

О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор,
зав. кафедри,

Н.Ю. Яковлева, канд. мед. наук, доцент
кафедра педіатрії № 1

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика



Д-р мед. наук, професор
О.М. Охотнікова



Канд. мед. наук, доцент
Н.Ю. Яковлева

Дієтодіагностика та дієтотерапія алергічних захворювань у дітей

У теперішній час в усьому світі відзначається стійка тенденція до зростання поширеності алергічних захворювань. За даними епідеміологічних досліджень, їх частота постійно зростає, й близько 30% населення планети страждає на різні алергічні реакції. Приблизно 60% усіх випадків алергії проявляється протягом першого року життя дитини. Частіше за все це харчова алергія (ХА), яка зазвичай проявляється ураженням шкіри (атопічний дерматит, кропив'янка, інший висип) і травного тракту (гастроінтестинальна алергія).

Згідно з визначенням EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology), ХА – це патологічна реакція на компоненти їжі, в основі якої лежать імунні механізми за участю специфічних імуноглобулінів Е (IgE-опосередковані алергічні реакції), реакцій клітинного імунітету (не-IgE-опосередковані алергічні реакції) і поєднання цих двох механізмів (реакції змішаного типу – IgE-опосередковані і не-IgE-опосередковані). При цьому не-IgE-опосередковані алергічні реакції на їжу, особливо ізольовані гастроінтестинальні прояви алергії, за відсутності висипань на шкірі зумовлюють найбільші складності у діагностиці.

Поряд зі зростанням кількості дітей, хворих на алергічні захворювання, спостерігається тенденція до більш тяжкого їх перебігу, формування торпідних до традиційної терапії форм, які призводять до обмеження життєдіяльності, погіршення якості життя дитячого населення, до підвищення навантаження на систему охорони здоров'я, у зв'язку з чим проводиться пошук можливостей ранньої профілактики. Одним з її напрямів постає формування толерантності до харчових алергенів у грудному віці, запобігання IgE-опосередкованої сенсibiliзації і розвитку ранніх клінічних проявів ХА.

ХА може бути пов'язана з:

- імунологічними механізмами (справжня ХА);

- гістаміноліберуючими та іншими властивостями деяких харчових продуктів;
- дефіцитом певних ферментів травного каналу;
- психогенними чинниками.

Безпосередня причина ХА – антигени, що містяться у харчових продуктах. Зазвичай це білки у вигляді глікопротеїдів, які добре розчиняються у воді, зазвичай термостабільні, стійкі до дії кислот та протеолітичних ферментів, з молекулярною масою від 1800 до 4000 Да. Спроможність харчового білка виступати алергеном у генетично схильних осіб залежить від наявності в його складі структур – епітопів, що здатні зумовлювати активацію Th2-лімфоцитів та синтез IgE-антитіл. Рідше харчові алергени представлені поліпептидами або гаптенами. Поєднуючись з високомолекулярними структурами (носіями), останні набувають імуногенності і спричинюють імунний відгук.

Відомо, що практично будь-який продукт, що використовується в харчуванні дитини, може спричинити алергічні реакції. Натепер вивчено понад 160 харчових алергенів, що зумовлюють IgE-опосередковані алергічні реакції у дітей. Однак, як показано S.A. Vock і співавт. (1988) за допомогою подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з провокацією, в якому брали участь 710 дорослих та дітей, найчастіше (у 93% випадків) у розвитку ХА «винні» лише 8 харчових продуктів, які у порядку зменшення алергенної значущості можна розташувати в такий спосіб: яйце, арахіс, молоко, соя, лісовий горіх, риба, ракоподібні, пшениця. До широко поширених алергенів належать також какао та шоколад, цитрусові, полуниця, суніця, мед, м'ясо тварин і птиць, ікра та інші морепродукти, злаки.

Існує взаємозв'язок між сезонною алергією та харчовою гіперчутливістю до рослинних продуктів – оральний алергічний синдром (ОАС), роль якого як тригера алергічних реакцій останніми роками зростає. Близько 60%

хворих на поліноз мають прояви ОАС, пов'язані з вживанням у їжу різноманітних овочів, фруктів, горіхів та спецій (табл. 1).

