**ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВ ПО ВЕДЕННЮ ХВОРИХ З АЛЕРГІЄЮ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

**ЧАСТИНА ІІІ – діагностика АЛЕРГІЇ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

Т.Р. Уманець 1, О.Г. Шадрін 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковський 3, О.М. Плахотна 2, Г.С. Романова 2, О.М. Ащеулов 2, О.С. Няньковська 3,М.С. Яцула 3

1 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», Київ, Україна

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

**Резюме**

У статі наведено розділ 10 керівництва Всесвітньої організації алергологів DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), що стало прототипом для створення вітчизняних Настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока (АКМ). Настанови розроблені робочою групою за ініціативи Асоціації алергологів, Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Асоціації імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.

**Ключові слова:** алергія, коров’яче молоко, діагностика, провокаційна проба

**Розділ 10. Оральна провокаційна проба у діагностиці АКМ**

 **Введення**

 Тести для виявлення сенсибілізації до білків коров’ячого молока (шкірні алергопроби, визначення специфічного IgE) мають невисоку точність. Крім того, дані тести негативні при наявності відстроченої, не IgE-індукованої алергії. Провокаційні проби вважаються сьогодні «золотим стандартом» для діагностики харчової алергії.

 Оральна провокаційна проба (ОПП) є комплексним дослідженням, яке вимагає декілька годин від педіатра, середнього персоналу й родини, та має ризик для пацієнта. Враховуючи частоту очікуваних реакцій, показання для проведення ОПП повинні бути визначені дуже обережно. Більш того, хоча ОПП і вважається золотим стандартом діагностики АКМ багато років, але ще залишається багато спірних питань щодо того, які саме діти повинні пройти ОПП, і яка найкраща методика дослідження.

**Визначення**

 ОПП з коров’ячим молоком є діагностичним дослідженням «in vivo», що дозволяє напевно підтвердити попередню підозру на АКМ. Існує 3 методики проведення проби:

а. Відкрита проба, де кожний знає, що дитині дається коров’яче молоко;

б. Одиночно-сліпа проба, де педіатр знає, коли дитині дається молоко, але батьки не знають цього;

в. Подвійно сліпа плацебо контрольована ОПП, коли ані педіатр, ані батьки не знають, коли дитина отримує молоко.

ОПП з наступною клінічною реакцією оцінюється як «позитивна», тоді як ОПП без клінічної реакції оцінюється як «негативна». Позитивна проба буде давати уявлення щодо дози, яка сприймається, якщо така є. Також це допоможе планувати елімінаційну дієту з частковим або повним виключенням білків КМ.

 **Негайні та відстрочені реакції після ОПП**

Алергічні реакції визначаються як негайні, що вони виникають протягом 2 годин після прийому молока. Реакції уповільненого типу з’являються пізніше 2 годин [[[1]](#endnote-1), [[2]](#endnote-2)]. Деякі автори реєструють реакції уповільненого типу навіть на 7 [[[3]](#endnote-3)], 9 [[[4]](#endnote-4)] та 14 [[[5]](#endnote-5)] дні. Однак, протягом цього періоду діагностика уповільненої алергічної реакції дуже складна, тому що дитина повертається додому, де чисельні чинники оточуючого середовища (інфекції, дієтичні фактори, емоції, фізична активність та ін.) можуть ускладнювати інтерпретацію діагнозу. Часто негайні та уповільнені симптоми присутні у однієї дитини одночасно [[[6]](#endnote-6)].

 **Відкрита провокаційна проба**

 Це проста процедура, яка вимагає менше витрат від медичних установ. Ретельне клінічне обстеження проводиться протягом двох годин після виконання проби та повторно дитина повинна бути оглянута через кілька днів, що повинно бути зазначено у розкладі роботи клініки. Враховуючи простоту проведення, відкрита провокаційна проба є заходом першого вибору для оцінки несприятливої реакції на молоко. Однак, у половині випадків відкрита позитивна провокаційна проба не відтворюються у подвійному сліпому плацебо контрольованому тесті [[[7]](#endnote-7)].

