

## АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕННЯ ОРАЛЬНИХ ПРОВОКАЦІЙНИХ ПРИБ З МОЛОКОМ У ДІТЕЙ ВІКОМ 1–3 РОКИ: АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ СТАНДАРТІВ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД

*Мацюра О. І.*

**Вступ.** Харчова алергія є актуальною проблемою сучасної педіатрії. Основним харчовим алергеном у дітей раннього віку є коров'яче молоко. До досягнення однорічного віку від 0,5 до 3 % дітей страждають на алергію до білків коров'ячого молока.

**Мета.** Проаналізувати існуючі стандарти проведення оральних провокаційних проб з молоком у дітей раннього віку та запропонувати власний алгоритм діагностики.

**Матеріали і методи.** В умовах КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» був апробований алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у 107 дітей віком від 1 до 3 років. Для діагностики алергії до білків коров'ячого молока проводять збір алергологічного анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока і за отриманими результатами виконують оральні провокаційні проби у закладах різного рівня: в кабінеті алерголога поліклініки, у спеціалізованому стаціонарі, у відділенні інтенсивної терапії.

**Результати.** Серед 107 дітей, яким проводилася оральна провокаційна проба з молоком, алергія до білків коров'ячого молока була діагностована в 67 (62,62 %). У дітей, яким була діагностована алергія до білків коров'ячого молока (n=67), переважали шкірні (41,79 %) та гастроінтестинальні (28,36 %) симптоми. В групі дітей з прогнозовано низьким ризиком алергії діаметр папули становив  $3,86 \pm 0,62 \text{ мм}^2$ , рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові –  $0,58 [0,37-0,68]$ , а в групі з середнім ризиком –  $5,51 \pm 1,38 \text{ мм}^2$  та  $3,62 [0,86-9,66] \text{ kU/L}$  відповідно. Усі 40 дітей, яким не підтвердили алергію до білків коров'ячого молока, увійшли в групу прогнозованого низького ризику розвитку реакції. Діаметр папули під час прик-тестування становив  $3,13 \pm 0,24 \text{ мм}^2$ , рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові –  $0,36 [0,35-0,67] \text{ kU/L}$ . У даній групі дітей в скаргах домінували гастроінтестинальні симптоми (82,5 %).

**Висновки.** Комплексний діагностичний підхід, а саме вивчення анамнезу, огляд, оцінка фізичного розвитку, ведення харчового щоденника, визначення специфічних IgE до молока, оральні провокаційні проби дозволяють оптимізувати діагностику харчової алергії та вибрати подальшу терапевтичну тактику. Розроблений алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років і може бути рекомендований до широкого застосування у клінічній практиці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** алергія до білків коров'ячого молока, оральна провокаційна проба, діагностика, діти раннього віку

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

**Мацюра Оксана Іванівна**, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», відділення алергології, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010; e-mail: omatsyurar@gmail.com, Scopus Author ID: 57216587058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>, Reseacher ID: AVH-1685-2020

Харчова алергія є актуальною проблемою у педіатрії. Основним харчовим алергеном у дітей раннього віку є коров'яче молоко [1]. Згідно статистичних даних, від 0,5 % до 3 % дітей страждають на алергію до білків коров'ячого молока до досягнення однорічного віку [2–3].

Діагностичний алгоритм алергії до білків коров'ячого молока включає ретельний збір анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, визначення

специфічних IgE до коров'ячого молока і проведення оральних провокаційних проб (ОПП), які є золотим стандартом для діагностики харчової алергії [4–5]. ОПП являє собою комплекс діагностичних тестів, метою яких є досягнути безпечного розширення дієти або обґрунтувати уникнення певного алергену. Основна цінність ОПП полягає в тому, що дослідження дає можливість отримати в кожному конкретному випадку відповідь

на питання: «толерантність» чи «алергія» [6].

