The prevalence of food sensitization appears not to have changed between 2 Melbourne cohorts of high-risk infants recruited 15 years apart. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar-Apr;6(2):440-8.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.018.

308. Pooled analysis of the Cow’s Milk Symptom Score (CoMiSS) as a predictor for the diagnosis of cow’s milk allergy / Y. Vandenplas, P. Steenhout, A. Jarvi [et al.]. In: World congress on pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition; 2016 Oct 05-06; Montreal, Canada.

309. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy / M. Groetch, A. Nowak-Wegrzyn // Pediatr Allergy Immunol. – 2013. – 24. – P. 212–221.

310. Puente-Fernández C, Maya-Hernández RL, Flores-Merino MV, Romero-Figueroa M, Bedolla-Barajas M, Domínguez García MV. Self-reported prevalence and risk factors associated with food hypersensitivity in Mexican young adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Apr; 116(6):523-7.e3. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.010.

311. Pyrhonen K, Nayha S, Kaila M, Hiltunen L, Laara E. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1–4 yr. Pediatr Allergy Immunol. 2009 Jul; 20: 328-38. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00792.x

312. Rautava S, Isolauri E. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Nov; 39(5): 529-35. doi: 10.1097/00005176-200411000-00015.

313. Reese I, Holzhauser T, Schnadt S, Dolle S, Kleine-Tebbe J, Raithel M [et al.]. Allergen and allergy risk assessment, allergen management, and gaps in the European food information regulation (FIR): are allergic consumers adequately protected by current statutory food safety and labeling regulations? Allergo J Int. 2015 Sep; 24:180-4. doi: 10.1007/s40629-015-0066-0.

314. Reimerink J, Stelma F, Rockx B, Brouwer D, Stobberingh E, Van Ree R [et al.]. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants. Clin Exp Allergy. 2009 Jan; 39: 254-60. doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03128.x.

315. Rifkin DB. Latent transforming growth factor-beta (TGF-beta) binding proteins: orchestrators ofTGF-beta availability. J Biol Chem. 2005 Mar 4;280(9):7409-12. doi: 10.1074/jbc.R400029200.

316. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. J Allergy Clin. Immunol. 2014 Dec;134:1466-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.037.

317. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? Allergy. 2005 Oct;60(10):1320-2. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00882.x.

318. Rolla G, Mietta S, Raie A, Bussolino C, Nebiolo F, Galimberti M [et al.]. Incidence of food anaphylaxis in Piemonte region (Italy): data from registry of Center for Severe Allergic Reactions. Intern Emerg Med. 2013 Oct;8(7):615-20. doi: 10.1007/s11739-013-0978-y.

319. Romantsik O, Bruschettini M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov;18 (4):CD010638. doi: 10.1002/14651858.CD010638.pub3.

320. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E [et al.]. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007 Sep;120 (3):638-46. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.

321. Rothman KJ. Epidemiology: An Introduction. 2nd. New York: Oxford University Press; 2012. 280 p.

322. Rowicka G, Strucińska M, Riahi A, Weker H Diet and nutritional status of children with cow's milk protein allergy, treated with a milk-free diet. Int J Allergy Medications. 2017 Nov; 3 (1): 025. doi: 10.23937/2572-3308.1510025.

323. Rymarczyk B, Glück J, Rogala B. Dodatki spożywcze jako czynnik wywołujący objawy nadwrażliwości pokarmowej u osób dorosłych. Alergia Astma Immunol. 2014; 19 (1): 35-41.

324. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Kollen BJ, van der Meulen GN, Le TM [et al.]. Predictors of health-related quality of life of European food-allergic patients. Allergy. 2015 Jun;70(6):616-24. doi: 10.1111/all.12582.

325. Salvilla SA, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, Panesar SS, Worth A, Patel S [et al.]. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. Allergy. 2014 May;69(7):834-44. doi: 10.1111/all.12427.

326. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D [et al.]. Food allergy: A practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. 2014 Nov;134(5):1016-25. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.

327. Sampson HA, Berin MC, Plaut M, Sicherer SH, Jones S, Burks AW [et al.]. The consortium for food allergy research (CoFAR): The first generation. J Allergy Clin Immunol. 2019;143 (2):486-93. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.989.

328. Sampson HA. Food allergy. Part 1, Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:717-28. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70411-2.

329. Sampson HA. Food allergy: past, present and future. Allergol Int. 2016 Oct;65(4):363-9. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.006.

330. Sanchez-Gracia S, Cipriani F, Ricci G. Food allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Nov; 26 (8): 711-20. doi.org/10.1111/pai.12514.

331. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Dec;21 (8):1127-34. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x.

332. Savage J, Johns CB. Food allergy: Epidemiology and natural history. Immunol Allergy Clin N Am. 2015 Feb;35(1):45-59. doi: 10.1016/j.iac. 2014.09.004.

333. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L [et al.]. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. Allergy. 2015 Aug;70(8):963-72. doi: 10.1111/all.12630.

334. Senna G, Demain JG. Update on the understanding, diagnosis and tailored management of anaphylaxis: making progress. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014 Aug;14(4):307-8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000081.

335. Shokouhi Shoormasti R, Fazlollahi MR, Barzegar S, Teymourpour P, Yazdanyar Z, Lebaschi Z [et al.]. The Most Common Cow's Milk Allergenic Proteins with Respect to Allergic Symptoms in Iranian Patients. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2016 Apr;15(2):161-5.

336. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan;123(1):43-52.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.051.

337. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.

338. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):594-602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.

339. Siltanen M, Wehkalampi K, Hovi P, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Järvenpää A-L [et al.]. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. J Allergy Clin Immunol. 2011 Apr;127(4):935-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1107.

340. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcão H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001-2009). Allergol Immunopathol. 2012 Jan-Feb;40(1):31-6. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.012.

341. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conduction and increased healthcare utilization. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Aug;24(5):476-86. doi: 10.1111/pai.12095.

342. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C [et al.]. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy. 2016 May;71(5):611-20. doi: 10.1111/all.12846.

343. Simons FE, Ardusso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockeyet RF [et al.].World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162(3):193-204. doi: 10.1159/000354543.

344. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI [et al.]. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct;134(4):818-23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.

345. Sinai T, Goldberg MR, Nachshon L, Amitzur-Levy R, Yichie T, Katz Y [et al.]. Reduced final height and inadequate nutritional intake in cow's milk-allergic young adults. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Feb;7(2):509-515. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.038.

346. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov;120(5):1172-7. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023.

347. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, Groetch M [et al.]. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. Clin Transl Allergy. 2015 Feb;5:7. doi: 10.1186/s13601-015-0050-2.

348. Sladkevicius E, Nagy E, Lack G, Guest JF. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. J Med Econ. 2010 Mar;13(1):119-28. doi: 10.3111/13696990903543242.

349. Smith SJ, Abrams EM, Kozyrskyj A, Becker A, Protudjer JL. Food allergy and growth from late childhood to early adolescence. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Oct;125(4):483-5. doi: 10.1016/j.anai.2020.05.030.

350. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Aug;105(2):99-106; quiz 107-9, 117. doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002.

351. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:813-4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.027.

352. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM [et al.]. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999 Aug 14;354(9178):541-5. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10321-5.

353. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. Immunotargets Ther. 2015 Jul 27;4:143-57. doi: 10.2147/ITT.S61528. eCollection 2015.

354. Strinnholm Å, Hedman L, Winberg A, Jansson SA, Lindh V, Rönmark E. Health Related Quality of Life among schoolchildren aged 12-13 years in relation to food hypersensitivity phenotypes: a population-based study. Clin Transl Allergy. 2017 Jul;7:20. doi: 10.1186/s13601-017-0156-9. eCollection 2017.

355. Sun J, Hui X, Ying W, Liu D, Wang X. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for peanut allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Allergy Asthma Proc. 2014 Mar-Apr;35(2):171-7. doi: 10.2500/aap.2014.35.3730.

356. Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, Panagiotou I, Roma E, Pitsios C. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Jun;26(4):323-9. doi: 10.1111/pai.12389. PMID: 25845555.

357. 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; 2018 Oct 11-14; Bratislava, Slovak Republic. Bratislava; 2018. P. 80.

358. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Yamanouchi S, Kaneko K. Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016 Aug;12(1):44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0. eCollection 2016.

359. Tanaka K, Matsui T, Sato A, Sasaki K, Nakata J, Nakagawa T [et al.]. The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Nov;26(7):607-13. doi: 10.1111/pai.12440.

360. Taylor A, Verhagen J, Akkoc T, Wenig R, Flory E, Blaser K, et al. IL-10 suppresses CD2-mediated T cell activation via SHP-1. Mol Immunol. 2009 Feb;46(4):622-9. doi: 10.1016/j.molimm.2008.07.031.

361. Taylor-Black S., Wang J. The prevalence and characteristics of food allergy in urban minority children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Dec;109(6):431-7. doi: 10.1016/j.anai.2012.09.012.

362. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy / I.J. Skypala, C. Venter, R. Meyer [et al.] // Clin Transl Allergy. – 2015. – 5. – P. 7.

363. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Panesar, S. S., Javad, S., de Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L. et al., 2013: Allergy. 68, 11, p. 1353-1361 p.

364. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology is in the process of developing the EAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allergy // Clinical and Translational Allergy. – 2016. – 6. – P. 24.

365. The Milk Allergy in Primary Care (MAP) Guideline 2019 / Introduced By Prof. Adam Fox and Dr Marie-Therese (Terri) Lovis [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Mar 12]. Available from: https://gpifn.org.uk/imap/.

366. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE mediated gastrointestinal food allergies / L.A. Chebar, R. Meyer, K.C. De [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2015. – 26. – P. 403–408.

367. Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y [et al.]. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: A family-based study. Clin Exp Allergy. 2009;39:101-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03111.x.

368. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, Toit G, Till S [et al.]. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr;137(4):1071-8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049.

369. Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, et al. Prior stimulation of antigenpresenting cells with Lactobacillus regulates excessive antigen-specific cytokine responses in vitro when compared with Bacteroides. Cytotechnology. 2007 Nov; 55 (3): 89-101.

370. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle R, Chan CH, Clark A [et al.]. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? Allergy. 2016 Nov;71:1241-55. doi: 10.1007/s10616-007-9104-1.

371. Turner PJ. Persistent allergy to cow's milk: of greater a clinical concern than other food allergies. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Nov;24(7):624-6. doi: 10.1111/pai.12148.

372. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L [et al.]. The role of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3 + and IL-10 + CD4 + T cells. Eur J Immunol. 2012; 42 (10): 2697-708. doi.org/10.1002/eji.201242370.

373. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Gattinger P, van Hage M, Flicker S, Linhart B, Campana R, Focke-Tejkl M, Curin M, Eckl-Dorna J, Lupinek C, Resch-Marat Y, Vrtala S, Mittermann I, Garib V, Khaitov M, Valent P, Pickl WF. Molecular Aspects of Allergens and Allergy. Adv Immunol. 2018;138:195-256. doi: 10.1016/bs.ai.2018.03.002. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29731005.

374. Van den Hoogen SC, van de Pol AC, Meijer Y, Toet J, van Klei C, de Wit NJ. Suspected cow's milk allergy in everyday general practice: a retrospective cohort study on health care burden and guideline adherence. BMC Res Notes. 2014 Aug;7:507. doi: 10.1186/1756-0500-7-507.

375. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symp- tom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015;104(4):334–9.

376. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA Jr. Season of birth and food allergy in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Apr;104(4):307-13. doi: 10.1016/j.anai.2010.01.019.

377. Venkataraman D, Erlewyn-Lajeunesse M, Kurukulaaratchy RJ, Potter S, Roberts G, Matthews S [et al.]. Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: Results of the Isle of Wight Birth Cohort study. Clin Exp Allergy. 2018 Jan;48 (4):394-402. doi: 10.1111/cea.13088.

378. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. Pediatr Clin N Am. 2011 Apr;58(2):327-49, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011.

379. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A [et al.]. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. Clin Transl Allergy. 2017 Aug; 7 (1): 26. doi.org/10.1186/s13601-017-0162-y.

380. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy – a UK primary care practical guide. Clin Transl Allergy. 2013 Jul 8;3(1):23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23.

381. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B [et al.]. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the frst 3 years of life. Allergy. 2008 Mar;63(3):354-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01570.x.

382. Venter C. Food hypersensitivity: diagnosing and managing food allergies and intolerances. J Allergy (Cairo). 2012 Nov; 2012:576017. doi.org/10.1155/2012/576017.

383. Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, Blom WM, Houben GF, Knulst AC. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. Immun Inflamm Dis. 2016 Dec; 4(4): 392-400. doi: 10.1002/iid3.120.

384. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT [et al.]. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. BMC Pediatr. 2010 Apr;10:25.

385. Wahn U. Allergic children need more than diets, drugs and creams. Pedatr Allergy Immunol. 2015 Apr; 26 (3): 188-9. doi.org/10.1111/pai.12378.

386. Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. Br J Gen Pract. 2016 Aug;66(649):e609-11. doi: 10.3399/bjgp16X686521.

387. Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. Br J Gen Pract. 2011 Jul;61(588):473-5. doi: 10.3399/bjgp11X583498.

388. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. J Allergy Clin Immunol. 2008 May;121 (5):1219-24. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1150.

389. Wang J, Sampson HA. Food allergy. J Clin Investig. 2011 Mar;121(3):827-35. doi.org/10.1172/JCI45434.

390. Wang M, He M, Shen X, Wu X, Yu X, He F [et al.]. Prevalence and influencing factors of food hypersensitivity in infants reported by parents in Chengdu City. Wei Sheng Yan Jiu. 2019 Jul; 48(4):594-600. [In Chinese].

391. Ward C, Greenhawt M. Differences in caregiver food allergy quality of life between a tertiary care, specialty clinic, and a caregiver reported food allergic populations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Mar-Apr;4(2):257-64.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.023.

392. Warren CM, Jhaveri S, Warrier MR, Smith B, Gupta RS. The epidemiology of milk allergy in US children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 May;110(5):370-4. doi: 10.1016/j.anai.2013.02.016.

393. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of life among food allergic patients and their caregivers. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 May;16(5):38. doi: 10.1007/s11882-016-0614-9.

394. Wassenberg J, Cochard MM, Dunngalvin A, Ballabeni P, Flokstra-de Blok BMJ, Newman ChJ [et al.]. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2012 Aug;23(5):412-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01310.x.

395. Wauters L, Brown T, Venter C, Dziubak R, Meyer R, Brogan B [et al.]. Cow's milk allergy prescribing is influenced by Regional and National Guidance. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 May;62(5):765-70. doi: 10.1097/MPG.0000000000001052.

396. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M [et al.]. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. Allergy. 2013 Feb;68(2):220-8. doi: 10.1111/all.12081.

397. WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11): press release / World Health Organization [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2020 Mar 12]. Available from: http://gmpcenter.org.ua/en/news/vooz-vipustila-novij-mizhnarodnij-klasifikator-hvorob-mkh-11.

398. Winberg A, Strinnholm Å, Hedman L, West CE, Perzanowski MS, Rönmark E. High incidence and remission of reported food hypersensitivity in Swedish children followed from 8 to 12 years of age - a population based cohort study. Clin Transl Allergy. 2014 Oct;4:32. doi: 10.1186/2045-7022-4-32. eCollection 2014.

399. Winberg A, West CE, Strinnholm A, Nordstrom L, Hedman L, Ronmark E. Assessment of allergy to milk, egg, cod, and wheat in Swedish schoolchildren: A population based cohort study. PLoS ONE. 2015 Jul;10(7):e0131804. doi: 10.1371/journal.pone.0131804.

400. Wölbing F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. Allergy. 2013 Dec; 68(12): 1499-508. doi.org/10.1111/all.12322.

401. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P [et al.]. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr;137(4):1103-10.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005.

402. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM [et al.]. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar;131(3):805-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.

403. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. Eur J Clin Nutr. 2002 Jan;56(1):31-6. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601306.

404. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // A. Fiocchi, J. Brozek, H. Schu [et al.]. – 2010. – P. 57–161.

405. World Health Organization, UNICEF. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva:World Health Organization; 2009. P. 1-12.

406. Yamamoto-Hanada K, Futamura M, Takahashi O, Narita M, Kobayashi F, Ohya Y [et al.]. Caregivers of children with no food allergy-their experiences and perception of food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2015. Nov;26(7):614-7. doi: 10.1111/pai.12442.

407. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Nagakura K, Ogura K, Ebisawa M. Safety and efficacy of low-dose oral immunotherapy for Hen's egg allergy in children. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171(3-4):265-8. doi: 10.1159/000454807.

408. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Okada Y, Ogura K, Ebisawa M. A single-center, case-control study of low-dose-induction oral immunotherapy with Cow's milk. Int Arch Allergy Immunol. 2015;168(2):131-7. doi: 10.1159/000442157.

409. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11(11):CD009542. doi: 10.1002/14651858.CD009542.pub2.

410. Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, Kastan MB, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. Immunity. 2010 Mar 26;32(3):379-91. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.003.

ДОДАТКИ

Додаток А

ОПИТУВАЛЬНИКИ

ОПИТУВАЛЬНИК ВИЯВЛЕННЯ ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ

Будь-ласка, заповніть анкету. Для нас дуже цінними є Ваші відповіді, завдяки яким ми зможемо виявити поширеність і особливості харчової гіперчутливості у дітей в різних районах Львівської області.

Для виділення обраної Вами відповіді поставте помітку у відповідній клітинці (галочку, хрестик), або округліть чи підкресліть відповідну цифру.





Інформація загальна:

[2]Район проживання: 1. м. Львів

2. Бродівський	6. Жидачівський	10. Миколаївський	14. Радехівський	18.Старо-самбірський
3. Буський	7. Жовківський	11. Мостиський	15. Самбірський	19. Стрийський
4. Городоцький	8. Золочівський	12.Перемишлянський	16. Сколівський	20. Турківський
5.Дрогобицький	9. Кам'янка-Бузький	13. Пустомитівський	17. Сокальський	21. Яворівський

1. [3]Дата народження _ _. _ _. _____ р. 2. [4]Вік дитини …… 3. [5]Стать: □ [1]чоловіча □ [2]жіноча
4. [6]Чи хворіє дитина на якусь хронічну хворобу?
□ [0]ні □ [1]так – яку[38]?
……
……
5. [7]Чи приймає дитина якісь ліки впродовж тривалого часу?
□ ні □ так – які[39]?
……
……....
6. [8]Чи були вжитті дитини дуже серйозні /важкі захворювання?

□ ні □ так – які[40]? …… ……

Інформація детальна (частина А):

7. [9]Чи були в дитинстві прояви на шкірі (висип, молочні кірки на голові) після вживання молока чи інших продуктів?
   □ [0]ні □ [1]так – в якому віці[41]?.....
   – після яких продуктів? [42].....
   – чи вимагало це лікування[43]?.....
8. [10]Чи в дитинстві були бронхіти?
   □ ні □ так – в якому віці[44]?.....
   – як часто[45]?..……
   ……
   – чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[46]?.....
9. [11]Чи в дитинстві були бронхіти з задишкою і свистами в грудній клітці?
   □ ні □ так – в якому віці[47]?.....
   – як часто[48]? …….
   – чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[49]?.....
10. [12]Чи в дитинстві були прояви приступоподібного кашлю?
    □ ні □ так – в якому віці[50]?.....
    – як часто[51]? …….
    – чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[52]?.....
11. [13]Чи була діагностована бронхіальна астма?
    □ ні □ так – в якому віці[53]?.....
    – як часто[54]? ……
    – чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[55]?.....
12. [14]Чи в дитинстві були прояви полінозу (катар в носі, пов’язаний з цвітінням трав і дерев)?

□ ні □ так – в якому віці[56]? .....

– як часто[57]? ……

– чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[58]?.....

13. [15]Чи спостерігався коли-небудь свербіж чи почервоніння очей?

□ ні □ так – в якому віці[59]?..... …….

– як часто[60]? ……. .

– чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[61]?.....

14. [16]Чи спостерігався коли-небудь прояви кропив'янки?

□ ні □ так – в якому віці[62]?.....

– як часто[63]? …….

– чи вимагало це лікування в умовах медичного закладу[64]?.....

15. [17]Чи спостерігалися небажані реакції після застосування косметичних засобів (креми, парфуми, дезодоранти, мило, лак, засоби по догляду за тілом чи гігієною)?

□ ні □ так – прояви зі сторони (підкресліть вибране):

□ [1]шкіри (свербіж, печіння, кропив'янка, набряк губ чи повік)

□ [2]дихальних шляхів (кашель, задишка)

16. [18]Чи спостерігалася реакції контактного характеру на шкірі?

□ ні □ так – що саме:

□ [1]підгузник, підкладка

□ [2]метали (сплави, срібло, золото)

□ [3]латекс

□ [4]інше (що[65]?)……..

17. [19]Чи спостерігалися небажані реакції після застосування ліків?

□ ні □ так – яких? .....

Прояви зі сторони (підкресліть вибране):

□ [1]шкіри (свербіж, печіння, кропив'янка, набряк губ чи повік)

□ [2]дихальних шляхів (кашель, задишка)

□ [3]втрата свідомості

□ [4]сонливість

□ [5]алергія на медикамент

□ [6]падіння артеріального тиску

□ [7]підйом артеріального тиску



Інформація детальна (частина Б):

18. [20]Чи хтось в сім'ї хворіє на бронхіальну астму:
    □ ні
    □ так – хто?
    □ [1]мама □ [2]тато
    □ [3]сестра □ [4]брат
    □ [5]бабуся зі сторони мами □ [6]дідусь зі сторони мами
    □ [7]бабуся зі сторони тата □ [8]дідусь зі сторони мами
    □ [9]інші, хто[66]?
19. [21]Чи хтось в сім'ї хворіє на поліноз (катар в носі, пов'язаний з цвітінням трав і дерев):
    □ ні
    □ так – хто?
    □ [1]мама □ [2]тато
    □ [3]сестра □ [4]брат
    □ [5]бабуся зі сторони мами □ [6]дідусь зі сторони мами
    □ [7]бабуся зі сторони тата □ [8]дідусь зі сторони мами
    □ [9]інші, хто[67]?
20. [22]Чи хтось в сім'ї хворіє на кропив'янку:
    □ ні
    □ так – хто?
    □ [1]мама □ [2]тато
    □ [3]сестра □ [4]брат
    □ [5]бабуся зі сторони мами □ [6]дідусь зі сторони мами
    □ [7]бабуся зі сторони тата □ [8]дідусь зі сторони мами
    □ [9]інші, хто[68]?

21. [23] Чи хтось в сім'ї хворіє на інші хвороби шкіри – які?.....
    □ ні
    □ так – хто?
    □ [1]мама □ [2]тато
    □ [3]сестра □ [4]брат
    □ [5]бабуся зі сторони мами □ [6]дідусь зі сторони мами
    □ [7]бабуся зі сторони тата □ [8]дідусь зі сторони мами

□ [9]інші, хто[69]?

22. [24]Чи хтось в сім'ї хворіє на виразку шлунка та/або 12-палої кишки?
□ ні
□ так – хто?
□ [1]мама □ [2]тато
□ [3]сестра □ [4]брат
□ [5]бабуся зі сторони мами □ [6]дідусь зі сторони мами
□ [7]бабуся зі сторони тата □ [8]дідусь зі сторони мами
□ [9]інші, хто[70]?
23. [25]Чи було у когось з родичів виявлено Helicobacter pylori?
□ ні
□ так – хто?
□ [1]мама □ [2]тато
□ [3]сестра □ [4]брат
□ [5]бабуся зі сторони мами □ [6]дідусь зі сторони мами
□ [7]бабуся зі сторони тата □ [8]дідусь зі сторони мами
□ [9]інші, хто[71]?
24. [26]Чи палить сигарети хтось із членів сім'ї?
□ [0]ні
□ [1]так

Інформація детальна (частина В):

25. [27]Проживання:
□ [1]місто понад 100 000 мешканців
□ [2]місто до 100 000 мешканців
□ [3]селище населеного пункту
□ [4]село
26. [28]Помешкання (відповісти на пункти А, Б і В):
А □ [1]будинок **Б** □ [3]стара будівля **В** □ [5]сире (вологе)
□ [2]квартира □ [4] нова будівля □ [6]сухе
27. [29]Спосіб харчування:
□ [1]більшість харчів готується вдома з простих, переважно домашніх продуктів
□ [2]більшість харчів готується вдома, переважно з куплених продуктів
□ [3]більшість харчів в раціоні є напівфабрикатами (консерви, зупи з пакетів, готові тістечка, солодощі, суміші приправ)
□ [4]частина харчів в раціоні є напівфабрикатами
□ [5]часто харчуємося в пунктах масового харчування (пункти швидкого харчування, їдальні, бари, ресторани)
28. [30]Чи спостерігалися небажані реакції після вживання певних продуктів:
□ [1]яблуко □ [12]молоко □ [23]арахіс □ [32]риба річкова
□ [2]селера □ [13]білок яйця курячого □ [24]лісові горіхи □ [33]риба морська

□ [3]морква □ [14]жовток яйця курячого □ [25]горіхи волоські □ [34]мак
□ [4]помідор □ [15]творог (білий сир) □ [26]кеш'ю □ [35]сезам
□ [5]картопля □ [16]твердий сир (жовтий) □ [27]фісташки □ [36]насіння соняшника
□ [6]цитруси □ [17]сир з пліснявою □ [28]креветки □ [37]готові консерви
□ [7]банан □ [18]йогурт □ [29]молюски □ [38]штучні напої
□ [8]ківі □ [19]курятина □ [30]краби □ [39]куплені соки
□ [9]полуниця □ [20]телятина □ [31]устриці □ [40]льодяники
□ [10]персик □ [21]свинина □ [41]какао
□ [11]соя □ [22]пшениця
□ [42]приправи: які[72]? ……
□ [43]інше: що[73]? ……

29. [31]Після яких форм споживання продуктів були небажані реакції?
□ [1]сирі □ [2]приготовлені □ [3]в різних формах □ [4]реакції не було
30. [32]Через який час після вживання продукту виступали / виступають небажані реакції?
□ [1]до 15 хв □[2]до години □[3]до 12 годин □[4]до 24 год □[5] після 24 год □ [6]реакції не було

Ви майже на фініші !



31. [33]Небажані прояви після вживання продукту виглядають як:
□ [1]задишка □ [10]печія та/або оніміння в роті
□ [2]приступоподібний кашель □ [11]нудота
□ [3]кропив'янка помірна □ [12]блювота
□ [4]кропив'янка по всьому тілу □ [13]пронос
□ [5]набряк губ □ [14]сильний біль голови
□ [6]набряк Квінке □ [15]підйом артеріального тиску
□ [7]чхання □[16] падіння артеріального тиску
□ [8]водянистий катар □[17] втрата свідомості
□ [9]загострення існуючих змін на шкірі (атопічного дерматиту, кропив'янки, екземи)

32. [34]Чи проводилася коли-небудь діагностика харчової алергії:
□ ні □ так
33. [35]Чи застосовували дитині елімінаційну дієту (забирали “винний” продукт)
□ ні
□ так: рекомендовано через[74]:
□ [1]сімейного лікаря □ [4]педіатра □ [7]алерголога
□ [2]дерматолога □ [5]терапевта □ [8]гомеопата
□ [3]оториноларинголога (ЛОР) □ [6]пульмонолога □ [9]сусіда, родича
□ [10]з власного розсуду: □ [11]вивчала це питання в інтернеті
□ [12]радилася з іншими мамами
□ [13]читала в пізнавальній немедичній літературі
□ [14]читала в спеціалізованій медичній літературі, бо є медиком
□ [15]читала в спеціалізованій медичній літературі
34. [36]Ефективність застосованої дієти можу оцінити як:
□ [1]дуже добру
□ [2]добру
□ [3]посередню
□ [4]погану
□ [5]ніколи не застосовувала дієти



Ваші коментарі (при бажанні)[75]:

[37]Дата заповнення анкети _ _. _ _. _____ р.

Адреса проживання:

_____

_____

_____

Телефонні контакти: _____

Підпис про згода на опрацювання анкетних даних _____

ДУЖЕ ВДЯЧНІ ЗА ЧАС, ЯКИЙ ВИ ЗАТРАТИЛИ НА ЗАПОВНЕННЯ АНКЕТИ!

ЗДОРОВ’Я УСІЙ ВАШІЙ РОДИНІ!

ОРИГІНАЛЬНИЙ ОПИТУВАЛЬНИК ЯКОСТІ ЖИТТЯ У РАЗІ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ ДЛЯ БАТЬКІВ

English – Parent version

FAQLQ-PF

Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form (0-12 years)

To cite this questionnaire:

DunnGalvin A, Flokstra-de Blok BMJ, Burks AW, Dubois AEJ, Hourihane JO. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. Clin Exp Allergy 2008 Jun;38(6):977-986.

Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form

(FAQoL-PF)

Children aged 0-12 years

To cite this questionnaire:

DunnGalvin A, Flokstra-de Blok BMJ, Burks AW, Dubois AEJ, Hourihane JO. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. Clin Exp Allergy 2008 Jun;38(6):977-986.

Instructions to Parents

- The following are scenarios that parents have told us affect children's quality of life because of food allergy.
- Please indicate how much of an impact each scenario has on **your child's quality of life** by placing a tick or an x in one of the boxes numbered 0-6.

All information given is completely confidential.

This questionnaire will only be identified by a code number.

Response Options
0 = not at all
1= a little bit
2 = slightly
3 = moderately
4 = quite a bit
5 = very much
6 = extremely

Not at all →

Because of food allergy, my child feels……		**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Anxious about food	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2	Different from other children	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3	Frustrated by dietary restrictions	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4	Afraid to try unfamiliar foods	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5	Concerned that I am worried that he/she will have a reaction to food	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Because of food allergy, my child……		**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
6	Experiences physical distress	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	Experiences emotional distress	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8	Has a lack of variety in his her diet	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Because of food allergy, my child has been negatively affected by……..		**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
9	Receiving more attention more attention than other children of his/her age	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10	Having to grow up more quickly than other children of his/her age	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11	His/her environment being more restricted than other children of his/her age	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Not at all →

Because of food allergy, my child's social environment is restricted because of limitations on……..		**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
12	Restaurants we can safely go to as a family	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
13	Holiday destinations we can safely go to as a family	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Because of food allergy, my child's ability to take part has been limited……..		**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
14	In social activities in other people's houses (*sleepovers, parties, playtime*)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Додаток Б

ПІДГОТОВКА ДИТИНИ ДО ОРАЛЬНОЇ ПРОВОКАЦІЙНОЇ ПРОБИ ТА ТАБЛИЦЯ РОЗРАХУНКУ ЕВІВАЛЕНТУ БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

ПІДГОТОВКА ДИТИНИ ДО ОРАЛЬНОЇ ПРОВОКАЦІЙНОЇ ПРОБИ

Дуже важливою є процедура правильної підготовки дитини до оральної провокаційної проби. Лікар повинен проінструктувати пацієнта про підготовку проведення проби, покази, ризики за 1 – 2 тижні до проведення тесту.

Існує ряд важливих питань, які мають узгодити напередодні проведення тесту.

Узгодити за 7 днів до тесту:

1. Усвідомити важливість проведення тесту, правильної організації його підготовки і активної участі в самому процесі.
2. Узгодити з лікарем прийом та можливість вживання ліків (існує перелік медикаментів які впливають на результат проб і мають бути припинені за певний час до процедури проведення тесту).
3. Узгодити з лікарем потребу дотримання дієти.
4. Подбати про вільний від роботи день. Розрахувати необхідність перебування в стаціонарі 6 – 8 год, а при виникненні побічних явищ або їх високої ймовірності – залишитися під спостереженням в лікарні до наступного дня. Проба триває 3 – 6 год і 2 год дитина спостерігається після завершення проби.

Узгодити за день до проведення тесту:

1. Проаналізуйте чи повністю здорова дитина та інші члени сім'ї. Наявність будь-яких симптомів хвороби у дитини, або розвиток інфекційних станів у близьких є показом до відтермінування тесту.

2. Підготувати для проведення тесту відповідний об’єм продукту, який має тестуватися (якщо такого немає в лікарні). Інформацію надає лікар.

3. Забезпечити з собою перекуску в лікарню та тепле пиття в термосі.

4. У день тесту не давати дитині жодних ліків без відома лікаря.

5. Останній прийом їжі має бути звечора напередодні візиту. Можна годувати грудьми чи пити негазовану воду.

6. Візьміть дитині улюблені іграшки, планшет, книгу, розмальовку з олівцями, щоб заповнити час перебування в клініці.

7. Візьміть легкий одяг, змінне взуття для себе і дитини. Запасний комплект одягу, якщо попередній буде вимазаний (вимажеться їжею, або буде блювати).

<u>Процедура проведення тесту:</u>

1. Оральна провокаційна проба починається із підписання батьками інформованої згоди.

2. Під час проби батьки повинні постійно спостерігати за дитиною щодо розвитку симптомів медичними працівниками. Завдання буде проводитися медсестрою під наглядом лікаря, який володіє методикою ведення тесту та надання відповідної допомоги при потребі. Медичні працівники несуть відповідальність за заходи під час тестування дитини, а відповідальність за догляд несуть батьки.

3. Питання безпеки проб та надати необхідну допомогу є відповідальністю лікаря. У випадку розвитку побічних явищ у лікарів є необхідні ліки під руками, підготовлені заздалегідь.

4. Доза тестованого продукту буде нарощуватися поступово. Спочатку дитині буде даватися невелика кількість алергену і якщо побічні симптоми не розвиваються, то кількість алергену буде постійно збільшуватися. Суть тесту полягає в тому, щоб дійти до повного об’єму, що відповідає віку дитини.

5. Якщо дитина відмовляється споживати запропоновану їжу, то тест буде зупинено і відмінено, або перенесено на інший день.

6. Під час тесту дитині може пропонуватися лише вода, жодних додаткових перекусок, адже вони можуть впливати на результат.

<u>День після проведення тесту:</u>

1. Процедура проби вважається завершеною через добу після її проведення у разі відсутності жодних побічних явищ.

2. Пацієнт отримує чітку інструкцію щодо проведення оральної толеранції і має узгодити дату візиту в клініку для контролю стану.

ТАБЛИЦЯ РОЗРАХУНКУ ЕВІВАЛЕНТУ БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

ТАБЛИЦЯ РОЗРАХУНКУ ЕКВІВАЛЕНТУ БІЛКА КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА В РІЗНИХ МОЛОЧНИХ ПРОДУКТАХ

Кількість продукту, мл або г	Масло (1)	Сметана (2)	Кефір (3)	Молоко коров'яче пастеризоване (4)	Молочний йогурт знежирений (5)	Молочний йогурт з незбираного молока (6)	Морозиво вершкове (7)	Молоко коров'яче незбиране (8)	Макаронне (9)	Пиріжта (10)	Фета (11)	Горгонзола та брі (12)	Камамбер (13)	Моцарелла (14)	Сир білий, м'який (15)	Бринза (пекорино) (16)	Сир твердий (пояснення) (17)	Пармезан (18)
1	0,008	0,023	0,031	0,033	0,033	0,038	0,042	0,045	0,076	0,105	0,156	0,193	0,209	0,244	0,254	0,258	0,281	0,355
2	0,016	0,046	0,062	0,066	0,066	0,076	0,084	0,09	0,152	0,21	0,312	0,386	0,418	0,488	0,508	0,516	0,562	0,71
3	0,024	0,069	0,093	0,099	0,099	0,114	0,126	0,135	0,228	0,315	0,468	0,579	0,627	0,732	0,762	0,774	0,843	1,065
4	0,032	0,092	0,124	0,132	0,132	0,152	0,168	0,18	0,304	0,42	0,624	0,772	0,836	0,976	1,016	1,032	1,124	1,42
5	0,04	0,115	0,155	0,165	0,165	0,19	0,21	0,225	0,38	0,525	0,78	0,965	1,045	1,22	1,27	1,29	1,405	1,775
6	0,048	0,138	0,186	0,198	0,198	0,228	0,252	0,27	0,456	0,63	0,936	1,158	1,254	1,464	1,524	1,548	1,686	2,13
7	0,056	0,161	0,217	0,231	0,231	0,266	0,294	0,315	0,532	0,735	1,092	1,351	1,463	1,708	1,778	1,806	1,967	2,485
8	0,064	0,184	0,248	0,264	0,264	0,304	0,336	0,36	0,608	0,84	1,248	1,544	1,672	1,952	2,032	2,064	2,248	2,84
9	0,072	0,207	0,279	0,297	0,297	0,342	0,378	0,405	0,684	0,945	1,404	1,737	1,881	2,196	2,286	2,322	2,529	3,195
10	0,08	0,23	0,31	0,33	0,33	0,38	0,42	0,45	0,76	1,05	1,56	1,93	2,09	2,44	2,54	2,58	2,81	3,55
11	0,088	0,253	0,341	0,363	0,363	0,418	0,462	0,495	0,836	1,155	1,716	2,123	2,299	2,684	2,794	2,838	3,091	3,905
12	0,096	0,276	0,372	0,396	0,396	0,456	0,504	0,54	0,912	1,26	1,872	2,316	2,508	2,928	3,048	3,096	3,372	**4,26**
13	0,104	0,299	0,403	0,429	0,429	0,494	0,546	0,585	0,988	1,365	2,028	2,509	2,717	3,172	3,302	3,354	3,653	4,615
14	0,112	0,322	0,434	0,462	0,462	0,532	0,588	0,63	1,064	1,47	2,184	2,702	2,926	3,416	3,556	3,612	3,934	4,97
15	0,12	0,345	0,465	0,495	0,495	0,57	0,63	0,675	1,14	1,575	2,34	2,895	3,135	3,66	3,81	3,87	**4,215**	5,325
16	0,128	0,368	0,496	0,528	0,528	0,608	0,672	0,72	1,216	1,68	2,496	3,088	3,344	3,904	**4,064**	**4,128**	4,496	5,68
17	0,136	0,391	0,527	0,561	0,561	0,646	0,714	0,765	1,292	1,785	2,652	3,281	3,553	**4,148**	4,318	4,386	4,777	6,035
18	0,144	0,414	0,558	0,594	0,594	0,684	0,756	0,81	1,368	1,89	2,808	3,474	3,762	4,392	4,572	4,644	5,058	6,39
19	0,152	0,437	0,589	0,627	0,627	0,722	0,798	0,855	1,444	1,995	2,964	3,667	3,971	4,636	4,826	4,902	5,339	6,745
20	0,16	0,46	0,62	0,66	0,66	0,76	0,84	0,9	1,52	2,1	3,12	3,86	**4,18**	4,88	5,08	5,16	5,62	7,1
21	0,168	0,483	0,651	0,693	0,693	0,798	0,882	0,945	1,596	2,205	3,276	**4,053**	4,389	5,124	5,334	5,418	5,901	7,455
22	0,176	0,506	0,682	0,726	0,726	0,836	0,924	0,99	1,672	2,31	3,432	4,246	4,598	5,368	5,588	5,676	6,182	7,81
23	0,184	0,529	0,713	0,759	0,759	0,874	0,966	1,035	1,748	2,415	3,588	4,439	4,807	5,612	5,842	5,934	6,463	8,165
24	0,192	0,552	0,744	0,792	0,792	0,912	1,008	1,08	1,824	2,52	3,744	4,632	5,016	5,856	6,096	6,192	6,744	8,52
25	0,2	0,575	0,775	0,825	0,825	0,95	1,05	1,125	1,9	2,625	3,9	4,825	5,225	6,1	6,35	6,45	7,025	8,875

26	0,208	0,598	0,806	0,858	0,858	0,988	1,092	1,17	1,976	2,73	**4,056**	5,018	5,434	6,344	6,604	6,708	7,306	9,23
27	0,216	0,621	0,837	0,891	0,891	1,026	1,134	1,215	2,052	2,835	4,212	5,211	5,643	6,588	6,858	6,966	7,587	9,585
28	0,224	0,644	0,868	0,924	0,924	1,064	1,176	1,26	2,128	2,94	4,368	5,404	5,852	6,832	7,112	7,224	7,868	9,94
29	0,232	0,667	0,899	0,957	0,957	1,102	1,218	1,305	2,204	3,045	4,524	5,597	6,061	7,076	7,366	7,482	8,149	10,295
30	0,24	0,69	0,93	0,99	0,99	1,14	1,26	1,35	2,28	3,15	4,68	5,79	6,27	7,32	7,62	7,74	8,43	10,65
31	0,248	0,713	0,961	1,023	1,023	1,178	1,302	1,395	2,356	3,255	4,836	5,983	6,479	7,564	7,874	7,998	8,711	11,005
32	0,256	0,736	0,992	1,056	1,056	1,216	1,344	1,44	2,432	3,36	4,992	6,176	6,688	7,808	8,128	8,256	8,992	11,36
33	0,264	0,759	1,023	1,089	1,089	1,254	1,386	1,485	2,508	3,465	5,148	6,369	6,897	8,052	8,382	8,514	9,273	11,715
34	0,272	0,782	1,054	1,122	1,122	1,292	1,428	1,53	2,584	3,57	5,304	6,562	7,106	8,296	8,636	8,772	9,554	12,07
35	0,28	0,805	1,085	1,155	1,155	1,33	1,47	1,575	2,66	3,675	5,46	6,755	7,315	8,54	8,89	9,03	9,835	12,425
36	0,288	0,828	1,116	1,188	1,188	1,368	1,512	1,62	2,736	3,78	5,616	6,948	7,524	8,784	9,144	9,288	10,116	12,78
37	0,296	0,851	1,147	1,221	1,221	1,406	1,554	1,665	2,812	3,885	5,772	7,141	7,733	9,028	9,398	9,546	10,397	13,135
38	0,304	0,874	1,178	1,254	1,254	1,444	1,596	1,71	2,888	3,99	5,928	7,334	7,942	9,272	9,652	9,804	10,678	13,49
39	0,312	0,897	1,209	1,287	1,287	1,482	1,638	1,755	2,964	**4,095**	6,084	7,527	8,151	9,516	9,906	10,062	10,959	13,845
40	0,32	0,92	1,24	1,32	1,32	1,52	1,68	1,8	3,04	4,2	6,24	7,72	8,36	9,76	10,16	10,32	11,24	14,2
41	0,328	0,943	1,271	1,353	1,353	1,558	1,722	1,845	3,116	4,305	6,396	7,913	8,569	10,004	10,414	10,578	11,521	14,555
42	0,336	0,966	1,302	1,386	1,386	1,596	1,764	1,89	3,192	4,41	6,552	8,106	8,778	10,248	10,668	10,836	11,802	14,91
43	0,344	0,989	1,333	1,419	1,419	1,634	1,806	1,935	3,268	4,515	6,708	8,299	8,987	10,492	10,922	11,094	12,083	15,265
44	0,352	1,012	1,364	1,452	1,452	1,672	1,848	1,98	3,344	4,62	6,864	8,492	9,196	10,736	11,176	11,352	12,364	15,62
45	0,36	1,035	1,395	1,485	1,485	1,71	1,89	2,025	3,42	4,725	7,02	8,685	9,405	10,98	11,43	11,61	12,645	15,975
46	0,368	1,058	1,426	1,518	1,518	1,748	1,932	2,07	3,496	4,83	7,176	8,878	9,614	11,224	11,684	11,868	12,926	16,33
47	0,376	1,081	1,457	1,551	1,551	1,786	1,974	2,115	3,572	4,935	7,332	9,071	9,823	11,468	11,938	12,126	13,207	16,685
48	0,384	1,104	1,488	1,584	1,584	1,824	2,016	2,16	3,648	5,04	7,488	9,264	10,032	11,712	12,192	12,384	13,488	17,04
49	0,392	1,127	1,519	1,617	1,617	1,862	2,058	2,205	3,724	5,145	7,644	9,457	10,241	11,956	12,446	12,642	13,769	17,395
50	0,4	1,15	1,55	1,65	1,65	1,9	2,1	2,25	3,8	5,25	7,8	9,65	10,45	12,2	12,7	12,9	14,05	17,75
51	0,408	1,173	1,581	1,683	1,683	1,938	2,142	2,295	3,876	5,355	7,956	9,843	10,659	12,444	12,954	13,158	14,331	18,105
52	0,416	1,196	1,612	1,716	1,716	1,976	2,184	2,34	3,952	5,46	8,112	10,036	10,868	12,688	13,208	13,416	14,612	18,46
53	0,424	1,219	1,643	1,749	1,749	2,014	2,226	2,385	**4,028**	5,565	8,268	10,229	11,077	12,932	13,462	13,674	14,893	18,815
54	0,432	1,242	1,674	1,782	1,782	2,052	2,268	2,43	4,104	5,67	8,424	10,422	11,286	13,176	13,716	13,932	15,174	19,17
55	0,44	1,265	1,705	1,815	1,815	2,09	2,31	2,475	4,18	5,775	8,58	10,615	11,495	13,42	13,97	14,19	15,455	19,525
56	0,448	1,288	1,736	1,848	1,848	2,128	2,352	2,52	4,256	5,88	8,736	10,808	11,704	13,664	14,224	14,448	15,736	19,88
57	0,456	1,311	1,767	1,881	1,881	2,166	2,394	2,565	4,332	5,985	8,892	11,001	11,913	13,908	14,478	14,706	16,017	20,235
58	0,464	1,334	1,798	1,914	1,914	2,204	2,436	2,61	4,408	6,09	9,048	11,194	12,122	14,152	14,732	14,964	16,298	20,59
59	0,472	1,357	1,829	1,947	1,947	2,242	2,478	2,655	4,484	6,195	9,204	11,387	12,331	14,396	14,986	15,222	16,579	20,945
60	0,48	1,38	1,86	1,98	1,98	2,28	2,52	2,7	4,56	6,3	9,36	11,58	12,54	14,64	15,24	15,48	16,86	21,3
61	0,488	1,403	1,891	2,013	2,013	2,318	2,562	2,745	4,636	6,405	9,516	11,773	12,749	14,884	15,494	15,738	17,141	21,655
62	0,496	1,426	1,922	2,046	2,046	2,356	2,604	2,79	4,712	6,51	9,672	11,966	12,958	15,128	15,748	15,996	17,422	22,01
63	0,504	1,449	1,953	2,079	2,079	2,394	2,646	2,835	4,788	6,615	9,828	12,159	13,167	15,372	16,002	16,254	17,703	22,365
64	0,512	1,472	1,984	2,112	2,112	2,432	2,688	2,88	4,864	6,72	9,984	12,352	13,376	15,616	16,256	16,512	17,984	22,72
65	0,52	1,495	2,015	2,145	2,145	2,47	2,73	2,925	4,94	6,825	10,14	12,545	13,585	15,86	16,51	16,77	18,265	23,075
66	0,528	1,518	2,046	2,178	2,178	2,508	2,772	2,97	5,016	6,93	10,296	12,738	13,794	16,104	16,764	17,028	18,546	23,43