**Проста сліпа ОПП**

При простій сліпій ОПП педіатр знає, яка саме їжа дається дитині, але батьки не знають. Ця проба використовується рідше, ніж відрите або подвійно сліпе плацебо контрольоване дослідження, тому що вона має ті самі труднощі, що і подвійно сліпий тест, але з менш вірогідним результатом із-за можливої суб’єктивної оцінки дослідника. Проста сліпа ОПП може бути проведена як з плацебо, так і без нього, в залежності від вимог лікаря та тривоги у пацієнта [[[8]](#endnote-8)].

Як правило, проста сліпа ОПП складається з двох етапів: одна проба - з молоком, друга – з плацебо. Вони можуть бути проведені в один день (не менш ніж з двох-годинною перервою) або у різні дні. В один день проби можуть бути проведені тільки тоді, коли уповільнені алергічні реакції виключені заздалегідь.

У пацієнтів, у яких можуть виникнути алергічні реакції уповільненого типу, ці етапи ОПП повинні проводитися через декілька днів або тижнів одна від одної [[[9]](#endnote-9), [[10]](#endnote-10)]. У пацієнтів з можливістю розвитку психологічних реакцій, алерген має даватися першим. В цьому разі проба з плацебо буде даватися у інший день.

При позитивній простій сліпій ОПП діагноз потребує підтвердження подвійною сліпою плацебо-контрольованою ОПП. При негативній простій сліпій ОПП молоко повинне бути застосоване відкрито [[[11]](#endnote-11)].

**Подвійно сліпа, плацебо-контрольована оральна провокаційна проба (ПСПКОПП).**

ПСПКОПП вперше була застосована 19 травня 1973 року для визначення алергічних реакцій до харчових продуктів у дітей з бронхіальною астмою. На теперішній час ПСПКОПП є дослідженням вибору у діагностиці АКМ. При проведенні цього дослідження тільки та людина, яка виготовляє досліджуваний продукт, знає чим він насправді є: плацебо чи молоком. Ця людина не контактує ані з лікарем, ані з дитиною або з її родиною, вона тільки готує їжу и сортує за принципом рандомізації. Код рандомізації отримують в закритих конвертах. Основною проблемою при підготовці плацебо є запобігання застосування продуктів, які можуть бути алергенними. Загалом, використання амінокислотних сумішей при проведенні ОПП робить це дослідження більш безпечним від невірних тлумачень. Якщо використовують інші продукти у якості плацебо, відсутність сенсибілізації має біти досліджена за допомогою шкірних тестів. По закінченню проби коди відкриваються, а результат обговорюються з пацієнтом або його батьками. Реакція на плацебо можлива, але зустрічається рідко [[[12]](#endnote-12)].

**Відкрите або сліпе? Загальні показання.**

Вибір процедури має відбуватися згідно з показаннями, зазначеними у табл.10.1 (загальні показання) та табл. 10-2 (показання згідно анамнезу).

Таблиця 10.1

Відкрита або сліпа ОПП? Загальні показання

|  |  |
| --- | --- |
| Подвійно сліпа плацебо контрольована проба | - Метод вибору для наукових досліджень- Метод вибору при хронічних алергічних захворюваннях з алергічними реакціями сповільненого типу- Обов’язково при суб’єктивних симптомах- При невизначених результатах відкритого провокаційного тесту |
| Відкрита провокаційна проба | - Для оцінки негайних симптомів при IgE-залежній АКМ- Коли вірогідність негативного тесту висока, відкрита проба проводиться перед виконанням подвійної сліпої проби  |