На сьогоднішній день немає уніфікованих документів щодо проведення оральних провокаційних проб, тому **метою роботи** було проаналізувати існуючі стандарти проведення оральних провокаційних проб з молоком у дітей раннього віку та запропонувати власний алгоритм діагностики.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

В умовах КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» було апробований алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у 107 дітей віком від 1 до 3 років. Для діагностики алергії до білків коров'ячого молока проводять збір алергологічного анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока і за отриманими результатами виконують оральні провокаційні проби: 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 поліклініці в кабінеті алерголога; при показниках специфічних IgE більше 0,7 kU/L і менше 10 kU/L та / або папула 5–9 мм стверджують про 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.

Впродовж останніх років описані різні способи провокаційних проб. Діагностична цінність відкритої провокаційної проби є обмеженою, оскільки можливий психологічний вплив пацієнта та лікаря на перебіг провокації [7–8]. Зокрема, негативний результат відкритої провокаційної проби виключає гіперчутливість і тому має високу діагностичну цінність. Натомість, позитивний результат може викликати сумніви і є показанням до проведення

подвійного (або одинарного) плацебо-контрольованого дослідження [9].

Одинарна сліпа плацебо-контрольована проба проводиться таким чином, щоб пацієнт не знав досліджуваного продукту. Умови подвійної сліпої плацебо-контрольованої проби (класична провокаційна проба) є такі: ні пацієнт, ні особа, яка проводить дослідження, не знають досліджуваного продукту [10]. Її варто робити тоді, коли результат проби потрібен для формування рекомендацій в умовах проведення клінічного дослідження. Це стосується дітей з харчовою алергією, atopічним дерматитом, хронічною кропив'янкою, бронхіальною астмою тощо [11].

Провокаційна ротова проба інколи може служити ідентифікацією орального алергічного синдрому і такий результат переважно вказує на перехресну сенсibiliзацію, зокрема в осіб з IgE-опосередкованою алергією на пилок трав і дерев [10, 12].

У таблиці 1 представлені основні показання до призначення оральних провокаційних проб [4].

ОПП проводять лікарі-алергологи в умовах медичного закладу, обладнаного палатою інтенсивної терапії, після підписання пацієнтом інформованої згоди [4, 13].

Важливим етапом проведення ОПП є приготування досліджуваних продуктів. Перед проведенням проби необхідно подбати про приготування продукту. Існують різні можливості подання досліджуваних продуктів. Необхідно замаскувати органолептичні властивості продукту. В цьому контексті вигідним середовищем є суміші з високим ступенем гідролізу казеїну. Гіркуватий присмак і специфічний смак суміші не дозволить продукту проявити ноти смаку і запаху. Можливий ще один спосіб подання провокаційного продукту із застосуванням желатинових капсул. Але у цьому випадку існує обмеження – не можна оцінити реакцію ротової порожнини і дихальних шляхів, обмежена кількість продукту та неможливість застосування у дітей раннього віку [14].

## Показання до призначення оральних провокаційних проб

Мета призначення	Показання
Підтвердження толерантності	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Наявність толерантності до певного продукту харчування</li> <li>2. Оцінка сприймання різних форм продуктів (сире і варене яйце)</li> <li>3. Страх пацієнта та його батьків спробувати новий продукт вдома, хоча алергічні тести показують толерантність</li> <li>4. Ризик перехресної реактивності (низька сенсibiliзація до пшениці і критично висока до лугових трав)</li> <li>5. Дуже строга дієта, за якої через симптоми захворювання багато продуктів не вводяться до раціону через складність спрогнозувати причинний алерген</li> <li>6. Визначення порогу толерантності до алергену</li> <li>7. Суб'єктивність численних обмежень в дієті</li> </ol>
Підтвердження алергії	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підозра на певний алерген, а результати тестування негативні (нашкірне тестування, рівень специфічних IgE в крові)</li> <li>2. Підозра на конкретний алерген у разі неоднозначних і суперечливих симптомів після його споживання</li> </ol>
Моніторинг терапії харчової алергії	Оцінка ефективності індукції оральної толерантності

У клінічній практиці все-таки надається перевага проведенню відкритих ОПП. Вони дають можливість відповісти лікарю на ряд ключових запитань щодо місця тестованого продукту в раціоні дитини (елімінація, толеранція, індукція оральної толерантності) [12, 15].