67	0,536	1,541	2,077	2,211	2,211	2,546	2,814	3,015	5,092	7,035	10,452	12,931	14,003	16,348	17,018	17,286	18,827	23,785
68	0,544	1,564	2,108	2,244	2,244	2,584	2,856	3,06	5,168	7,14	10,608	13,124	14,212	16,592	17,272	17,544	19,108	24,14
69	0,552	1,587	2,139	2,277	2,277	2,622	2,898	3,105	5,244	7,245	10,764	13,317	14,421	16,836	17,526	17,802	19,389	24,495
70	0,56	1,61	2,17	2,31	2,31	2,66	2,94	3,15	5,32	7,35	10,92	13,51	14,63	17,08	17,78	18,06	19,67	24,85
71	0,568	1,633	2,201	2,343	2,343	2,698	2,982	3,195	5,396	7,455	11,076	13,703	14,839	17,324	18,034	18,318	19,951	25,205
72	0,576	1,656	2,232	2,376	2,376	2,736	3,024	3,24	5,472	7,56	11,232	13,896	15,048	17,568	18,288	18,576	20,232	25,56
73	0,584	1,679	2,263	2,409	2,409	2,774	3,066	3,285	5,548	7,665	11,388	14,089	15,257	17,812	18,542	18,834	20,513	25,915
74	0,592	1,702	2,294	2,442	2,442	2,812	3,108	3,33	5,624	7,77	11,544	14,282	15,466	18,056	18,796	19,092	20,794	26,27
75	0,6	1,725	2,325	2,475	2,475	2,85	3,15	3,375	5,7	7,875	11,7	14,475	15,675	18,3	19,05	19,35	21,075	26,625
76	0,608	1,748	2,356	2,508	2,508	2,888	3,192	3,42	5,776	7,98	11,856	14,668	15,884	18,544	19,304	19,608	21,356	26,98
77	0,616	1,771	2,387	2,541	2,541	2,926	3,234	3,465	5,852	8,085	12,012	14,861	16,093	18,788	19,558	19,866	21,637	27,335
78	0,624	1,794	2,418	2,574	2,574	2,964	3,276	3,51	5,928	8,19	12,168	15,054	16,302	19,032	19,812	20,124	21,918	27,69
79	0,632	1,817	2,449	2,607	2,607	3,002	3,318	3,555	6,004	8,295	12,324	15,247	16,511	19,276	20,066	20,382	22,199	28,045
80	0,64	1,84	2,48	2,64	2,64	3,04	3,36	3,6	6,08	8,4	12,48	15,44	16,72	19,52	20,32	20,64	22,48	28,4
81	0,648	1,863	2,511	2,673	2,673	3,078	3,402	3,645	6,156	8,505	12,636	15,633	16,929	19,764	20,574	20,898	22,761	28,755
81	0,656	1,886	2,542	2,706	2,706	3,116	3,444	3,69	6,232	8,61	12,792	15,826	17,138	20,008	20,828	21,156	23,042	29,11
83	0,664	1,909	2,573	2,739	2,739	3,154	3,486	3,735	6,308	8,715	12,948	16,019	17,347	20,252	21,082	21,414	23,323	29,465
84	0,672	1,932	2,604	2,772	2,772	3,192	3,528	3,78	6,384	8,82	13,104	16,212	17,556	20,496	21,336	21,672	23,604	29,82
85	0,68	1,955	2,635	2,805	2,805	3,23	3,57	3,825	6,46	8,925	13,26	16,405	17,765	20,74	21,59	21,93	23,885	30,175
86	0,688	1,978	2,666	2,838	2,838	3,268	3,612	3,87	6,536	9,03	13,416	16,598	17,974	20,984	21,844	22,188	24,166	30,53
87	0,696	2,001	2,697	2,871	2,871	3,306	3,654	3,915	6,612	9,135	13,572	16,791	18,183	21,228	22,098	22,446	24,447	30,885
88	0,704	2,024	2,728	2,904	2,904	3,344	3,696	3,96	6,688	9,24	13,728	16,984	18,392	21,472	22,352	22,704	24,728	31,24
89	0,712	2,047	2,759	2,937	2,937	3,382	3,738	**4,005**	6,764	9,345	13,884	17,177	18,601	21,716	22,606	22,962	25,009	31,595
90	0,72	2,07	2,79	2,97	2,97	3,42	3,78	4,05	6,84	9,45	14,04	17,37	18,81	21,96	22,86	23,22	25,29	31,95
91	0,728	2,093	2,821	3,003	3,003	3,458	3,822	4,095	6,916	9,555	14,196	17,563	19,019	22,204	23,114	23,478	25,571	32,305
92	0,736	2,116	2,852	3,036	3,036	3,496	3,864	4,14	6,992	9,66	14,352	17,756	19,228	22,448	23,368	23,736	25,852	32,66
93	0,744	2,139	2,883	3,069	3,069	3,534	3,906	4,185	7,068	9,765	14,508	17,949	19,437	22,692	23,622	23,994	26,133	33,015
94	0,752	2,162	2,914	3,102	3,102	3,572	3,948	4,23	7,144	9,87	14,664	18,142	19,646	22,936	23,876	24,252	26,414	33,37
95	0,76	2,185	2,945	3,135	3,135	3,61	3,99	4,275	7,22	9,975	14,82	18,335	19,855	23,18	24,13	24,51	26,695	33,725
96	0,768	2,208	2,976	3,168	3,168	3,648	**4,032**	4,32	7,296	10,08	14,976	18,528	20,064	23,424	24,384	24,768	26,976	34,08
97	0,776	2,231	3,007	3,201	3,201	3,686	4,074	4,365	7,372	10,185	15,132	18,721	20,273	23,668	24,638	25,026	27,257	34,435
98	0,784	2,254	3,038	3,234	3,234	3,724	4,116	4,41	7,448	10,29	15,288	18,914	20,482	23,912	24,892	25,284	27,538	34,79
99	0,792	2,277	3,069	3,267	3,267	3,762	4,158	4,455	7,524	10,395	15,444	19,107	20,691	24,156	25,146	25,542	27,819	35,145
100	0,8	2,3	3,1	3,3	3,3	3,8	4,2	4,5	7,6	10,5	15,6	19,3	20,9	24,4	25,4	25,8	28,1	35,5
101	0,808	2,323	3,131	3,333	3,333	3,838	4,242	4,545	7,676	10,605	15,756	19,493	21,109	24,644	25,654	26,058	28,381	35,855
102	0,816	2,346	3,162	3,366	3,366	3,876	4,284	4,59	7,752	10,71	15,912	19,686	21,318	24,888	25,908	26,316	28,662	36,21
103	0,824	2,369	3,193	3,399	3,399	3,914	4,326	4,635	7,828	10,815	16,068	19,879	21,527	25,132	26,162	26,574	28,943	36,565
104	0,832	2,392	3,224	3,432	3,432	3,952	4,368	4,68	7,904	10,92	16,224	20,072	21,736	25,376	26,416	26,832	29,224	36,92
105	0,84	2,415	3,255	3,465	3,465	3,99	4,41	4,725	7,98	11,025	16,38	20,265	21,945	25,62	26,67	27,09	29,505	37,275
106	0,848	2,438	3,286	3,498	3,498	**4,028**	4,452	4,77	8,056	11,13	16,536	20,458	22,154	25,864	26,924	27,348	29,786	37,63
107	0,856	2,461	3,317	3,531	3,531	4,066	4,494	4,815	8,132	11,235	16,692	20,651	22,363	26,108	27,178	27,606	30,067	37,985

108	0,864	2,484	3,348	3,564	3,564	4,104	4,536	4,86	8,208	11,34	16,848	20,844	22,572	26,352	27,432	27,864	30,348	38,34
109	0,872	2,507	3,379	3,597	3,597	4,142	4,578	4,905	8,284	11,445	17,004	21,037	22,781	26,596	27,686	28,122	30,629	38,695
110	0,88	2,53	3,41	3,63	3,63	4,18	4,62	4,95	8,36	11,55	17,16	21,23	22,99	26,84	27,94	28,38	30,91	39,05
111	0,888	2,553	3,441	3,663	3,663	4,218	4,662	4,995	8,436	11,655	17,316	21,423	23,199	27,084	28,194	28,638	31,191	39,405
112	0,896	2,576	3,472	3,696	3,696	4,256	4,704	5,04	8,512	11,76	17,472	21,616	23,408	27,328	28,448	28,896	31,472	39,76
113	0,904	2,599	3,503	3,729	3,729	4,294	4,746	5,085	8,588	11,865	17,628	21,809	23,617	27,572	28,702	29,154	31,753	40,115
114	0,912	2,622	3,534	3,762	3,762	4,332	4,788	5,13	8,664	11,97	17,784	22,002	23,826	27,816	28,956	29,412	32,034	40,47
115	0,92	2,645	3,565	3,795	3,795	4,37	4,83	5,175	8,74	12,075	17,94	22,195	24,035	28,06	29,21	29,67	32,315	40,825
116	0,928	2,668	3,596	3,828	3,828	4,408	4,872	5,22	8,816	12,18	18,096	22,388	24,244	28,304	29,464	29,928	32,596	41,18
117	0,936	2,691	3,627	3,861	3,861	4,446	4,914	5,265	8,892	12,285	18,252	22,581	24,453	28,548	29,718	30,186	32,877	41,535
118	0,944	2,714	3,658	3,894	3,894	4,484	4,956	5,31	8,968	12,39	18,408	22,774	24,662	28,792	29,972	30,444	33,158	41,89
119	0,952	2,737	3,689	3,927	3,927	4,522	4,998	5,355	9,044	12,495	18,564	22,967	24,871	29,036	30,226	30,702	33,439	42,245
120	0,96	2,76	3,72	3,96	3,96	4,56	5,04	5,4	9,12	12,6	18,72	23,16	25,08	29,28	30,48	30,96	33,72	42,6
121	0,968	2,783	3,751	3,993	3,993	4,598	5,082	5,445	9,196	12,705	18,876	23,353	25,289	29,524	30,734	31,218	34,001	42,955
122	0,976	2,806	3,782	**4,026**	**4,026**	4,636	5,124	5,49	9,272	12,81	19,032	23,546	25,498	29,768	30,988	31,476	34,282	43,31
123	0,984	2,829	3,813	4,059	4,059	4,674	5,166	5,535	9,348	12,915	19,188	23,739	25,707	30,012	31,242	31,734	34,563	43,665
124	0,992	2,852	3,844	4,092	4,092	4,712	5,208	5,58	9,424	13,02	19,344	23,932	25,916	30,256	31,496	31,992	34,844	44,02
125	1	2,875	3,875	4,125	4,125	4,75	5,25	5,625	9,5	13,125	19,5	24,125	26,125	30,5	31,75	32,25	35,125	44,375
126	1,008	2,898	3,906	4,158	4,158	4,788	5,292	5,67	9,576	13,23	19,656	24,318	26,334	30,744	32,004	32,508	35,406	44,73
127	1,016	2,921	3,937	4,191	4,191	4,826	5,334	5,715	9,652	13,335	19,812	24,511	26,543	30,988	32,258	32,766	35,687	45,085
128	1,024	2,944	3,968	4,224	4,224	4,864	5,376	5,76	9,728	13,44	19,968	24,704	26,752	31,232	32,512	33,024	35,968	45,44
129	1,032	2,967	3,999	4,257	4,257	4,902	5,418	5,805	9,804	13,545	20,124	24,897	26,961	31,476	32,766	33,282	36,249	45,795
130	1,04	2,99	**4,03**	4,29	4,29	4,94	5,46	5,85	9,88	13,65	20,28	25,09	27,17	31,72	33,02	33,54	36,53	46,15
131	1,048	3,013	4,061	4,323	4,323	4,978	5,502	5,895	9,956	13,755	20,436	25,283	27,379	31,964	33,274	33,798	36,811	46,505
153	1,224	3,519	4,743	5,049	5,049	5,814	6,426	6,885	11,628	16,065	23,868	29,529	31,977	37,332	38,862	39,474	42,993	54,315
174	1,392	**4,002**	5,394	5,742	5,742	6,612	7,308	7,83	13,224	18,27	27,144	33,582	36,366	42,456	44,196	44,892	48,894	61,77
175	1,4	4,025	5,425	5,775	5,775	6,65	7,35	7,875	13,3	18,375	27,3	33,775	36,575	42,7	44,45	45,15	49,175	62,125
250	2																	
375	3																	
438	3,504																	
500	4																	
501	4,008																	