Таблиця 10.2

Відкрита або сліпа ОПП? Показання згідно анамнезу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клінічна ситуація | Показання | Відкрита або сліпа | Місце проведення |
| Анафілаксія на білки КМ. | Встановлення діагнозу;оцінка формування толерантності кожні 12 міс | Відкрита | Стаціонар |
| Генералізовані або локальні реакції в одному органі (кропив’янка, ангіонабряк, блювота, респіраторні симптоми) протягом 2 годин після вживання молока з позитивним результатом специфічного IgE | Встановлення діагнозу;оцінка формування толерантності кожні 9-12 міс. в залежності від віку | Відкрита | Стаціонар |
| Клінічні ознаки протеїн-індукованого ентероколіту, пов’язаного з КМ, не залежно від рівня специфічних IgE  | Встановлення діагнозу;оцінка формування толерантності кожні 18-24 міс. в залежності від віку | Відкрита | Стаціонар |
| Атопічний дерматит середнього та важкого ступеню, резистентний до стандартної топічної терапії з наявністю підвищеного рівню специфічних IgE до коров’ячого молока.Атопічний дерматит різної важкості при асоціації з іншими алергічними симптомами (риніт, астма, діарея, блювання та ін.) не залежно від присутності специфічних IgE | Показано | Подвійно сліпа | Стаціонар |
| Клінічна ситуація не характерна для АКМ, відсутні алергічні реакції негайного типу, але пацієнт та його батьки впевнені щодо наявності АКМ та усі клінічні прояви пов’язують з вживанням молока | Показано | Подвійно сліпа | Стаціонар |
| Перше введення молока у дитини, що сенсибілізована до білків коров’ячого молока | Показано | Відкрита | Стаціонар |
| Повторне введення молока після елімінаційної дієти, що тривала кілька місяців, незалежно від рівня специфічних IgE при відсутності клінічних ознак АКМ | Показано | Відкрита | Стаціонар |
| Клінічні суб’єктивні симптоми (нудота, абдомінальний біль, свербіж та ін.) | Показано | Подвійно сліпа | Стаціонар |
| Клінічна картина алергічної реакції сповільненого типу (хронічна діарея, коліт, алергічний проктоколіт, гастроезофагеальний рефлюкс) з відсутністю специфічного до молока IgE | Показано | Відкрита | Вдома |

Провокаційні проби можуть проводитися амбулаторно, коли шкірний прик-тест є негативним, рівень специфічного IgE до молока низький та немає даних щодо наявності в минулому переконливих симптомів негайної АКМ.

Для тих пацієнтів, які мали в анамнезі анафілактичні реакції або переконливі симптоми негайних реакцій на молоко, навіть за наявності негативних результатів лабораторних та шкірних тестів, ОПП проводиться під наглядом лікаря у стаціонарі.

**Попередня оцінка сенсибілізації до КМ**

 Укерівництві DRACMA зроблено специфічні рекомендації для оцінки сенсибілізації з використанням шкірних прик- та аплікаційного тестів та/або визначення специфічного IgE. Слід пам’ятати, що рівень сироваткового специфічного IgE до коров’ячого молока та розміри папул при шкірному тестуванні не вказують на тяжкість можливих алергічних реакцій [3, [[13]](#endnote-13)].

**Діагностична елімінаційна дієта**

 Тестове застосування елімінаційної дієти може бути корисним для визначення у пацієнтів порушень. Пробна елімінаційна дієта є одночасно і діагностичною, і лікувальною процедурою у дітей з підозрою на АКМ (див. секцію «Діагностична елімінаційна дієта») [[[14]](#endnote-14), [[15]](#endnote-15)].

 **Клінічна оцінка**

 Для проходження процедури ОПП пацієнт має бути здоровим, не мати інтеркурентних епізодів лихоманки, блювоти, діареї, риніту або астми [[[16]](#endnote-16)]. Атопічний дерматит має бути у стабільному стані протягом не менше одного тижня до проведення ОПП, без коливань у клінічних симптомах, що може зробити оцінку тесту важкою. Збільшення проявів атопічного дерматиту більше ніж на 10 балів за шкалою SCORAD вважається мінімальним порогом для визначення достовірного погіршення атопічного дерматиту [[[17]](#endnote-17)]. Дитина має припинити вживання антигістамінних препаратів найменше ніж за 72 години перед ОПП [[[18]](#endnote-18)].

 **Переваги ОПП**

Переваги позитивного ОПП включають переконливий діагноз АКМ, який передбачає зменшення занепокоєння щодо невідомості стану дитини та необхідність подальшої строгої елімінації молока, зменшення ризику випадкового вживання білків коров’ячого молока. Перевагою негативної ОПП є розширення дієти та поліпшення якості життя пацієнта. Це дозволяє заощадити марні матеріальні витрати на спеціальні суміші.