Плануючи проведення ОПП, слід обов'язково знати медикаментозне

навантаження пацієнта і рекомендації щодо потреби відміни ліків з метою виключити їх можливий вплив на інтерпретацію оральних провокаційних проб. У таблиці 2 поданий перелік медикаментів, які можуть впливати на результат оральних провокаційних проб [6, 16].

Таблиця 2

## Перелік медикаментів і рекомендації щодо виключення їх можливого впливу на інтерпретацію оральних провокаційних проб

Медикамент	Остання доза перед пробами	Медикамент	Остання доза перед пробами
Оральні антигістамінні	від 3 до 10 днів	Недокроміл натрію (краплі очні)	12 год
Цетиризин	5–7 днів	Іпратропіум бромід	4–12 год
Дифенгідрамін	3 дні	Антилейкотрієни	24 год
Фексофенадин	3 дні	Системні стероїди	від 3 днів до 2 тиж
Гідроксизин	7–10 днів	Назальні антигістамінні	12 год
Лоратадин	7 днів	Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів	12 год

Ліки, які можна продовжувати під час проведення ОПП:

- антигістамінні очні краплі;
- інгаляційні / інтраназальні кортикостероїди;

- топічні стероїди;
- топічні імуносупресивні препарати (пімекролімус, такролімус) [4, 6].

### Протокол проведення оральних провокаційних проб

Сценарій ОПП розписується наперед. Однак ніколи не можна передбачити, як він буде розвиватися. Найважче трактувати результати, коли симптоми незначно виражені, суб'єктивні або атипові. Зокрема, незначно виражені симптоми можуть бути спровоковані емоційними чинниками або бути стартом важких реакцій типу анафілаксії [13]. Саме тому ОПП може проводити тільки досвідчена команда медичного персоналу. У випадку появи незначних симптомів необхідно переключити увагу пацієнта (включити планшет, читати книгу, бавитися іграшками), зацікавлено спілкуватися з пацієнтом, розпитувати про дозвілля в дошкільній установі чи вдома. Водночас лікар не повинен втрачати пильності в оцінці стану дитини, поведінки, появи симптомів. Кількість доз та інтервал між ними визначаються індивідуально [12].

Звичайно, перед проведенням оральної провокаційної проби проводиться відбір пацієнтів для тестування. Враховуються

дані анамнезу, оцінка сироваткового специфічного IgE до молока чи результатів шкірних тестів. За потреби можна провести молекулярне тестування (ідентифікація винного білка і рівень специфічних антитіл) [17].

Під час проведення ОПП дозу збільшують логарифмічно до досягнення бажаної кількості продукту, залежно від прогнозованого ризику розвитку реакції:

– з низьким ризиком (три кроки) – 25, 50, 100;

– з середнім ризиком (п'ять кроків) – 6, 12, 25, 50, 100;

– з високим ризиком (вісім кроків) – лабіальна проба, 1, 3, 6, 12, 50, 25, 100 [4].

Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з різними ступенями ризику подано у таблицях 3–5 [4, 6]. Слід пам'ятати, що часовий інтервал проведення проб може коливатися від 10 до 60 хв, у середньому це 15–30 хв. Короткий час може ускладнити інтерпретацію результатів і скомпроментувати розвиток реакції [6, 18].

Таблиця 3

#### Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з низьким ризиком за схемою «Три кроки»

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну, г	Порушення стану дитини під час проби
<b>100 мл молока – 3,3 г протеїну молока</b>			
1	30 мл	0,99	-
2	60 мл	1,98	-
3	110 мл	3,63	-
<b>Сумарний об'єм молока – 200,0 мл</b>		<b>Сумарна кількість протеїну молока – 6,6 г</b>	

Таблиця 4

#### Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з середнім ризиком за схемою «П'ять кроків»

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну, г	Порушення стану дитини під час проби
<b>100 мл молока – 3,3 г протеїну молока</b>			
1	5 мл	0,165	-
2	15 мл	0,495	-
3	30 мл	0,99	-
4	50 мл	1,65	-
5	100 мл	3,3	-
<b>Сумарний об'єм молока – 200,0 мл</b>		<b>Сумарна кількість протеїну молока – 6,6 г</b>	

**Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з високим ризиком за схемою «Вісім кроків»**

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну, г	Порушення стану дитини під час проби
<b>100 мл молока – 3,3 г протеїну молока</b>			
1	Сліди	-	-
2	1 мл	0,033	-
3	3 мл	0,099	-
4	6 мл	0,198	-
5	10 мл	0,33	-
6	40 мл	1,32	-
7	60 мл	1,98	-
8	80 мл	2,64	-
<b>Сумарний об'єм молока – 200,0 мл</b>		<b>Сумарна кількість протеїну молока – 6,6 г</b>	

Напередодні проб батьки отримували розроблену нами покрокову інструкцію проведення ОПП. Дуже важливою є процедура правильної підготовки дитини до оральної провокаційної проби. За 1–2 тижні до проведення тесту лікар повинен проінструктувати батьків пацієнта щодо проведення проби, показань та ризиків. Існує ряд важливих питань, які необхідно узгодити до проведення тесту. Перш за все, **за 7 днів до тесту треба узгодити з лікарем:** усвідомлення важливості проведення тесту, правильної організації його підготовки й активної участі дитини і батьків в самому процесі; прийом і можливість вживання ліків (існує перелік медикаментів, які впливають на результат проб і мають бути виключені за певний час до проведення тесту); потребу дотримання дієти; подбати про вільний від роботи день; вивільнити час для перебування у стаціонарі (6–8 год). У разі виникнення побічних явищ або високій ймовірності їх розвитку дитину залишають під спостереженням у лікарні до наступного дня.

**За 24 години до проведення тесту треба узгодити:** стан здоров'я дитини та інших членів сім'ї; наявність будь-яких симптомів хвороби у дитини або розвиток інфекційних станів у близьких, що є показанням до відтермінування тесту; підготовку для проведення тесту відповідного об'єму продукту, який має тестуватися (якщо такого немає в лікарні).

Інформацію про належну підготовку продуктів для тестування надає лікар.

Батькам необхідно подбати про забезпечення перекуски та теплою пиття в термосі. У день тесту не давати дитині жодних ліків без відома лікаря. Останній прийом їжі повинен бути ввечері напередодні візиту, проте можна годувати грудьми чи пити негазовану воду.

Рекомендовано принести з дому улюблені іграшки, планшет, книгу, розмальовку з олівцями, щоб заповнити час перебування в клініці. Взяти дитині легкий одяг, змінне взуття, а також запасний комплект одягу (якщо буде потреба замінити попередній, вимазаний їжею або блювотними масами).

**Процедура проведення тесту:**

1. Оральна провокаційна проба починається із підписання батьками інформованої згоди.

2. Під час проби батьки повинні постійно спостерігати за дитиною щодо розвитку симптомів разом з медичними працівниками. Процедура буде проводитися медсестрою під наглядом лікаря, який володіє методикою проведення тесту та надання відповідної допомоги за потреби. Медичні працівники несуть відповідальність за заходи під час тестування дитини, а відповідальність за догляд – батьки.

3. Питання безпеки проб і надання необхідної допомоги 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. 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 [19].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання ОПП 107 дітей було розподілено на групи, залежно від

прогнозованого ризику, з них 46 (42,99 %) увійшли в групу низького ризику, а 61 (57,01 %) – в групу середнього ризику щодо виникнення побічної реакції. Дітей групи високого ризику в дослідження не включали. Розподіл на групи проводився згідно розробленого нами алгоритму з врахуванням діаметру папули та рівня специфічних IgE до молока.

Алергія до білків коров'ячого молока була діагностована в 67 дітей (62,62 %), яким проводилися оральні провокаційні проб из молоком: 6 з групи прогнозованого низького ризику і 61 – з групи середнього ризику.

У таблиці 6 представлено опис досліджуваних груп з алергією до білків коров'ячого молока.