*** При досягненні сумарної добової дози білка коров'ячого молока у кількості 4 грами та відсутності симптомів, дитині рекомендована вільна молочна дієта**

Додаток В

АПЛІКАЦІЙНІ ФОРМИ ГРАНТУ

Bohdan Malaniak CSMC - RECOOP Young Scientists Research Grant 2017

Project title: Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C in children with and without cow's milk allergy
Project period: 12 months
Applicant young scientist: Oksana Matsyura
Applicant CRRC organization: Department of Pediatrics №2 in Danylo Halytsky Lviv National, Lviv City Children's Clinical Hospital
Supervisor: Lesya Besh
Collaborating CRRC organization #1: Slovak Medical University in Bratislava, Slovakia
Collaborating young scientist: Dana Kosorinová
Supervisor of the young scientists collaborating CRRC organization: Katarína Volkovová

1., Project summary

Cow's milk allergy (CMA) is one of the most frequent manifestations of food allergy. The development of all allergic diseases is caused by the complex interaction between genetic predisposition and environmental factors. Elevated levels of serum IgE are known to play a central role in mediating allergic responses. Linkage studies indicate that genes located on chromosome 5q31-33 have a major influence in regulating basal serum IgE levels. Atopy is currently immunologically understood to be regulated via interleukin IL-13 and IL-4 cytokines. Role of IL-13 and IL-4 genes have been implicated in atopic disease, very little data are currently available on their role in cow's milk allergy.

The main goal of proposed project is to investigate whether IL-13 R130Q and IL-4 T589C polymorphisms are associated with risk of developing allergic diseases in Ukrainian population. The genotypic and allelic distribution of these polymorphic variants will be determined in cow's milk allergy patients and normal healthy individuals.

Research plan:

1) Epidemiologic analysis of the incidence of food allergy in children in Lviv region (Ukraine).
2) In vitro and in vivo studies. Complex diagnostic in Lviv City Children's Clinical Hospital of 80 patients who gave in questionnaire information about CMPA (about 20 patients will be excluded after diagnostic procedures) and 60 healthy children. We will perform skin testing for immediate-type sensitivity by skin-prick tests ("Immunolog"; Ukraine and "Diater", Spain) for domestic, epidermal, food, fungal and pollen allergens, estimation of circulating total IgE level, specific IgE antibodies in the blood serum ("R-Biopharm AG"; Germany) and oral challenge test with milk *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University).*
3) Genetic tests of 120 patients will be done (interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C) in *Slovac Medical University.*
4) Research protocol will include two investigated groups (1 – cow's milk allergy, 2 – healthy) and follow up of patients in dynamic *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University).*

2., **Background: scientific justification.** Milk is the most common childhood food allergy with a prevalence of up to 2.5% when both IgE and non-IgE mediated reactions are considered, and accounts for about one-fifth of all childhood food allergy, according to a national cross-sectional survey of parents. Most milk allergy typically presents in the first year of life. Most studies have shown the prognosis of developing tolerance to cow's milk to be favorable, with the majority outgrowing their allergy throughout childhood and early adolescence. However, a minority of milk-allergic children become milk-allergic adults. A follow-up study suggested that ingestion of baked milk accelerated the resolution of milk allergy, as patients who incorporated

baked milk into their diet were more likely to become milk tolerant compared to children who underwent clinic standard of care with strict avoidance of milk. Ingestion of extensively hydrolyzed casein formula as opposed to rice hydrolyzed formula, soy formula, and amino acid-based formula has also been demonstrated to increase the rate of milk tolerance acquisition, although other smaller studies have not found such an association. While it is often incredibly helpful to food allergic patients and families to introduce foods when they are safely tolerated, larger studies are needed to determine if ingestion of baked milk is solely a marker of transient milk allergy, or an effective treatment to induce tolerance.

The role of IL-13 and IL-4 genes have been implicated in atopic disease. Investigation of these genes in cow's milk allergy is very actual. It gives an answer whether IL-13 R130Q and IL-4 T589C polymorphisms are associated with risk of developing allergic diseases. The genotypic and allelic distribution of these polymorphic variants will be determined in cow's milk allergy patients and normal healthy individuals. The results will be useful for patient's recommendations and prognosis.

3., Study plan:

I. Epidemiologic study

Step 1. Epidemiologic analysis of the incidence of food allergy in children in Lviv region (Ukraine). A questionnaire survey for the prevalence of food intolerance and food allergy in Lviv region will be conducted in 2400 children *(November – December 2017)*.

II. In vitro and in vivo studies

Step 2. Complex diagnostic in Lviv City Children's Clinical Hospital of 80 patients who gave in questionnaire information about CMPA (about 20 patients will be excluded after diagnostic procedures) and 60 healthy children. We will perform skin testing for immediate-type sensitivity by skin-prick tests ("Immunolog"; Ukraine and "Diater", Spain) for domestic, epidermal, food, fungal and pollen allergens, estimation of circulating total IgE level, specific IgE antibodies in the blood serum ("R-Biopharm AG"; Germany) and oral challenge test with milk *(January – February 2018)*.

III. Genetic tests.

Step 3. Genetic tests (interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C) in Slovac Medical University: 120 patients *(January 2018)*.

IV. Therapy.

Step 4. Research protocol will include two investigated groups (1 – CMA, 2 – healthy).
In group cow's milk allergy (n=60) will be to subgroups: A subgroup (n=30) will be performed oral immunotherapy, B subgroup (n=30) – elimination milk in diet.
Healthy children (n=60) will be control group *(March – September 2018)*.

V. Follow up.

Step 5. Diagnostic patients in dynamic, compare the outcomes of treatment and results of laboratory tests *(September 2018)*.

VI. Conclusions.

Step 6. Summarize of results. Conclusions *(November 2018)*.

4., **Expected outcomes.** The prevalence of food allergy in the world varies from 6% to 8% in children. We will compare this number in children in different environment conditions in Lviv region (Ukraine). Among all food allergens, cow's milk is one of the most common and often the first food introduced in the infant diet, even during breastfeeding. Cow's milk allergy affects approximately 2,5% of children and may occur early in life.

A family history of atopy is a strong risk factor. Environmental factors are also associated with food allergy risk. Children with older siblings and pets in the home may be at lower risk of egg allergy at age 12 months, supporting the hypothesis that increased microbial stimulation in infancy may have a protective effect in terms of developing allergy. Parental nativity has also will be implicated: in early childhood had higher odds of sensitization to milk, peanut, or egg than foreign-born children. Increased food diversity in infancy may have a protective effect on food sensitization as well as clinical food allergy later in childhood. The most common allergens in Lviv region are milk, eggs, and wheat.

The most common place where allergic reaction developed was the patient's own home, followed by fast food restaurants, places visited, restaurants, and schools.

The distributions of IL-4 T589C genotypes and allele will be different between CMA children and control group. The frequencies of the CC genotype and C allele will be higher in allergic children compared with healthy individuals in Lviv population.

The distribution of IL-13 R130Q genotypes and A allele will be significantly higher in food allergy group compared with healthy individuals. It will be correlation between genetic results and high serum levels of total IgE, lactalbumin specific IgE and lactoglobulin specific IgE in patient suspected to have milk protein allergy in children with CMA.

5., Costs of the study (USD)

Research expenses. All received money for this project implementation will be divided into 3 groups:

A. Costs on epidemiologic analysis – $ 150 ;
B. Equipment – $ 570;
C. Laboratory analyses:
   1) Genetic tests: $ 2060;
   2) Enzyme immunoassay (EIA) for the quantitative determination of specific IgE antibodies in human serum $ 1680.

Sub-total costs of the study: $ 4460

6., Justification of the request for travel and accommodation support

In Lviv City Children's Hospital we will take blood samples and froze them (-20 °C). After all samples will be done (January 2018) they we transport to the University of our partners in dry ice. My presence during the performing tests is very important for me to take part in diagnostic procedures. I'll spend there 2 working days – from 22/01/2018 to 23/01/2018.

Accommodation: price / night x total nights and indicate location in Bratislava:

- Travel expenses (USD): Lviv – Bratislava = $ 300

Sub-total travel: $ 300

- Accommodation (USD): price/nights x total nights and indicate the location.

Bratislava 50 $ / night 2 nights $ 100

Sub-total accommodation costs: $ 100

- Meals (USD): price/day x total days and indicate the location

Bratislava 25 $ / day 3 days $ 75

Sub-total meals costs: $ 75

7., Total requested support (USD): 4935

8., Matching contribution (USD).

In our project animal housing, high performance laboratory equipment capacity (Small

Animal MRI, Gas Chromatography, High Pressure Liquid Chromatography) are not applicable.

All needed laboratory reagents and laboratory tests are indicated in P.5 (4460 $), travel and accommodation support are described in P 6 (475 $).

Partner #1 – Support is requested by the CRRC young scientist from Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Name and signature of the young scientist: Oksana Matsyura .....

Supervisor of the applicant CRRC agreed and the host CRRC declared the availability of matching fund.

Name and signature: Lesya Besh.....

Acting Rector of Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Name and signature: Mechyslav Gzhegockyy.....

Head of Lviv City Children's Clinical Hospital
Name and signature: Dmytro Kvit.....

Supervisors of the applicant CRRC agreed and the host CRRC declared availability of matching fund

Partner #2 – Institute of Biology, Faculty of Medicine, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia
Name and signature: Katarína Volkovová.....

Collaborating young scientist: Dana Kosorinová.....

Partner #2 – Department of Food Chemistry and Nutrition Institute of Food Quality, Safety and Nutrition; Faculty of Food Science, Szent István University, Budapest, Hungary
Name and signature: Livia Simon Sarkadi .....

Collaborating young scientist:
Name and signature: Nándor Takács .....

Bohdan Malaniak CSMC - RECOOP Young Scientists Research Grant 2018 – 2019

Request for one-year extension of BMYS RG 2018-2019 Matsyura – Sarkadi – Volkovova #009

Project title: **Nutritional Conditions of Children with Cow's Milk Allergy**
Applicant young scientist: Dr. Oksana Matsyura, assistant
Applicant CRRC organization: Communal Nonprofit Enterprise „City Children's Clinical Hospital of Lviv"; Department of Pediatrics №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Supervisor of the young scientist: Prof. Dr. Lesya Besh
Collaborating CRRC organization: Department of Food Chemistry and Nutrition, Institute of Food Quality, Safety and Nutrition; Faculty of Food Science, Szent István University, Budapest, Hungary
Collaborating young scientist: Dr. Nándor Takács, assistant professor
Supervisor of the young scientist collaborating CRRC organization: Prof. Dr. Livia Simon Sarkadi, full professor

Project period: 12 months from January 2019 to January 2020

1., Project summary:
The study mentioned above is the Bohdan Malaniak CSMC – RECOOP Young Scientists Research Grant "Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C in children with and without cow's milk allergy" was selected in in October 2017 and funded in January 2018. The grant project period was 12 months, therefore in 2019 January 31st terminated, therefore the grantee and the collaborating CRRC organization requested an extension for 12 months during the RECOOP Reproductive Health Research Platform Meeting on January 21, 2019 in Hotel Divinus Debrecen. During the BMYS Research Grant 2018-2019 Matsyura – Sarkadi – Volkovova #009 the collaborating CRRC organizations demonstrated the Level of Calcium is significantly higher in group of specific oral tolerance therefore it is important to perform detection of calcium level after 12 months follow up in representative group of patients (120).
The following data were analyzed: presence of allergy, duration of cow's milk allergy, and anthropometric measurements (weight, height) at baseline and at 6 and 12 months dynamic. Microelement levels (calcium, magnesium, sodium, potassium, iron) were measured at baseline and at 12 months dynamic in a subset of the main study group. The significant difference in serum calcium between the specific oral tolerance induction group and the elimination diet group justifying extending the study for additional 12 months. Therefore the calcium level measurements shall be repeated with the same group of patients at measured at 24 months.
Last year the blood samples were transferred and to the Slovak partner Genetic tests (interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C) to prove IL-13 R130Q and IL-4 T589C polymorphisms are associated with risk of developing allergic diseases. Due to de delay in the ratification of the Research Grant Agreement with the Slovak Medical University the lab test will take place in April 2019.

After completion of 1 year follow up in 2019 the collaborating CRRC organizations will organize 24 months follow up (January – February 2020) we will repeat detection of Ca, IL-4, IL-13 and complete the study.