 **Обмеження ОПП**

Процедура ОПП сполучена з ризиком, вимагає витрат праці, часу та грошей. Перед проведенням ОПП деталі процедури, ризики та переваги мають бути обговорені з пацієнтом або його родиною. Негайні системні реакції можуть бути тяжкими та їх не можна передбачити на підставі сенсибілізації. Існує певна кореляція між тяжкими симптомами в анамнезі та симптомами після ОПП [[[19]](#endnote-19), [[20]](#endnote-20)]. Крім того, були визначені фактори ризику для більш серйозних реакцій після ОПП: нестабільна або тяжка астма, прогресуючі важкі реакції, реакції на невелику кількість молока або лікування препаратами бета-адренергічних антагоністів. Для мінімізації ризику венозний доступ повинен бути збережений під час проведення ОПП. У Європейських рекомендаціях вказано, що у маленьких дітей внутрішньовенний доступ повинен бути застосований тільки в окремих випадках [[21]](#endnote-21). Ці рекомендації беруть до уваги той факт, що смертність від анафілаксії більш часто зустрічається у віці після 5 років. Враховуючи ці міркування, важливо проводити ОПП під спостереженням лікарів з досвідом в дитячій алергології і мати усе обладнання та препарати для надзвичайних ситуацій [[22]](#endnote-22). ОПП є більш стандартизованою для IgE- залежних, ніж для IgE- незалежних реакцій. В останньому випадку спостереження повинно бути продовжено протягом тривалого часу.

**ОПП у дітей з попередньою анафілактичною реакцією**

 Наявність анафілактичної реакції на молоко в анамнезі є протипоказанням до ОПП за винятком ситуацій:

* Якщо важка реакція відбулася відразу після одночасного введення багатьох продуктів (типова ситуація для дітей на грудному вигодовуванні при введенні прикорму);
* Для оцінки формування толерантності до молока після періоду елімінації.

 **Місце проведення та обладнання для провокаційної проби**

Провокаційна проба є дуже трудомістким дослідженням та має певний ризик для пацієнта. Кожна особа, яка проводить таке дослідження у дітей або дорослих з очікуваною АКМ, повинні вміти та мати необхідне обладнання для надання невідкладної допомоги та для лікування анафілактичної реакції [[[23]](#endnote-23)]. Першим кроком є вирішення, чи може дослідження бути проведене вдома, або пацієнт повинен перебувати під прямим постійним доглядом лікаря. Існує багато специфічних умов, які мають бути прийняти до уваги у кожній конкретній ситуації. Ідеальними умовами є лікарняні, амбулаторні або стаціонарні [[[24]](#endnote-24)]. При наявності високого ризику виникнення важкої реакції та при необхідності проведення провокаційної проби, вона повинна проводитися в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії. Процедура повинна проводитися при наявності внутрішньовенного доступу та потребує подовженого лікарського нагляду. Проби при низькому рівні ризику та при співпраці пацієнта можуть бути проведені у кабінеті лікаря. При реакціях сповільненого типу буде потрібний подовжений термін спостереження. Для надання необхідної допомоги пацієнту при виникненні симптомів під час проведення дослідження, усі провокаційні проби мають проводитися при наявності усього необхідного обладнання [[[25]](#endnote-25)].

**Підготовка до провокаційної проби**

Існують відомості, що обробка молока, включаючи кип’ятіння (та, можливо, висушування), не має впливу на алергенність коров’ячого молока [[[26]](#endnote-26)]. Таким чином, рідке цільне молоко, обезжирене сухе молоко та дитячі молочні суміші використовуються у якості матеріалу для провокаційної проби у різних клініках [[[27]](#endnote-27)]. При використанні плацебо, яким є суміш з екстенсивним гідролізом білків коров’ячого молока, може виникати випадкова алергійна реакція у деяких дітей з алергією [[[28]](#endnote-28), [[29]](#endnote-29), [[30]](#endnote-30), [[31]](#endnote-31)]. Взагалі, відповідно до даних літератури, гідролізати коров’ячого молока та соєві суміші можуть вважатися плацебо [[[32]](#endnote-32), [[33]](#endnote-33)]. При проведенні провокаційної проби з використанням дегідрованого коров’ячого молока у капсулах, лактоза використовується у якості плацебо. Однак, «капсули» не є ідеальними для відтворення ефекту молока, тому що оральна фаза відсутня та непереносимість лактози асоційована у дітей з АКМ [[[34]](#endnote-34), [[35]](#endnote-35)].

**Процедура провокаційної проби**

При відсутності порівняльних досліджень між різними протоколами проведення провокаційних проб, не існує універсального алгоритму щодо часу та доз молока для проведення цієї проби. Дослідники рекомендують індивідуальні дози та час в залежності від клінічної історії пацієнта [[[36]](#endnote-36), [[37]](#endnote-37)].