Одним з основних алергенів, що спричинюють ХА у дітей раннього віку, є **білок коров'ячого молока** (БКМ). Він містить у своєму складі понад 40 протеїнів. Коров'яче молоко на 80% складається з казеїну – фракції $\alpha S1$, $\alpha S2$, β - та κ -казеїни (Bos d 8) та на 20% – з молочної сироватки. Частковий гідроліз β -казеїну за рахунок вмісту в молоці ендогенних ензимів призводить до утворення γ -казеїну та дрібних фрагментів, так званих протеозопептонів.

У склад **молочної сироватки** входять α -лактальбумін (Bos d 4) та β -лактоглобулін (Bos d 5), які продукуються молочними залозами, а також білки, що потрапляють у молоко з кровотоку: коров'ячий сироватковий альбумін (Bos d 6), лактоферин (Bos d LF), імуноглобуліни (Bos d 7) і протеозопептони.

Слід відзначити, що β -лактоглобулін і казеїн термостабільні, і термічна обробка не зменшує їх алергенності. При кип'ятінні α -лактальбумін і коров'ячий сироватковий альбумін руйнуються через 15–20 хв, і тому хворі, чутливі до цих фракцій, можуть безболісно вживати молоко після обробки. Згущене та сухе молоко містять усі антигенні білки, і тому обов'язково виключаються при сенсibiliзації до БКМ. Інгредієнти коров'ячого молока (зокрема, казеїн) можуть міститись у багатьох харчових продуктах (деякі сорти хліба, супи, сосиски, глазур для хлібобулочних виробів, заправки для салатів, морозиво, шоколад, креми тощо). Залишки казеїну навіть можуть міститись у суміші з високим ступенем гідролізу.

Основними алергенами коров'ячого молока є казеїн, β -лактоглобулін, α -лактальбумін, але у 35–50% пацієнтів можуть спричинювати сенсibiliзацію білки, що містяться в низьких концентраціях (коров'ячий сироватковий альбумін, імуноглобуліни, лактоферин). Більшість дітей з алергією до БКМ сенсibiliзовані до кількох білкових компонентів.

Алергенна активність **курячого яйця** обумовлена як білком, так і жовтком. Найбільш активні в антигенному відношенні компоненти – овомукоїд (Gal d 1) та овалбумін (Gal d 2) білка. Вони термостабільні та, крім того, є інгібіторами трипсину та хемотрипсину, тому можуть тривало зберігати свої антигенні властивості у кишечнику. Алергенність жовтка курячого яйця проявляється меншою мірою та обумовлена переважно аповітеліном (Gal d 6). Високий сенсibiliзуючий потенціал притаманний білку яйця інших видів птахів. Протеїни білка яєць не є видоспецифічними, тому заміна качиними, гусячими та іншими яйцями неможлива. Також існує перехресна реактивність між різними алергенами, які входять до складу яйця (між овотрансферином, овомукоїдом і лізоцимом, а також між овомукоїдом та аповітеліном), що обумовлено існуванням загальних алергенних детермінант у молекулярній структурі. Яйця входять до складу здобних сортів хліба, тортів, цукерок, морозива та інших продуктів.

Частіше почала зустрічатись алергія на продукти, що містять **злаки**, особливо пшеницю та жито, рідше – рис, овес, гречку. Алергени злаків термостабільні. Пшеничне борошно входить до складу багатьох сортів ковбас, сосисок.

Нерідко у дітей виявляється алергія до білка **сої**, яка нині широко використовується у харчовій індустрії.

Горіхи та арахіс часто спричинюють тяжкі алергічні реакції, причому на невеликі кількості продукту. Слід враховувати, що ці продукти широко використовують у кондитерській промисловості.

Риба може бути частою причиною загострення алергічних захворювань. Алергени риби термостабільні, практично не руйнуються при кулінарній обробці. Алергія до морської риби спостерігається частіше, ніж до річної. Але більшість дітей з атопією реагує симптомами як на морську, так і на річкову рибу. Алергія до риби може зберігатися довічно.

Ракоподібним (раки, краби, криль, устриці, мідії, омари) притаманна яскраво виражена перехресна антигенність, тобто при непереносимості одного виду їжі необхідно виключити з дієти всі інші її варіанти.

Реакції на їжу неімунного типу клінічно практично неможливо відрізнити від справжньої алергії. Вони можуть бути ініційовані продуктами, що спричинюють гістаміноліберацию, продуктами, що містять гістамін або інші біогенні аміни, сполуки, що чинять неспецифічну подразнювальну дію на травний тракт, – пуринові речовини, а також інші штучні харчові добавки (табл. 2).