2., Background: scientific justification (1000 character)

Cow's milk allergy is one of the most frequent manifestations of food allergy and affects about 2 – 3 % of infants [**1-2**]. Most milk allergies typically present in the first year of life. By school age, however, the majority of children have become tolerant to cow's milk [**3-4**]. A follow-up study suggested that ingestion of baked milk accelerated the resolution of milk allergy, as patients who incorporated baked milk into their diet were more likely to become milk tolerant compared to children who underwent clinic standard of care with strict avoidance of milk [**4**]. Ingestion of extensively hydrolyzed casein formula as opposed to rice hydrolyzed formula, soy formula, and amino acid-based formula has also been demonstrated to increase the rate of milk tolerance acquisition, although other smaller studies have not found such an association [**2**]. Cow's milk is energy-dense and provides high-quality protein. It can make a significant contribution to meeting the required nutrient intakes of calcium, magnesium, and iron. Animal milks are not recommended for infants younger than 12 months [**5**]. The mineral composition of cow's milk (per 100 g of milk) consists of calcium 91 – 120 mg (average 112 mg), iron 0,1 – 0,2 mg, magnesium 10 – 11 mg, potassium 132 – 155 mg, and sodium 38 – 45 mg. These microelements are responsible for the correct functioning of an intensively developing organism such as correct mineralisation of bones and teeth and muscle contraction (Ca, Mg), nerve impulses and activation of numerous enzymatic changes (Mg, K), energy changes (Mg), maintaining osmotic and acid-base balance (Na) and the blood-forming processes (Mg) and for the function of red blood cells (Fe) [**6-8**]. Milk was selected by the National Institutes of Health as the optimum food for calcium absorption because of its high calcium content. The nutritional recommendations for calcium vary throughout a child's life. Children need different daily amounts of calcium depending on their age: 200 mg at 0 – 6 mo, 260 mg at 6 – 12 mo, 700 mg at 1 – 3 years old, 1000 mg at 4 – 8 years old and 1300 mg at 9 – 18 years old [**9-10**]. Use of an elimination diet to treat food allergy fails to supply the body with nutrients, and deprives children of the minerals they need for growth and maintenance [**11**]. Specific oral tolerance induction is an alternative treatment option to gradually expose children to the food that is causing the allergy and let their bodies adapt, so that children can still get the beneficial nutrients, rather than selecting an elimination diet with its problem of nutritional deficiencies [**12**].

References:

1. Muraro A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy ; Allergy. – 2014. – Vol. 69 (5). – P. 590 – 601.
2. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar; 131(3): 805 -12.
3. Implementing specific oral tolerance induction to milk into routine clinical practice: experience from first 50 patients Journal of Asthma and Allergy. David Luyt, Kristian Bravin, Jessica Luyt. 2014:7: 1–9.
4. Salmivesi S, Korppi M, Mäkelä MJ, Paassilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. Acta Paediatr. 2013; 102(2):172–176.
5. Meyer R, De KC, Dziubak R et al. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy—micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? Clin Transl Allergy. 2014;4:31.
6. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24:212–221.
7. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology is in the process of developing the EAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allergy ; Clinical and Translational Allergy. 2016; 6:24.

8. Micronutrient status and nutritional intake in 0- to 2-year-old children consuming a cows' milk exclusion diet. Janne A. Kvammen, Rut A. Thomassen, Mari B. Eskerud, Jarle Rugtveit and Christine Henriksen. JPGN 2018; 66: 831–837.
9. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis / [Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A.] ; British Journal of Nutrition. – 2014; 111:12 – 22.
10. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. Fiocchi et al. World Allergy Organization Journal (2018) 11:2. DOI 10.1186/s40413-017-0179-7.
11. Randomized Trial of a Yogurt-type Amino Acid based Formula in Infants and Children With Severe Cow's Milk Allergy. Francëois Payot, Alain Lachaux, Florent Lalanne and Nicolas Kalach. JPGN 2018; 66: 135–140.
12. Canani BR, Leone L, D'Auria E, Riva E, Nocerino R, et al. (2014) The effects of dietary counseling on children with food allergy: A prospective, multicenter intervention study. J Acad Nutr Diet. 114: 1432-1439.

3., Study plan: please outline the phases and indicate the dates.

Step 1., Follow up for 12 (January – February 2019) and 24 months (January – February 2020) the following cohorts:

- The main study group had 60 cow's milk allergy patients.
- The control group had 60 healthy children.

The cow's milk allergy patients randomized to either specific oral tolerance induction (group 1, n=30) or milk elimination diet (group 2, n=30).

The control group of 60 healthy children was divided into two groups: group 3 (n=24) had healthy children with positive family history of allergy and group 4 (n=36) had healthy children with negative family history of allergy.

Measurements: Serum Ca and IL-4, IL-13 at 12 months (January – February 2020) and 24 months (January – February 2019) (January – February 2020).

Step 2., Completion of the genetic polymorphisms of IL-13 R130Q and IL-4 T589C (2019).

4., Expected outcomes (500 characters)

In summary, this study shows us that a universal diet does not exist. Removing important products from a baby's diet requires an equivalent replacement with other foods. An individual approach involves removing the product that causes the disease for several months, and later its step-by-step re-administration under the supervision of a physician. The experience of treating patients with food allergy shows that a properly organized, elimination diet exceeds medication therapy for therapeutic efficacy. The nutritional recommendations for calcium vary throughout people's lives and are very important in childhood, a period of rapid growth. So it is crucial that patients who have for a long time withdrawn basic products from the diet be observed by a dietician in order to provide the full volume of nutritional needs. After the second-year follow-up, we will have a complete data:

- The genetic polymorphisms of IL-13 R130Q and IL-4 T589C;
- Serum Ca and IL-4, IL-13 at 12 months and 24 months.

5., Costs of the study (USD): itemized like

Research expenses.

Laboratory analyses. Costs on detection of calcium in blood serum in 120 children at 12 months and 24 months: $ 1500 x 2 = **3000 $.**

Costs on detection of IL-4 and IL-13 in 120 children at 12 months and 24 months: HUF 432479.45 = **$1520.**

Sub-total costs of the study: $4520.

6., Justification of the request for travel and accommodation support: (500 characters)
In Lviv City Children's Hospital we will take blood samples and froze them (-20 °C). After all samples will be done we plan to transport to the University of our partners in dry ice.

- **Budapest (Hungary).** February – March 2020.

-Travel expenses (USD): Lviv – Budapest = $ 150. **Sub-total travel: $ 150.**
- Accommodation (USD): price/nights x total nights and indicate the location.
Bratislava 50 $ / night, 2 nights. **Sub-total accommodation costs: $ 100.**
- Meals (USD): price/day x total days and indicate the location – Bratislava 25 $ / day, 2 days.
Sub-total meals costs: $ 50.

Sub-total travel and accommodation cost during the study: $300.

7., Total requested support (USD): 4820 $.

8., Matching contribution (USD): $ 2,500 please itemize

In our project animal housing, high performance laboratory equipment capacity (Small Animal MRI, Gas Chromatography, High Pressure Liquid Chromatography) are not applicable.

All needed laboratory reagents and laboratory tests are indicated in P.5 (4 460 $), travel and accommodation support are described in P.6 (475 $).

Support is requested by the CRRC young scientist from Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Name and signature of the young scientist: Oksana Matsvura .....

Supervisor of the applicant CRRC agreed and the host CRRC declared the availability of matching fund.

Name and signature: Lesya Besh.....

Rector of Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Name and signature: Borys Zimenkovskyy.....

Head of the Communal Nonprofit Enterprise „City Children's Clinical Hospital of Lviv"
Name and signature: Dmytro Kvit.....

Partner Organization: Department of Food Chemistry and Nutrition Institute of Food Quality, Safety and Nutrition; Faculty of Food Science, Szent István University, Budapest, Hungary

Collaborating young scientist:
Name and signature: Nándor Takács .....

Supervisors of the participating CRRCs agreed and the host CRRC declared the availability of matching fund.
Name and signature: Livia Simon Sarkadi .....

Додаток Г

КОПІЇ ПАТЕНТІВ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ, АВТОРСЬКИХ ПРАВ ТА НОВООВВЕДЕНЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку України)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. 523-93-94, факс 226-31-81
Web: http://www.me.gov.ua , e-mail: meconomy@me.gov.ua , код ЄДРПОУ 37508596

РІШЕННЯ

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Мацюра Оксана Іванівна, вул. Юрія Липи, 39, кв. 207, м. Львів, 79020
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від **01.10.2018** № **83920**

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір **Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-PF. Опитувальник якості життя при харчовій алергії - Форма для батьків (0-12 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form (0-12 years)"; Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**
(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України **О. Ю. Перевезенцев**

М.П.

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 83660

Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-PF. Опитувальник якості життя при харчовій алергії - Форма для батьків (0-12 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form (0-12 years)"

(вид, назва твору)

Автор(и) Мацюра Оксана Іванівна, Бєш Леся Василівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 14.12.2018

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37503596

М.П.

КОПІЯ ВІРНА

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку України)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. 523-93-94, факс 226-31-81
Web: http://www.me.gov.ua , e-mail: meconomy@me.gov.ua , код ЄДРПОУ 37508596

РІШЕННЯ

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Мацюра Оксана Іванівна, вул. Юрія Липи, 39, кв. 207, м. Львів, 79020
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від **01.10.2018** № **83919**

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір **Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-CF. Опитувальник якості життя при харчовій алергії Форма для дітей (8-12 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Child Form (8-12 years)"; Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**
(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

М.П.

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 83659

Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-CF. Опитувальник якості життя при харчовій алергії Форма для дітей (8-12 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Child Form (8-12 years)"

(вид, назва твору)

Автор(и) **Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 14.12.2018

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37505396

М.П.

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку України)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. 523-93-94, факс 226-31-81
Web: http://www.me.gov.ua , e-mail: meconomy@me.gov.ua , код ЄДРПОУ 37508596

РІШЕННЯ

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Мацюра Оксана Іванівна, вул. Юрія Липи, 39, кв. 207, м. Львів, 79020
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від **01.10.2018** **№ 83916**

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір **Науковий твір "Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах"; Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**
(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України **О.Ю. Перевезенцев**

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО ЛЬВІВ 01010

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 83656

Науковий твір "Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах"

(вид, назва твору)

Автор(и) **Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 14.12.2018

КОПІЯ ВІРНА

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

М.П.

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку України)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. 523-93-94, факс 226-31-81
Web: http://www.me.gov.ua , e-mail: meconomy@me.gov.ua , код ЄДРПОУ 37508596

РІШЕННЯ

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Мацюра Оксана Іванівна, вул. Юрія Липи, 39, кв. 207, м. Львів, 79020
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від **01.10.2018** № **83917**

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір **Науковий твір "Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії"; Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**
(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ * ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596 *
МП

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ * ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО * 02010793

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 83657

Науковий твір "Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії"

(вид, назва твору)

Автор(и) **Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 14.12.2018

Копія вірна

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

М.П.

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку України)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. 523-93-94, факс 226-31-81
Web: http://www.me.gov.ua , e-mail: meconomy@me.gov.ua , код ЄДРПОУ 37508596

РІШЕННЯ

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Мацюра Оксана Іванівна, вул. Юрія Липи, 39, кв. 207, м. Львів, 79020
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від **01.10.2018** № **83918**

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір **Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-TF. Опитувальник якості життя при харчовій алергії - Форма для підлітків (13-17 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Teenager Form (13-17 years)"; Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**
(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

М.П.

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького



УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 83658

Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-TF. Опитувальник якості життя при харчовій алергії - Форма для підлітків (13-17 років) Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Teenager Form (13-17 years)"

(вид, назва твору)

Автор(и) Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 14.12.2018

КОПІЯ ВІРНА

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508396

М.П.

УКРАЇНА • UKRAINE • УКРАЇНА • UKRAINE • УКРАЇНА • UKRAINE • УКРАЇНА • UKRAINE • УКРАЇНА • UKRAINE • УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
(Мінекономрозвитку України)

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, тел. 523-93-94, факс 226-31-81
Web: http://www.me.gov.ua , e-mail: meconomy@me.gov.ua , код ЄДРПОУ 37508596

РІШЕННЯ

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України розглянуло заяву

Мацюра Оксана Іванівна, вул. Юрія Липи, 39, кв. 207, м. Львів, 79020
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від **01.10.2018** № **83915**

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір **Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-PFT. 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"; Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**
(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до п.3 постанови Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 року № 1756 "Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір".

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Управління державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Управлінням державних реєстрацій Департаменту інтелектуальної власності Міністерства економічного розвитку і торгівлі України не проводиться.

Державний секретар
Міністерства економічного розвитку
і торгівлі України **О. Ю. Перевезенцев**

М.П.

КОПІЯ ВІРНА

УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 83655

Переклад з англійської мови наукового твору "FAQLQ-PFT. 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"

(вид, назва твору)

Автор(и) **Мацюра Оксана Іванівна, Беш Леся Василівна**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 14.12.2018

КОПІЯ ВІРНА

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37509596

М. П.

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 145868

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ РИЗИКУ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 1 ДО 3 РОКІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей **06.01.2021.**

Т.в.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності» П.І. Іваненко

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ» Ідентифікаційний код 31032378

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

UA 145868 U

(19) **UA**

(11) **145868**

(51) **МПК** (2021.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61B 10/00

(21) Номер заявки: **u 2020 04753**

(22) Дата подання заявки: **27.07.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **07.01.2021**

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **06.01.2021, Бюл. № 1**

(72) Винахідники:
Мацюра Оксана Іванівна, UA,
Беш Леся Василівна, UA

(73) Володілець:
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ РИЗИКУ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 1 ДО 3 РОКІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока, що включає збір алергологічного анамнезу, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока in vitro та проведення нашкірного алерготестування, який **відрізняється** тим, що у дітей віком від 1 до 3 років із підозрою на алергію до білків коров'ячого молока проводять визначення показників специфічних IgE до коров'ячого молока in vitro та нашкірне алерготестування і за отриманими даними встановлюють ступені ризику виникнення алергії та визначають адекватні діагностичні заходи для виконання елімінаційно-провокаційного харчового тесту: встановлені показники специфічних IgE до коров'ячого молока більше 0,35 kU/L і менше 0,7 kU/L та/або результат нашкірного алерготестування - папула 3-4 мм свідчать про низький ступінь ризику алергічної реакції і тестування проводять у кабінеті алерголога, при показниках специфічних IgE більше 0,7 kU/L і менше 10 kU/L та/або папула - 5-9 мм стверджують середній ступінь ризику алергічної реакції і тестування проводять у спеціалізованому стаціонарі, при показниках специфічних IgE більше 10 kU/L та/або папула - менше 10 мм встановлюють високий ступінь ризику алергічної реакції і тестування проводять у відділенні інтенсивної терапії.