Пропонується початкова доза в 0,1 мл, але вона може змінюватися в залежності від ризику виникнення реакції та типу алергічної реакції (IgE-залежна чи незалежна). Проведення провокаційної проби шляхом нанесення алергену тільки на губи пропонуються у якості початкового засобу безпеки для оральної проби у деяких дослідженнях при IgE-залежній АКМ. Ця процедура починається с нанесення краплі молока на нижню губу на 2 хвилини зі спостереженням появи локальної або системної реакції на протязі наступних 30 хвилин [[[38]](#endnote-38)].

Алгоритм провокаційної проби:

1. Загальна доза повинна бути підрахована відповідно до максимальної вжитої дози на порцію або враховуючи вагу пацієнта;
2. Використовувати той самий тип молока, який пацієнт буде отримувати щодня при негативних результатах провокаційної проби;
3. Обрати у якості плацебо найменш алергенний продукт з перевагою до того типу молока, який пацієнт буде вживати щодня при позитивних результатах проби;
4. Починати з дози, яка точно нижче за порогову, наприклад, та кількість, яку пацієнт отримував перед даним дослідженням;
5. Взагалі, початкова доза - одна крапля або 0,1 мл, але у випадку високого ризику використовують одну краплю молока, розчинену у воді у відношенні 1:100;
6. Дозу потрібно давати кожні 20-30 мінут; що буде мінімізувати ризик важкої алергічної реакції та дозволить провести ідентифікацію найнижчої провокуючої дози;
7. Збільшення дози відбувається логарифмічно. Наприклад, 0.1, 0.2, 0.5, 1.5, 4.5, 15,40 та 150 мл (загальний об’єм 212 мл [[[39]](#endnote-39)]; або 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, та 100 мл (загальний об’єм 145 мл [[[40]](#endnote-40)]); або 0.1, 0.3, 1,3,10, 30 та 100 мл (загальний об’єм 144 мл [11, 46]);
8. Для мінімізації можливостей ідентифікації молока (його відмінностей від плацебо), молока розводиться плацебо у відношенні 50:50;
9. При введенні плацебо застосовують таку ж саму послідовність доз у різні дні;
10. Процедуру переривають при появі перших об’єктивних симптомів;
11. Враховуються тільки ті реакції, що з’явилися протягом 2-3 годин після припинення процедури;
12. Завершіть негативну ОПП проведенням відкритого введенням коров’ячого молока.

Для відстрочених реакцій діють такі ж самі правила, за винятком:

Правило 4: почніть з дози 0,1 мл.

Правило 5: виключено.

Правило 6: інтервал в цьому випадку повинен бути підрахований згідно даних анамнезу.

Правило 11: визначне реакцію, яка з’явилася протягом 24-48 годин після припинення процедури.

**Інтерпретація результатів**

 ОПП з коров’ячим молоком повинна припинятися при появі перших симптомів алергії [[[41]](#endnote-41)]. Суб’єктивні симптоми алергії включають свербіж, нудоту або дисфагію, відчуття бронхіальної обструкції, диспное, зміну поведінки, прострацію, головний біль або відмову від молока.

 Об’єктивні симптоми включають:

Генералізовані уртикарії

Еритематозий висип із свербежем

Блювоту або біль у животі

Закладеність носу

Ринорею

Рино-конюнктивіт

Зміни тембру голосу

Стридор

Ларингоспазм

Інспіраторний стридор

Кашель та/або свистячі хрипи

Блідість шкіри

Зміни поведінки.

Підвищення частота серцевих скорочень принаймні на 20% (це може бути проявом тривоги)

Зменшення артеріального тиску більш ніж на 20%

Колапс

Анафілаксію.

 Іноді суб’єктивні симптоми можуть бути вісниками алергічної реакції, що починається. Якщо дитина здатна засвоювати молоко без реакції, провокаційна проба може розцінюватися як негативна для негайної реакції, але необхідно принаймні 24-48 годин для виключення можливості відстроченої реакції.