Таблиця 6

Опис досліджуваних груп з алергією до білків коров'ячого молока

Групи	Група прогнозованого низького ризику (специфічні IgE до молока $\geq 0,35$ та $< 0,7$ kU/L; папула 3 – 4 мм)	Група прогнозованого середнього ризику (специфічні IgE до молока $\geq 0,7$ та $< 10$ kU/L; папула 5 – 9 мм)
Кількість дітей, яким підтвердили алергію до білків коров'ячого молока (n = 67)	6 (8,96 %)	61 (91,04 %)
Діаметр папули під час прик тестування, мм <sup>2</sup> (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	3,86 $\pm$ 0,62	5,51 $\pm$ 1,38
Рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові, kU/L (Медіана [Мін – Макс])	0,58 [0,37 – 0,68]	3,62 [0,86–9,66]
<b>Розвиток симптомів під час ОПП</b>		
Розвиток симптомів легкого ступеня	5 (83,33 %)	14 (22,95 %)
Розвиток симптомів середнього ступеня	1 (16,67 %)	46 (75,41 %)
Розвиток симптомів важкого ступеня	0	1 (1,64 %)

У дітей, яким була діагностована алергія до білків коров'ячого молока (n = 67), спостерігалися шкірні симптоми в 28 (41,79 %), гастроінтестинальні в 19 (28,36 %), респіраторні в 4 (5,97 %), комбіновані в 16 (23,88 %).

Усі 40 дітей, яким не підтвердили IgE-опосередковану алергію до білків коров'ячого молока, попередньо увійшли в групу прогнозованого низького ризику розвитку реакції. Діаметр папули під час

прик-тестування становив 3,13  $\pm$  0,24 мм<sup>2</sup>, рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові – 0,36 [0,35–0,67] kU/L. У даної групи пацієнтів в основному спостерігалися гастроінтестинальні симптоми – в 33 (82,5 %), шкірні – в 4 (10 %), респіраторні – в 1 (2,5 %), комбіновані – в 2 (5 %).

Із 40 дітей, яким вдалося спростувати IgE-опосередковану алергію до білків коров'ячого молока, в процесі

дообстеження і спостереження у 17 виявлено інші причини харчової алергії (яйце, соя, пшениця, риба, курятина, горіхи, цитруси), у 3-х – гіперчутливість до харчових додатків. У 2-х дітей діагностовано не-IgE-опосередковану форму алергії, при якій поява симптомів спостерігалася через 48 годин (часте блювання) і 54 години (наявність домішок крові у випорожненнях) після проведення оральної провокаційної проби з молоком. У решти 18 дітей зроблено висновок про неалергічний характер симптомів з переважанням функціональних розладів органів травлення.

Таким чином, після апробації алгоритму діагностики алергії до білків коров'ячого молока, усім дітям було надано подальші рекомендації: 38 (35,51 %) отримали призначення ліберальної молочної дієти, 25 (23,37 %) переведені на елімінаційну дієту, а 44 (41,12 %) почали отримувати індукцію оральної толерантності (регулярне введення кисломолочних сумішей від менших доз до більших).

## **ВИСНОВКИ**

1. Отримало підтвердження ефективності оральних провокаційних проб як золотого стандарту для діагностики харчової алергії (*IgE-опосередкованого та не-IgE-опосередкованого типів*).
2. Показаннями до проведення оральних провокаційних проб є потреба підтвердження алергії чи толерантності до продукту.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Уманець ТР та ін. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. рекомендації. К. ТОВ «Люди в білому». 2014: 28 с.
2. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнева ЕА и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестн. РАМН. 2015; 1: 41–46.
3. Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E. Alergia i nietolerancja pokarmowa - mleko i inne pokarmy. Help-Med S.C. 2015: 164–185.
4. Muraro A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014; 69 (5): 590–601. <https://doi.org/10.1111/all>
5. Wauters L, Brown T, Venter C et al. Cow's milk allergy prescribing is influenced by Regional and National Guidance. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62 (5): 765–770. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001052>
6. James M John, Burks Wesley, Eigenmann Philippe. Food allergy. Elsevier Inc. 2012; 113–127, 143–204.

3. Комплексний діагностичний підхід, а саме вивчення анамнезу, огляд, оцінка фізичного розвитку, ведення харчового щоденника, визначення специфічних IgE до молока, оральні провокаційні проби дозволяють оптимізувати діагностику харчової алергії та обрати подальшу терапевтичну тактику.