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 145871

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА ТА ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ ВІКОМ ПОНАД 3 РОКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей **06.01.2021.**

Т.в.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності» П.І. Іваненко

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ» Ідентифікаційний код 31032378

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

UA 145871 U

(11) **145871**

(19) **UA**

(51) **МПК** (2021.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61B 10/00

(21) Номер заявки: **u 2020 04761**

(22) Дата подання заявки: **27.07.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **07.01.2021**

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **06.01.2021, Бюл. № 1**

(72) Винахідники:
Мацюра Оксана Іванівна, UA,
Беш Леся Василівна, UA

(73) Володілець:
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА ТА ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ ВІКОМ ПОНАД 3 РОКИ

(57) Формула корисної моделі:

1. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока, що включає збір алергологічного анамнезу, елімінаційну дієту, визначення специфічних IgE та проведення оральної провокаційної проби, який **відрізняється** тим, що у дітей віком понад 3 роки з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока спочатку проводять елімінаційно-провокаційний харчовий тест, потім встановлюють показники специфічних IgE та/або здійснюють нашкірне алерготестування і відповідно до отриманих результатів проводять в адекватних умовах оральну провокаційну пробу та визначають тактику лікування.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що за отриманими результатами імунологічних досліджень та нашкірного алерготестування встановлюють ступінь ризику алергічної реакції та визначають умови для проведення діагностики оральної провокаційної проби: специфічні IgE більше 0,35 kU/L і менше 2 kU/L та/або папула 3-7 мм - низький ступінь ризику, алергологічний кабінет; специфічні IgE більше 2 kU/L і менше 15 kU/L та/або папула 8-11 мм - середній ступінь ризику, спеціалізований стаціонар; специфічні IgE більше 15 kU/L та/або папула більше 12 мм - високий ступінь ризику, відділення інтенсивної терапії.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що елімінаційно-провокаційний харчовий тест складається з двох фаз: у фазі елімінації тривалістю 2-4 тижні здійснюють діагностичне вилучення продукту з раціону, у фазі провокації здійснюють повторне введення продукту, при цьому фаза провокації включає діагностичний етап, при якому вводять одноразово досліджувану кількість продукту і здійснюють спостереження впродовж 72 год., та етап розширення раціону, під час якого поступово нарощують кількість досліджуваного продукту після 72 год. спостереження за умови відсутності побічних явищ.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при отриманні позитивної реакції на проведення оральної провокаційної проби призначають проведення індукції оральної толерантності або елімінації продукту, при отриманні негативної реакції призначають вільну дієту.

(11) **145871**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності».

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 2889050121 необхідно:

1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org.

2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.

3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту І.Є. Матусевич

07.01.2021

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 145490

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 12 МІСЯЦІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей **10.12.2020.**

КОПІЯ ВІРНА
Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

Т.в.о. Генерального директора
Державного підприємства
«Український інститут
інтелектуальної власності»

П.І. Іваненко

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ» Ідентифікаційний код 31032378

UA 145490 U

(11) **145490**

(19) **UA**

(51) **МПК** (2020.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61B 10/00

(21) Номер заявки: **u 2020 04768**

(22) Дата подання заявки: **27.07.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **11.12.2020**

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **10.12.2020, Бюл. № 23**

(72) Винахідники:
Мацюра Оксана Іванівна, UA,
Беш Леся Василівна, UA

(73) Володілець:
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЇ ДО БІЛКІВ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 12 МІСЯЦІВ

(57) Формула корисної моделі:

1. Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока, за яким проводять збір алергологічного анамнезу, елімінаційну дієту, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока та оральну провокаційну пробу, який **відрізняється** тим, що у дітей віком до 12 місяців з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока проводять збір алергологічного анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, потім визначають специфічні IgE до коров'ячого молока і за отриманими результатами виконують елімінаційно-провокаційний харчовий тест, який проводять у дві фази - фаза елімінації та фаза провокації, при цьому фаза елімінації in vitro потребується лише при виборі рівня медичної установи для проведення оральних провокаційних проб: при показнику специфічного IgE більше 0,7 kU/L тестування проводять у відділенні інтенсивної терапії, якщо специфічний IgE менше 0,7 kU/L - у спеціалізованому стаціонарі.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що фазу провокації при грудному вигодовуванні проводять лише для матері, для чого мати-годувальниця одноразово споживає 50 мл молока і проводиться 72 год. спостереження, і якщо симптоми відсутні, то на 4 добу вводять 100 мл молока, на 6 добу - 150 мл, на 8 добу - 200 мл, на 10 добу - 250 мл; при змішаному вигодовуванні дитини провокацію за попередньою схемою проводять спочатку матері, а при відсутності симптомів - дитині; при штучному вигодовуванні дитини фазу провокації проводять лише дитині.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що під час діагностичного етапу провокації дитині проводять модифікацію лише одного годування (разова вікова порція суміші містить молочну суміш 25 % та суміш з глибоким гідролізом білка 75 %) та призначають спостереження впродовж трьох діб, а при відсутності побічних явищ проводять фазу розширення раціону, де кожні два дні поступово нарощують кількість молочної суміші: молочна суміш 50 % та суміш з глибоким гідролізом білка 50 %; молочна суміш 75 % та суміш з глибоким гідролізом білка 25 %; одна повноцінна порція молочної суміші; дві повноцінні порції молочної суміші, три повноцінні порції молочної суміші, чотири повноцінні порції молочної суміші тощо.

(11) **145490**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності».

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 3586091220 необхідно:

1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org.

2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.

3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту І.Є. Матусевич

11.12.2020

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ' Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ПОГОДЖЕНО
Віце-президент
НАМН України
В.М. Коваленко
10.06. 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Заступник Міністра
охорони здоров'я України
І. Шкіряк
10.06 2020 р.

П Е Р Е Л І К

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(Випуск 6)

Київ – 2020

Реєстр. № 163/6/19

АЛГОРИТМ ПІДГОТОВКИ І ПРОВЕДЕННЯ ОРАЛЬНИХПРОВОКАЦІЙНИХ ПРОБ В ПЕДІАТРІЇ.

Реєстр. № 164/6/19

ТАБЛИЦЯ ДЛЯ РОЗРАХУНКУ ЕКВІВАЛЕНТУ БІЛКА КОРОВ'ЯЧОГОМОЛОКА В РІЗНИХ МОЛОЧНИХ ПРОДУКТАХ

Реєстр. № 165/6/19

ПЕРЕКЛАД З АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ НАУКОВОГО ТВОРУ FAQLQTF.ОПИТУВАЛЬНИК ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ПРИ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ – FOOD ALLERGY QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE – TEENAGER FORM(13-17 YEARS)

Реєстр. № 166/6/19

ПЕРЕКЛАД З АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ НАУКОВОГО ТВОРУ FAQLQCF. ОПИТУВАЛЬНИК ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ПРИ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ – ФОРМА ДЛЯ ДІТЕЙ (8-12 РОКІВ) FOOD ALLERGY QUALITY OF LIFEQUESTIONNAIRE – CHILD FORM (8-12 YEARS)

Реєстр. № 167/6/19

ПЕРЕКЛАД З АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ НАУКОВОГО ТВОРУ FAQLQ PTF. ОПИТУВАЛЬНИК ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ПРИ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ – ФОРМА ДЛЯ БАТЬКІВ – ПІДЛІТКИ (13-17 РОКІВ) FOOD ALLERGYQUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE – PARENT FORM – ADOLESCENTSAGED 13-17

Реєстр. № 168/6/19

ПЕРЕКЛАД З АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ НАУКОВОГО ТВОРУ FAQLQ PF. ОПИТУВАЛЬНИК ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ПРИ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ – ФОРМА ДЛЯ БАТЬКІВ – ДІТИ (0-12 РОКІВ) FOOD ALLERGY QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE– PARENT FORM – CHILD (0-12 YEARS)

Додаток Д

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
Національної дитячої спеціалізованої
лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України

_____ Жовнір В.А.
«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку і педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ»
   Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 39 дітей
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	97,82 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
НМАПО імені П.Л. Шупика, професор _____ Охотнікова О. М.

Завідувач інфекційно-боксованого
Відділення для дітей молодшого віку _____ Зарудня О.Ф.

Завідувач педіатричного відділення _____ Грищенко О. М.
(посада, підпис, ПІБ)

«25» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
Національної дитячої спеціалізованої
лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України
_____ Жовнір В.А.
«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ»_____
   Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 32 дитини
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95 %	93,78 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
НМАПО імені П.Л. Шупика
професор _____ Охотнікова О. М.
(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач педіатричного відділення _____ Грищенко О. М.

«25» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
Національної дитячої спеціалізованої
лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України

_____ Жовнір В.А.
«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ»_____
   Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: у 25 дітей
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	97,1 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
НМАПО імені П.Л. Шупика
професор _____ Охотнікова О. М.
(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач педіатричного відділення _____ Грищенко О. М.

«25» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
Національної дитячої спеціалізованої
лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України

_____ Жовнір В.А.
«__25__» ____01____2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку і педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ»_____
Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 15 дітей
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	96,13 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
НМАПО імені П.Л. Шупика, професор _____ Охотнікова О. М.

Завідувач інфекційно-боксованого
відділення для дітей молодшого віку _____ Зарудня О. Ф.
(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач педіатричного відділення _____ Грищенко О. М.

«__25__» ____01____2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор КНП

«Міська дитяча лікарня № 5»

Запорізької міської ради

_____ Шевченко Р.Л.

«27» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «МДЛ №5» ЗМР
5. **Термін впровадження**: з 07.2020 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 54
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	94,45%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Зав.відділення

д.м.н.Пахольчук О.П.

Відповідальний за впровадження: _____

(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор КНП
«Міська дитяча лікарня № 5»
Запорізької міської ради
_____ Шевченко Р.Л.
«27» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «МДЛ №5» ЗМР
5. **Термін впровадження**: з 07.2020 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 40
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95 %	97,5%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Зав.відділення
д.м.н.Пахольчук О.П.

Відповідальний за впровадження:

_____
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор КНП
«Міська дитяча лікарня № 5»
Запорізької міської ради
_____ Шевченко Р.Л.
«27» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «МДЛ №5» ЗМР
5. **Термін впровадження**: з 07.2020 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 46
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	93,48%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Зав.відділення
д.м.н.Пахольчук О.П.

Відповідальний за впровадження: _____
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор КНП
«Міська дитяча лікарня № 5»
Запорізької міської ради
_____ Шевченко Р.Л.
«27» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «МДЛ №5» ЗМР
5. **Термін впровадження**: з 07.2020 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 52
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	96,15%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Зав.відділення
д.м.н.Пахольчук О.П.

Відповідальний за впровадження: _____
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП

Яворівської районної ради Львівської області

"Поморянська районна лікарня імені Юрія Липи"

_____ Мороз Г.В.

"___" _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: пульмонологічного кабінету та відділення дитячого стаціонару

Назва лікувано-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 25
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	96 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

заступник головного лікаря з педіатрії

(посада, підпис, ПІБ)

«11» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП
Яворівської районної ради Львівської області
"Новояворівська районна лікарня імені Юрія Липи"
_____ Мороз Г.В.
«___» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: пульмонологічного кабінету та виділено в окрему ставку лікаря пульмонолога і сімейного лікаря КНП "Новояворівська районна лікарня імені Юрія Липи"
Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 30
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95 %	96,67%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:
заступник головного лікаря з педіатричної допомоги
(посада, підпис, ПІБ)
Олійовий С.І.

«11» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП
Яворівської районної ради Львівської області
"Новояворівська районна лікарня імені Юрія Липи"
_____ Мороз І. В.
«___» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: підлягають опрацюванню по вивчено в діагностичний алгоритм педіатра і сімейного лікаря для ...

Назва лікувано-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 23
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	96,96 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з дитинства
_____
(посада, підпис, ПІБ)

«11» 01 2021 р.

Олтарева О.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП

Яворівської районної ради Львівської області

"Новояворівська районна лікарня імені Юрія Липи"

_____ Мороз Г.В.

«10» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: пульмонологічне відділення в дошкільний період і дитячого віку КНП м. Юрія Липи

Назва лікувано-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 28
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	92,86

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: заступник головного лікаря з педіатрії

(посада, підпис, ПІБ)

«11» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Української медичної
стоматологічної академії

професор _____ Дворник В.М.
«__09__» 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків».
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено** в учбовий процес кафедри педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: проф. Крючко Т.О., доц. Ткаченко О.Я., доц. Несіна І.М. склали цей акт в тому, що у вересні 2020 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропонований Мацюрою О.І. та Беш Л.В. «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків» в матеріали під час проведення практичних занять зі студентами 4 курсу медичного факультету №1 «Атопічний дерматит та алергічний риніт у дітей»; «Бронхіальна астма у дітей» та медичного факультету №2 «Атопічний дерматит у дітей. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань».

Впровадження у навчальний процес способу оцінки батьками якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії дозволило підвищити рівень підготовки студентів та покращило практичну складову навчання. Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол № 9 від 28.12.2020 року).

Голова комісії: професор Крючко Т.О.
Члени комісії: доцент Ткаченко О.Я.
доцент Несіна І.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ
перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Української медичної
стоматологічної академії

професор _____ Дворник В.М.
«__» _____ 20__ рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника».
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено** в учбовий процес кафедри педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: проф. Крючко Т.О., доц. Ткаченко О.Я., доц. Несіна І.М. склали цей акт в тому, що у вересні 2020 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропонований Мацюрою О.І. та Беш Л.В. «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника» в матеріали під час проведення практичних занять зі студентами 4 курсу медичного факультету №1 «Атопічний дерматит та алергічний риніт у дітей»; «Бронхіальна астма у дітей» та медичного факультету №2 «Атопічний дерматит у дітей. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань».

Впровадження у навчальний процес способу оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії дозволило підвищити рівень підготовки студентів та покращило практичну складову навчання. Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол № 9 від 28.12.2020 року).

Голова комісії:	професор	Крючко Т.О.
Члени комісії:	доцент	Ткаченко О.Я.
	доцент	Несіна І.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ
перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Української медичної
стоматологічної академії

професор _____ Бєсєдіна В.М.
«27» _____ 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб».
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено** в учбовий процес кафедри педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: проф. Крючко Т.О., доц. Ткаченко О.Я., доц. Несіна І.М. склали цей акт в тому, що у вересні 2020 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропонований Мацюрою О.І. та Беш Л.В. «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії» в матеріали під час проведення практичних занять зі студентами 4 курсу медичного факультету №1 «Атопічний дерматит та алергічний риніт у дітей»; «Бронхіальна астма у дітей» та медичного факультету №2 «Атопічний дерматит у дітей. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань».

Впровадження у навчальний процес алгоритму проведення оральних провокаційних проб в педіатрії дозволило підвищити рівень підготовки студентів та покращило практичну складову навчання. Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол № 9 від 28.12.2020 року).