**Лабораторні дані для інтерпретації ОПП**

Спроби використовувати лабораторні дослідження для підтвердження результатів ОПП мають довгу історію. Триптаза сироватки та 1-метилгістамін сечі можуть оцінюватися у якості параметрів для моніторингу оральної провокаційної проби у дітей, але їх точності недостатні [[[42]](#endnote-42)]. Зменшення еозинофілії крові та підвищення вмісту сироваткового еозинофільного катіонного протеїну (ECP) на 8-24 годині після позитивної проби розглядається у якості індикатора позитивної харчової провокаційної проби [[[43]](#endnote-43)], але ці результати неможливо було відтворити [[[44]](#endnote-44)].,[[[45]](#endnote-45)]. Діти грудного віку з екземою та АКМ показують значне підвищення системної проалергійної IL-4 відповіді при інтестинальному контакті з алергеном [[[46]](#endnote-46), [[47]](#endnote-47)]. А негативну оральну провокаційну пробу з коров’ячим молоком асоційовано з підвищеним рівнів ECP та TNF-α. Діти грудного віку з алергією та відстроченими інтестінальними маніфестаціями мають підвищення рівня фекального TNF-α [[[48]](#endnote-48)]. Однак ці спостереження недостатні для діагнозу.

 **Інтерпретація відстрочених реакцій**

Для точного визначення відстрочених реакцій при АКМ був запропонований протокол для двофазної ОПП у пацієнтів, в основному з інтестінальними симптомами від 2 годи та до 5 днів після застосування молока. Ці процедури допоможуть розрізнити негайну IgE-залежну та відстрочену IgE-незалежну АКМ [[[49]](#endnote-49)]. При синдромі IgE-незалежного протеїн-індукованого ентероколіту ризик негайних реакцій у перші часи низький, а симптоми починають з’являтися в межах 1-4 години після застосування молока. Уся порція для проби може бути введена поступово протягом 45 хвилин та розділена на 3 маленькі порції [[[50]](#endnote-50)].

**Після проби …**

Негативна провокаційна проба з повторним відкритим вживанням коров’ячого молока представляється пацієнтам важливим кроком до «нормального» особистого та соціального життя. Однак, багато пацієнтів не вживають багатьох продуктів та продовжують «неофіційну» елімінаційну дієту. Причинами цього є страх присутності АКМ, повернення шкірного свербежу та висипу після вживання молока [[[51]](#endnote-51)]. Після негативних результатів провокаційної проби пацієнт не повинен бути виключеним з медичного моніторингу для запобігання таких елімінацій та для проведення повторної оцінки можливих мінорних скарг (напр.. гастроінтестінальні), які пов’язані з АКМ.

**Висновки**

 Оральна провокаційна проба вважається стандартом для діагностики АКМ. Робоча група AAAAI, враховуючи Європейські заяви, нещодавно повторно визначила показання до проведення ОПП з коров'ячим молоком, додавши деякі не зазначені раніше стани.

 Показання для ОПП з коров’ячим молоком:

1. Підтвердження підозри на АКМ;
2. Періодичне спостереження за станом дитини та моніторинг ремісії АКМ;
3. Оцінка толерантності при позитивному шкірному прик-тесту у дітей на грудному вигодовуванні з підозрою до АКМ, які ще не отримували протеїнів коров’ячого молока;
4. Оцінка толерантності до продуктів, що перехресно реагують з білками коров’ячого молока (яловичина, кобиляче та осляче молоко та ін.);
5. Обстеження осіб, що мають декілька дієтичних обмежень на підставі суб'єктивних скарг;
6. Виключення можливих реакцій на молоко при хронічних захворюваннях, таких як атопічний дерматит або алергічний еозинофільний езофагіт;
7. Визначення порога толерантності до білків молока.

 Подвійна сліпа, плацебо-контрольована ОПП є методом вибору при проведенні наукових досліджень та при невизначеності результатів відкритої провокаційної проби. У всіх інших випадках перевага надається відкритій ОПП. Проби проводяться в умовах стаціонару, крім випадків, коли в патогенезі хвороби має місце уповільнена алергічна реакція (хронічна діарея, коліт, алергічний проктоколіт, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба) та рівень специфічних IgE знаходиться у межах норми. При низькому ризику виникнення ускладнень та наявності комплаєнсу з пацієнтом можливо проведення ОПП амбулаторно.