4. Запропонований алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років і може бути рекомендований до широкого застосування у клінічній практиці.

## **ПОДЯКА**

Висловлюю подяку головному лікарю КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Д. І. Квіту; керівниці Львівського міського дитячого алергологічного центру, д.мед.н., проф. Л. В. Беш; завідувачу алергологічного відділення В. Н. Луговському за сприяння у проведенні роботи, а також усім пацієнтам і їхнім батькам за довіру і участь в дослідженні.

## **КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

Автор повідомляє про відсутність будь-яких фінансових чи особистих зв'язків з іншими особами чи організаціями, які можуть вплинути на зміст цієї публікації та / або вимагати авторських прав на неї.

Дослідження проводилося з дотриманням національних норм біоетики та положень Гельсінської декларації (у редакції 2013).



7. Maslin K, Dean T, Arshad SH et al. Fussy eating and feeding difficulties in infants and toddlers consuming a cows' milk exclusion diet. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 503–508. <https://doi.org/10.1111/pai.12327>
8. Salvilla SA, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 834–844.
9. Yamamoto-Hanada K, Futamura M, Takahashi O et al. Caregivers of children with no food allergy-their experiences and perception of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 614–617.
10. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM et al. Predictors of health-related quality of life of European food allergic patients. *Allergy.* 2015; 70: 616–264.
11. 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. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0113-z>
12. Пахольчук ОП. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015; 2 (3): 212–215.
13. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію (№ 916 від 30.12.2015 р.). Доступно: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20151230\\_0916dod\\_ukr.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukr.pdf)
14. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R. et al. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin *Ana o 3.* *Allergy.* 2019; 74 (10): 1945–1955. <https://doi.org/10.1111/all.13810>
15. Berti I, Badina L, Cozzi G et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30, 572–574. <https://doi.org/10.1111/pai.13057>
16. Ruinemans-Koerts J, Schmidtt-Hieljes Y, Jansen A et al. The basophil activation test reduces the need for a challenge test in children suspected of IgE mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49, 350–356. <https://doi.org/10.1111/cea.13307>
17. Починок ТВ, Барзилович ВД, Барзилович АД. Профілактика та лікування гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей першого року життя, алергія до білків коров'ячого молока. *ScienceRise. Medical science.* 2016; 12: 4–9.
18. Охотнікова ОМ, Гладуш ЮІ, Бондаренко ЛВ та ін. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей — актуальна проблема сучасності. *Здоров'я ребенка.* 2015; 3: 20–26.
19. Nowak-Węrzyn A, Chehade M, Groetch ME 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, 139, 1111–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>

## REFERENCES

1. Shadrin OH, Niankovskiy SL, Umanets TR та in. Osoblyvosti diahnostryky ta pidkhody do likuvalno-profilaktychnoho kharchuvannia ditei rannoho viku z alerhiieiu do bilka koroviachoho moloka: metod. rekomend. K. TOV «Liudy v bilomu». 2014: 28 s. [In Ukrainian].
2. Makarova SH, Namazova-Baranova LS, Vyshneva EA y dr. Aktualnyye voprosy dyahnostryky pyshchevoi allerhyy v pedyatrycheskoi praktyke. *Vestn. RAMN.* 2015; 1: 41–46. [In Russian].
3. Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E. Alergia i nietolerancja pokarmowa – mleko i inne pokarmy. *Help-Med S.C.* 2015: 164–185.
4. Muraro A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590–601. <https://doi.org/10.1111/all>
5. Wauters L, Brown T, Venter C et al. Cow's milk allergy prescribing is influenced by Regional and National Guidance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (5): 765–770. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001052>
6. James M John, Burks Wesley, Eigenmann Philippe. *Food allergy.* Elsevier Inc. 2012; 113–127, 143–204.
7. Maslin K, Dean T, Arshad SH et al. Fussy eating and feeding difficulties in infants and toddlers consuming a cows' milk exclusion diet. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 503–508. <https://doi.org/10.1111/pai.12327>
8. Salvilla SA, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 834–844.
9. Yamamoto-Hanada K, Futamura M, Takahashi O et al. Caregivers of children with no food allergy-their experiences and perception of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 614–617.
10. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM et al. Predictors of health-related quality of life of European food allergic patients. *Allergy.* 2015; 70: 616–264.