Голова комісії: професор Крючко Т.О.
Члени комісії: доцент Ткаченко О.Я.
доцент Несіна І.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ
перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Української медичної
стоматологічної академії

професор _____ Дворник В.М.
«25» 02 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції».
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено** в учбовий процес кафедри педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: проф. Крючко Т.О., доц. Ткаченко О.Я., доц. Несіна І.М. склали цей акт в тому, що у вересні 2020 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропонований Мацюрою О.І. та Беш Л.В. «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції» в матеріали під час проведення практичних занять зі студентами 4 курсу медичного факультету №1 «Атопічний дерматит та алергічний риніт у дітей»; «Бронхіальна астма у дітей» та медичного факультету №2 «Атопічний дерматит у дітей. Сучасні можливості діагностики алергічних захворювань».

Впровадження у навчальний процес способу розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції дозволило підвищити рівень підготовки студентів та покращило практичну складову навчання. Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол № 9 від 28.12.2020 року).

Голова комісії: професор Крючко Т.О.
Члени комісії: доцент Ткаченко О.Я.
доцент Несіна І.М.

« З А Т В Е Р Д Ж У Ю »
Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
член-кореспондент НАМН України
професор Ю. П. Вдовиченко

«29» 12 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
1. **Установа-розробник, її адреса, автори-виконавці:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; доцент Мацюра Оксана Іванівна, завідувач кафедри педіатрії № 2 професор Беш Леся Василівна.
2. **Джерела інформації:** науковий твір «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)», авторське право на твір № 83660 від 14.12.2018.
3. **Де впроваджено:** у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в 2019-2020 роках на циклах тематичного удосконалення лікарів «Стажування з педіатрії», «Сучасні проблеми і досягнення клінічної педіатрії», «Питання алергології у педіатрії», спеціалізації з дитячої алергології тощо.
4. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 рр.
5. **Загальна кількість спостережень:** 140 слухачів.
6. **Ефективність впровадження згідно критеріїв, що викладені в джерелі інформації:** впровадження результатів наукових досліджень авторів Мацюри О.І. і Беш Л.В. у навчальний процес кафедр педіатрії оновлює та розширює знання лікарів педіатричного профілю і дитячих алергологів щодо оцінки якості життя дітей віком 0-12 років з харчовою алергією на підставі даних опитувальника для батьків, що також підвищує рівень практичних навичок слухачів.
7. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук професор
«29» 12 2020 р.

О. М. Охотнікова

« З А Т В Е Р Д Ж У Ю »
Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
член-кореспондент НАМН України
професор Ю. П. Вдовиченко

«29» 12 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8-12 років шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, її адреса, автори-виконавці:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; доцент Мацюра Оксана Іванівна, завідувач кафедри педіатрії № 2 професор Беш Леся Василівна.
3. **Джерела інформації:** науковий твір науковий твір «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)», авторське право на твір № 83659 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в 2019-2020 роках на циклах тематичного удосконалення лікарів «Стажування з педіатрії», «Сучасні проблеми і досягнення клінічної педіатрії», «Питання алергології у педіатрії», спеціалізації з дитячої алергології тощо.
5. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 137 слухачів.
7. **Ефективність впровадження згідно критеріїв, що викладені в джерелі інформації:** впровадження результатів наукових досліджень авторів Мацюри О. І. і Беш Л. В. у навчальний процес кафедр педіатрії розширює теоретичні знання лікарів педіатричного профілю і дитячих алергологів щодо якості життя дітей 8-12 років щодо наявної в них харчової алергії, що покращує також і якість практичних умінь слухачів.
8. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук професор
«29» 12 2020 р.

О. М. Охотнікова

« З А Т В Е Р Д Ж У Ю »
Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
член-кореспондент НАМН України
професор Ю. П. Вдовиченко

«29» 12 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, її адреса, автори-виконавці:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; доцент Мацюра Оксана Іванівна, завідувач кафедри педіатрії № 2 професор Беш Леся Василівна.
3. **Джерела інформації:** науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір № 83657 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в 2019-2020 роках на циклах тематичного удосконалення лікарів «Стажування з педіатрії», «Сучасні проблеми і досягнення клінічної педіатрії», «Питання алергології у педіатрії», спеціалізації з дитячої алергології тощо.
5. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 рр.
6. **Загальна кількість спостережень: 186 слухачів.**
7. **Ефективність впровадження згідно критеріїв, що викладені в джерелі інформації:** впровадження результатів наукових досліджень авторів Мацюри О. І. і Беш Л. В. у навчальний процес кафедр педіатрії оновлює та розширює теоретичні знання лікарів педіатричного профілю і дитячих алергологів щодо ефективності сучасних методів діагностики алергії у дітей до білків коров'ячого молока шляхом проведення провокаційних проб, що підвищує також і якість практичних умінь слухачів.
8. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук професор
«29» 12 2020 р.

О. М. Охотнікова

« З А Т В Е Р Д Ж У Ю »
Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
член-кореспондент НАМН України
професор Ю. П. Вдовиченко

_____

«29» 12 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності».
2. **Установа-розробник, її адреса, автори-виконавці:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; доцент Мацюра Оксана Іванівна, завідувач кафедри педіатрії № 2 професор Беш Леся Василівна.
3. **Джерела інформації:** науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір № 83656 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено:** у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в 2019-2020 роках на циклах тематичного удосконалення лікарів «Стажування з педіатрії», «Сучасні проблеми і досягнення клінічної педіатрії», «Питання алергології у педіатрії», спеціалізації з дитячої алергології тощо.
5. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 128 слухачів.
7. **Ефективність впровадження згідно критеріїв, що викладені в джерелі інформації:** впровадження результатів наукових досліджень авторів Мацюри О. І. і Беш Л. В. у навчальний процес кафедр педіатрії дозволяє підвищити рівень теоретичної підготовки лікарів різних спеціальностей та покращує практичну складову навчання.
8. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук професор
«29» 12 2020 р.

О. М. Охотнікова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор
_____ І.П. Вакалюк
«__» _____ 202_ року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: в педагогічний процес кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету у 2019-2020 р.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4-6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри педіатрії ІФНМУ А.П. Юрцева
«15» 02 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор
_____ І.П. Вакалюк
«15» 02 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: в педагогічний процес кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету у 2019-2020 р.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4-6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри педіатрії ІФНМУ А.П. Юрцева
«15» 02 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор
_____ І.Н. Вакалюк
«__» _____ 202_ року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: в педагогічний процес кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету у 2019-2020 р.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4-6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри педіатрії ІФНМУ А.П. Юрцева
«15» 02 2021 р.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Проректор
з науково-педігогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук
професор В.А. Візір
«11» 02 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри факультетської педіатрії
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор Недельська С.М.
«11» 02 2021 р.

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«___» _____20___р. Підпис

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Проректор
з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук
професор В.А. Вівір
«11» 02 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри факультетської педіатрії
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор Недельська С.М.
«11» 02 2021 р.

Міністерство охорони здоров'я України Запорізький державний медичний університет Код ЄДРПОУ 02010741

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«___» _____20___р. Підпис

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Проректор
з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук
професор В.А. Візір
«11» 02 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри факультетської педіатрії
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор Недельська С.М.
«11» 02 2021 р.

Міністерство охорони здоров'я України Запорізький державний медичний університет Код ЄДРПОУ 02010741

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«___» _____20___р. Підпис

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Проректор
з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук
професор В.А. Візір
«11» 02 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
7. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри факультетської педіатрії
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор Недельська С.М.
«11» 02 2021 р.

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«__» _____ 20__ р. Підпис

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

В.О.Ректора Одеського національного

Медичного університету

доктор медичних наук

професор Вастьянов Р.С.

«31» 01 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри педіатрії №2 Одеського національного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичного факультету.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**:
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри педіатрії №2

Одеського національного медичного університету

д.мед.н., професор Стоєва Т.В.

«31» 01 2021 р.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

В.О Ректора Одеського національного

Медичного університету

доктор медичних наук

професор Вастьянов Р.С.

«31» 01 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри педіатрії №2 Одеського національного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичного факультету.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 120.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри педіатрії №2

Одеського національного медичного університету

д.мед.н., професор Стоєва Т.В.

«31» 01 2021р.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

В/О Ректора Одеського національного

Медичного університету

доктор медичних наук

професор Вастьянов Р.С.

«31» 01 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри педіатрії №2 Одеського національного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичного факультету.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 122.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри педіатрії №2

Одеського національного медичного університету

д.мед.н., професор Стоєва Т.В.

«31» 01 2021 р.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

В/О Ректора Одеського національного

Медичного університету

доктор медичних наук

професор Вастьянов Р.С.

«31» 01 2021 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Де впроваджено**: Впроваджено в педагогічний процес кафедри педіатрії №2 Одеського національного медичного університету за 2019-2020 н.р. при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичного факультету.
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 144.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання.
8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри педіатрії №2

Одеського національного медичного університету

д.мед.н., професор Стоєва Т.В.

«31» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КНП "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова"

_____ Квіт Д.І.

«___» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: антологічного відділення КНП м. Львова

Назва лікувально-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 95
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	96%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

_____

(посада, підпис, ПІБ)

«25» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КНП "Міська дитяча клінічна лікарня

м. Львова"

_____ Квіт Д.І.

«__»_____2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.,
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: відділення алергології КНП "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова"

Назва лікувально-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 22
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	**95 %**	95,45

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: _____

(посада, підпис, ПІБ)

«15»_04_____2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
КНП "Міська дитяча клінічна лікарня
м. Львова"
_____ Квіт Д.І.
«__2__» ___01___ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** алергологічне відділення КНП "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова"

Назва лікувально-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 35
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	97,14%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: _____
(посада, підпис, ПІБ)

«__25__» ___01___ 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КНП "Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова"

_____ Квіт Д.І.

«25» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: алергологічне відділення КНП "МДКЛ" м. Львова

Назва лікувально-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 24
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	92,59%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: _____

(посада, підпис, ПІБ)

«25» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"Дрогобицька дитяча міська лікарня"
_____ Стебельська О.М.
27.01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** Дрогобицький дитячої міської лікарні, другого педіатричного відділення
   Назва лікувально-профілактичної установи
5. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	97,5%

8. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження: Турецька Н.П.
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"Дрогобицька дитяча міська лікарня"
_____ Стебельська О.М.
«27» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** Дрогобицької дитячої міської лікарні, другого педіатричного відділення
   Назва лікувально-профілактичної установи
5. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95 %	94,45%

8. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження: Пуренич Н.М.
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"Дрогобицька дитяча міська лікарня"
_____ Стебельська О.М.
27 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** Дрогобицької дитячої міської лікарні другого педіатричного відділення

Назва лікувально-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 28
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	96,43%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: Гуменюк Н.Б.
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"Дрогобицька дитяча міська лікарня"
_____ Стебельська О.М.
«27» 01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** Дрогобицької дитячої міської лікарні, другого педіатричного відділення
   Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 32
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толерантності.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	93,75%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: Луценюк Н.М.
(посада, підпис, ПІБ)

«27» 01 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП
"Миколаївська міська лікарня"
Миколаївської міської ради,
Стрийського району Львівської області
_____ Хрущ І.В.
"24" 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** КНП "Миколаївська міська лікарня", педіатричне відділення
   Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження:** з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 54
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	94,44 %

8. **Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження: Гончарук М.В.
(посада, підпис, ПІБ)

«24» 02 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП
"Миколаївська міська лікарня"
Миколаївської міської ради,
Стрийського району Львівської області
_____ Хрущ І.В.
"02" 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** КНП "Миколаївська міська лікарня", педіатричне відділення

Назва лікувано-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 38
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95 %	97,37%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: Гончарук Т.В
(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП
"Миколаївська міська лікарня"
Миколаївської міської ради,
Стрийського району Львівської області
_____ Хрущ І.В.
"02" 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: КНП "Миколаївська міська лікарня", педіатричне відділення
Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 24
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	95,83%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: Гончарук І.В.
(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП
"Миколаївська міська лікарня"
Миколаївської міської ради,
Стрийського району Львівської області
_____ Хрущ І.В.
04.02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** КНП "Миколаївська міська лікарня", педіатричне відділення

Назва лікувано-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 30
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	93,33%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: Бончук М.І.
(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"4-а міська клінічна лікарня м.Львова"
Чуловський Я.Б.
02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83660 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** дитячого пульмонологічного відділення КНП "4 міської лікарні м. Львова"

   Назва лікувально-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 42
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 0 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника для батьків.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	98,33 %	97,62%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р.

Мацюра В.Й.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"4-а міська клінічна лікарня м.Львова"
_____ Чуловський Я.Б.
«04» 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб оцінки якості життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «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)», авторське право на твір №83659 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: дитячого пульмонологічного відділення КНП "4-ої міської клінічної лікарні" м.Львова
Назва лікувано-профілактичної установи
5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 27
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оцінювати якість життя дітей віком 8 – 12 років при харчовій алергії, шляхом використання валідизованого опитувальника.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95 %	92,59%

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: _____
(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р. Жарун В.Ї.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КНП
"4-а міська клінічна лікарня м.Львова"
_____ Чуловський Я.Б.
"04" 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб розрахунку кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Таблиця розрахунку еквіваленту білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах», авторське право на твір №83656 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу**: дитячого поліклінічного відділення КНП "4-ої міської клінічної лікарні м Львова"

Назва лікувально-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 25
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило проводити точні розрахунки кількості білка коров'ячого молока в різних молочних продуктах під час індукції оральної толеранції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	95,83 %	92 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: _____
(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р.

Кокрусь В.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КНП

"4-а міська клінічна лікарня м.Львова"

_____ Чуловський Я.Б.

04 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб»
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мацюра О.І., Беш Л.В.
3. **Джерела інформації:** Науковий твір «Алгоритм підготовки і проведення оральних провокаційних проб в педіатрії», авторське право на твір №83657 від 14.12.2018.
4. **Впроваджено в роботу:** дитячого пульмонологічного відділення КНП "4-ої міської клінічної лікарні м. Львова"

Назва лікувано-профілактичної установи

5. **Термін впровадження**: з 09.2019 р. по 12.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 36
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації**: Впровадження у лікувальний процес запропонованої інформації дозволило оптимізувати діагностику алергії до білків коров'ячого молока у дітей шляхом проведення оральних провокаційних проб.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний результат	96,67 %	97,22 %

8. **Зауваження, додатки**: немає.

Відповідальний за впровадження: _____ Кокуус В.З.

(посада, підпис, ПІБ)

«04» 02 2021 р.