Усі процедури при проведенні проб несуть певний ризик та потребують затрат трудових ресурсів, часу та грошей. Проби необхідні при плануванні елімінаційних режимів, сприяють зменшенню ризику невиправданих обмежень. Негативні проби розширюють перелік страв у дієті, і тим самим підвищують якість життя пацієнтів, дозволяють економити кошти на використання спеціальних штучних сумішей.

1. 10. Johansson SGO, Hourriane JO’B, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy.* 2001;56:813–824. [↑](#endnote-ref-1)
2. Niggemann B, Reibel S, Roehr C, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgEmediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy* *Clin Immunol.* 2001;108:1053–1058. [↑](#endnote-ref-2)
3. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr.* 1990;116:862– 867. [↑](#endnote-ref-3)
4. 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;23:124 –131. [↑](#endnote-ref-4)
5. Bahna SL. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy.* 1994;72:235–238. [↑](#endnote-ref-5)
6. Bock SA. Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 (Suppl):S20 –S27. [↑](#endnote-ref-6)
7. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, Terracciano L. Accuracy of skin prick tests in bovine protein allergy (BPA). *Ann* *Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89:26 –32. [↑](#endnote-ref-7)
8. Nowak-Wegrzyn A, Assa’ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(Suppl):S365–S383. [↑](#endnote-ref-8)
9. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, Boeker M, Kapp A, Neumann C. Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(Pt 1):124 –133. [↑](#endnote-ref-9)
10. Helm RM. Food allergy: in-vivo diagnostics including challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001:1;255–259. [↑](#endnote-ref-10)
11. Bahna SL. Food challenge procedure: optimal choices for clinical practice. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:640–646. [↑](#endnote-ref-11)
12. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy.* 2007;62:905–912. [↑](#endnote-ref-12)
13. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998; 9:186 –191. [↑](#endnote-ref-13)
14. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is

an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and

adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:777–782. [↑](#endnote-ref-14)
15. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance´ F,

Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema:

position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62:723–728. [↑](#endnote-ref-15)
16. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:399–404. [↑](#endnote-ref-16)
17. Niggemann B, Reibel S, Wahn. The atopy patch test (APT): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy.* 2000;55:281–285. [↑](#endnote-ref-17)
18. Bock SA. In vivo diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food allergy: Adverse* *Reactions to Foods and Food Additives*. 2nd ed. Cambridge MA: Blackwell Science; 1997. [↑](#endnote-ref-18)
19. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawlowski NA. Relation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:217–224. [↑](#endnote-ref-19)
20. Sicherer SH, Morrow EH, Sapmson HA. Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:582–586. [↑](#endnote-ref-20)
21. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U. Standardization

of food challenges in patients with immediate reactions to foods—

position paper from the European Academy of Allergology and Clinical

Immunology. *Allergy.* 2004;59:690–697. [↑](#endnote-ref-21)
22. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risks of oral

food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1164 –1168. [↑](#endnote-ref-22)
23. Bock SA. Diagnostic evaluation.Pediatrics. 2003;111:1638–1644. [↑](#endnote-ref-23)
24. Wuthrich B. Ambulatory oral provocation testing. Hautarzt. 1995;46:

352–353. [↑](#endnote-ref-24)
25. Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, Ottoboni F, Riva E. Exercise-induced

anaphylaxis following food-contaminant ingestion at Double-Blinded,

Placebo-Controlled, Food-Exercise Challenge.J Allergy ClinImmunol.

1997;100:424–425. [↑](#endnote-ref-25)
26. Høst A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and

homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. Allergy. 1988;43:

113–118. [↑](#endnote-ref-26)
27. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C. Factors affecting the determi-

nation of threshold doses for allergenic foods: how much is too much.

J Allergy ClinImmunol. 2002;109:24–30. [↑](#endnote-ref-27)
28. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula.

J Pediatr. 1991;118:71–74. [↑](#endnote-ref-28)
29. Rosenthal E, Schlesinger Y, Birnbaum , Goldstein R, Benderly A, Freier

S. Intolerance to casein hydrolysate formula. ActaPaediatr Scand.

1991;80:958–960. [↑](#endnote-ref-29)
30. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydro-

lyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an

amino acid-based formula. J Pediatr. 1997;131:744–747. [↑](#endnote-ref-30)
31. Nilsson C, Oman H, Hallden G, Lilja G, Lundberg M, Harfast B. A case

of allergy to cow’s milk hydrolysate. Allergy. 1999;54:1322–1326. [↑](#endnote-ref-31)
32. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B.

Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels,

reduce the need for oral food challenges in children with atopic derma-

titis. J Allergy ClinImmunol. 2001;107:548–553. [↑](#endnote-ref-32)
33. Kaila M, Isolauri E. Diagnosis of cow’s milk allergy: open or blinded?

J Allergy ClinImmunol. 1997;100:714–715. [↑](#endnote-ref-33)
34. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, et al. Clinical

tolerance to lactose in children with cow’s milk allergy. Pediatrics.

2003;112:359–356. [↑](#endnote-ref-34)
35. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA.

Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins

containing lactose. J Allergy ClinImmunol. 2004;113:558–560. [↑](#endnote-ref-35)
36. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C,

Couderc L, Fauquert JL, De Blic J, Bidat E, Dupont C, Eigenmann P,

Lack G, Scheinmann P; SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in

Children. Oral food challenge in children: an expert review. Eur Ann

Allergy ClinImmunol. 2009;41:35–49. [↑](#endnote-ref-36)
37. Bahna SL. Diagnosis of food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol.

2003;90:S77–S80. [↑](#endnote-ref-37)
38. Rancé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy.

Pediatr Allergy Immunol. 1997;8:41–44. [↑](#endnote-ref-38)
39. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Gue´nard L, Beaudouin E,

Flabbeé J, Hatahet R. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg,

peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation

by double-blind or single blind placebo-controlled oral challenges. Clin

Exp Allergy. 2003;33:1046–1051. [↑](#endnote-ref-39)
40. Fiocchi A, Terracciano L Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A,

Restani P. 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;101:166–

173. [↑](#endnote-ref-40)
41. Niggemann B. When is a food challenge positive? Allergy. 2010;65:2–6. [↑](#endnote-ref-41)
42. Beyer K, Niggemann B, Schulze S, Wahn U. Serum tryptase and urinary

1-methylhistamine as parameters for monitoring oral food challenges in

children. Int Arch Allergy Immunol. 1994;104:348–351. [↑](#endnote-ref-42)
43. Niggemann B, Beyer K, Wahn U. The role of eosinophils and eosinophil

cationic protein in monitoring oral challenge tests in children with food-

sensitive atopic dermatitis. J Allergy ClinImmunol. 1994;94:963–971. [↑](#endnote-ref-43)
44. Beyer K, Lorenz H, Wahn U, Niggemann B. Changes in blood leukocyte

distribution during double-blind, placebo-controlled food challenges in

children with atopic dermatitis and suspected food allergy. Int Arch

Allergy Immunol. 1998;116:110–115. [↑](#endnote-ref-44)
45. Gabriele C, de Benedictis FM, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide

measurements in the first 2 years of life: methodological issues, clinical

and epidemiological applications. Ital J Pediatr. 2009;35:21–23. [↑](#endnote-ref-45)
46. Sutas Y, Kekki M, Isolauri E. Late onset reactions to oral food challenge are

linked to low serum interleukin-10 concentrations in patients with atopic

dermatitis and food allergy. ClinExp Allergy. 2000;30:1121–1128. [↑](#endnote-ref-46)
47. 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 PediatrGastroenterolNutr. 2004;39:529–535. [↑](#endnote-ref-47)
48. Kapel N, Matarazzo P, Haouchine D, Abiola N, Gue´rin S, et al. Fecal

tumor necrosis factor alpha, eosinophil cationic protein and IgE levels in

infants with cow’s milk allergy and gastrointestinal manifestations. Clin

Chem Lab Med. 1999;37:29–32. [↑](#endnote-ref-48)
49. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG.

Distinct patterns of cow’s milk allergy in infancy defined by prolonged,

two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. ClinExp

Allergy. 1996;26:254–261. [↑](#endnote-ref-49)
50. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Willaims LW, Pumphrey CL.

Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in

patients with possible milk or soy protein enterocolitis. Pediatr Allergy

Immunol. 1994;5:40–45. [↑](#endnote-ref-50)
51. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets

after negative food challenges. Pediatr Allergy Immunol. 2006;17:601–605. [↑](#endnote-ref-51)