11. 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. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0113-z>
12. Pakholchuk OP. Osoblyvosti veryfikatsii klinichnykh shkirnykh proiaviv kharchovoi alerhii u ditei. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015; 2 (3): 212–215. [In Ukrainian].
13. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. *Medykamentozna alerhiia, vkluchaiuchy anafilaksiu* (№ 916 vid 30.12.2015 r.). [In Ukrainian]. Dostupno: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20151230\\_0916dod\\_ukp.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukp.pdf)
14. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R. et al. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019; 74 (10): 1945–1955. <https://doi.org/10.1111/all.13810>
15. Berti I, Badina L, Cozzi G et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019; 30,572–574. <https://doi.org/10.1111/pai.13057>
16. Ruinemans-Koerts J, Schmitt-Hieljes Y, Jansen A et al. The basophil activation test reduces the need for a challenge test in children suspected of IgE mediated cow's milk allergy. *Clinical Experimental Allergy*. 2019; 49, 350–356. <https://doi.org/10.1111/cea.13307>
17. Pochynok TV, Barzylowych VD, Barzylowych AD. Profilaktyka ta likuvannia hastrointestynalnykh proiaviv kharchovoi alerhii u ditei pershoho roku zhyttia, alerhiia do bilkiv koroviachoho moloka. *ScienceRise. Medical science*. 2016; 12: 4–9. [In Ukrainian].
18. Okhotnikova OM, Hladush YuI, Bondarenko LV ta in. Hastrointestynalna forma kharchovoi alerhii u ditei — aktualna problema suchasnosti. *Zdorove rebenka*. 2015; 3: 20–26. [In Ukrainian].
19. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017, 139, 1111–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>

#### **ALGORITHM OF CONDUCTING ORAL PROVOCATION TESTS WITH MILK IN 1–3-YEAR-OLD CHILDREN: ANALYSIS OF EXISTING STANDARDS AND OWN EXPERIENCE**

***Matsyura O. I.***

---

**Introduction.** Food allergy is an urgent problem in modern pediatrics. Cow's milk is the main food allergen in young children. By the age of one year, from 0.5 % to 3 % of children suffer from cow's milk protein allergy.

**Aim.** To analyze the existing standards of conducting oral provocation tests with milk in young children and suggest own algorithm of diagnostics.

**Materials and methods.** Algorithm of diagnosing cow's milk allergy was probated in 107 children aged from one to three years in Communal Municipal Children's Clinical Hospital. To diagnose cow's milk allergy, compilation of allergological anamnesis, examination, assessment of physical development, and determination of specific IgE to cow's milk are performed. Then, different oral provocation tests are conducted based on the obtained results: at the allergist's office on an outpatient basis, in a specialized inpatient department, in an intensive care unit.

**Results.** Among 107 children, who were subjected to oral provocation test with milk, cow's milk protein allergy was diagnosed in 67 (62.62 %). In children, who were diagnosed cow's milk protein allergy (n = 67), skin (41.79 %) and gastrointestinal (28.36 %) symptoms prevailed. In the group of children with predictable low risk of allergy, diameter of a papule equaled  $3.86 \pm 0.62 \text{ mm}^2$ , the level of specific IgE to milk in blood serum was 0.58 [0.37–0.68], and in the group with medium risk –  $5.51 \pm 1.38 \text{ mm}^2$  and 3.62 [0.86–9.66] kU/L, respectively. All 40 children, in whom cow's milk protein allergy was not confirmed, constituted the group with predictable low risk of reaction development. Diameter of a papule during prick-test equaled  $3.13 \pm 0.24 \text{ mm}^2$ , the level of specific IgE to milk in blood serum was 0.36 [0.35–0.67] kU/L. In this group of children, complaints of gastrointestinal symptoms (82.5 %) prevailed.

**Conclusions.** A complex diagnostic approach, in particular, study of anamnesis, examination, assessment of physical development, record of food diary, determination of specific IgE to milk, oral provocation tests enable to optimize diagnostics of food allergy and choose further therapeutic tactics. Algorithm of diagnosing cow's milk protein allergy in 1–3-year-old children has been elaborated, which can be recommended for common application in clinical practice.

**KEY WORDS:** cow's milk protein allergy, oral provocation test, diagnostics, young children

## **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Matsyura Oksana**, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Communal Nonprofit Enterprise «City Children's Clinical Hospital of Lviv», Allergy Department, Pekarska street, 69, Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: omatsyurar@gmail.com, Scopus Author ID: 57216587058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>, Reseacher ID: ABH-1685-2020

## **АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ ПРОВОКАЦИОННЫХ ПРОБ С МОЛОКОМ В ВОЗРАСТЕ 1–3 ГОДА: АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩИХ СТАНДАРТОВ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

**Мацюра О. И.**

---

**Вступление.** Пищевая аллергия является актуальной проблемой современной педиатрии. Основным пищевым аллергеном у детей раннего возраста является коровье молоко. До достижения возраста одного года от 0,5 до 3 % детей страдают аллергией к белкам коровьего молока.

**Цель.** Проанализировать существующие стандарты проведения оральных провокационных проб с молоком у детей раннего возраста и предложить собственный алгоритм диагностики.

**Материалы и методы.** В условиях КНП «Городская детская клиническая больница г. Львова» был апробирован алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока в 107 детей в возрасте от 1 до 3 лет. Для диагностики аллергии к белкам коровьего молока был проведен сбор аллергологического анамнеза, осмотр, оценка физического развития, определение специфических IgE к коровьему молоку и после полученных результатов проводили оральные провокационные пробы в учреждениях разного уровня: в кабинете аллерголога в поликлинике, специализированном стационаре, в отделении интенсивной терапии.

**Результаты.** Среди 107 детей, которым проводили оральную провокационную пробу с молоком, аллергия к белкам коровьего молока была диагностирована у 67 (62,62 %). В группе детей, которым была диагностирована аллергия к белкам коровьего молока ( $n = 67$ ), преобладали кожные (41,79 %) и гастроинтестинальные (28,36%) симптомы. В группе детей с прогнозируемым низким риском аллергии, диаметр папулы был  $3,86 \pm 0,62$  мм<sup>2</sup>, уровень специфического IgE к молоку в сыворотке крови – 0,58 [0,37–0,68], а в группе со средним риском –  $5,51 \pm 1,38$  мм<sup>2</sup> и 3,62 [0,86–9,66] kU/L соответственно. Все 40 детей, которым не подтвердили аллергию к белкам коровьего молока, предварительно попали в группу прогнозируемого низкого риска развития реакций. Диаметр папулы при прик-тестирование был  $3,13 \pm 0,24$  мм<sup>2</sup>, уровень специфического IgE к молоку в сыворотке крови – 0,36 [0,35–,67] kU/L. В данной группе детей в жалобах доминировали гастроинтестинальные симптомы (82,5 %).

**Выводы.** Комплексный диагностический подход, а именно изучение анамнеза, осмотр, оценка физического развития, ведение пищевого дневника, определение специфических IgE к молоку, оральные провокационные пробы позволяют оптимизировать диагностику пищевой аллергии и выбрать дальнейшую терапевтическую тактику. Разработанный алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей в возрасте от 1 до 3 лет может быть рекомендован к широкому применению в клинической практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аллергия к белкам коровьего молока, оральная провокационная проба, диагностика, дети раннего возраста

## **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

**Мацюра Оксана**, к.мед.н., доцент, кафедра педиатрии №2, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; КНП «Львовская городская детская клиническая больница», аллергологическое отделение, Пекарская ул., 69, Львов, Украина, 79010; e-mail: omatsyurar@gmail.com, Scopus Author ID: 57216587058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>, Reseacher ID: ABH-1685-2020

*Отримано: 09.01.2021 р.  
Прийнято до друку: 9.02.2021 р.*