Окрім того, слід урахувувати роль **перехресних реакцій між різними видами алергенів як харчового, так і нехарчового походження** у формуванні клінічних проявів ХА. Розвиток перехресних реакцій обумовлений подібністю алергенних детермінант. Алергенні білки, що спричинюють велику кількість перехресних реакцій, називають **пан-алергенами** (наприклад, PR-10 білки, профіліни, білки-неспецифічні переносники ліпідів, тропоміозин, парвальбумін). Алергенні властивості притаманні не тільки коров'ячому молоку, а й молоку інших ссавців, зокрема козиному. Козине молоко може виступати як перехресним алергеном у хворих на алергію до БКМ, так і самостійним

Таблиця 1. Перехресні алергічні реакції між пилок рослин та харчовими продуктами

Пилок рослин	Перехресно-реагуючі харчові продукти
Пилок берези	Яблуко, груша, персик, абрикос, слива, вишня, мигдаль, томати, картопля, баклажан, паприка, морква, селера, кріп, петрушка, кмин, коріандр, пастернак, коріандр, горіхи, каштан, ківі, банан, бобові, оливкова олія, полуниця, ананас, соняшник (масло, халва і т.п.), апельсин
Пилок лугових трав	Овес, пшениця та інші злаки, висівки, кукурудза, картопля, помідор, кавун, диня, ківі, бобові, щавель
Пилок полину	Соняшник, томати, картопля, морква, гірчиця, селера, пастернак, кмин, коріандр, кріп, петрушка, горіхи, арахіс, спаржа, полуниця, виноград, лимон, ківі, манго, ананас, буряк, баклажани
Пилок амброзії	Диня, кавун, гарбуз, огірок, кабачок, банани, мед, соняшник, цукіні

Таблиця 2. Продукти, які здатні спровокувати реакцію на їжу без участі імунних механізмів

Групи продуктів	Найменування продуктів
Продукти, що спричинюють гістаміноліберацию	Помідори, яйця, шпинат, полуниця, шоколад, молюски, соя, риба, курка, ананас, спеції
Продукти, що містять гістамін та інші біогенні аміни	Горіхи, помідори, яйця, шпинат, полуниця, банани, шоколад, молюски, риба, сир, ревінь, перець, квашена капуста
Продукти, що містять пуринові та інші екстрактивні речовини, що містять азот	Бульйони, смажені та тушковані страви з м'яса та риби, мозок, нирки, печінка, шпинат, спаржа, брюсельська капуста, зрілий горіх, квасоля, сочевиця, кава, какао, чорний чай

алергеном, призводячи до тяжких реакцій у дітей, які толерантні до коров'ячого молока. Встановлено, що близько 90% дітей з алергією до БКМ мають перехресні реакції до козиного та овечого молока у зв'язку з високим рівнем гомологічності між казеїнами цих видів молока (ідентичні близько 85% амінокислотної послідовності).

Відомо, що α -лактальбумін має перехресно-зв'язуючі детермінанти з овальбуміном курячого яйця. Коров'ячий сироватковий альбумін може спричинити перехресні реакції на яловичину і телятину у хворих з алергією до БКМ. Структура коров'ячого сироваткового альбуміну гомологічна структурі овечого сироваткового альбуміну та деяких інших видів тварин. Тому у дітей з алергією до яловичини потрібен індивідуальний підхід при виборі альтернативних м'ясних продуктів. Існує часткова перехресна реактивність β -лактоглобуліну кобилячого та оленячого молока.

Між казеїном та білком сої також може бути перехресна реактивність, тому у дітей з алергією до БКМ при штучному вигодовуванні недоцільно використовувати соєві суміші.

Наведені нижче дані треба урахувати при складанні елімінаційних дієт (табл. 3).

Діти раннього віку особливо чутливі до порушень у харчуванні і неадекватного харчування. Проникність кишкової стінки у них підвищена, що призводить до всмоктування незмінених або малозмінених молекул. Здатність стінки кишечника до всмоктування розвивається повільно і залишається недосконалою впродовж кількох місяців. Також у перші 4–6 міс життя знижено утворення ферментів підшлунковою залозою, у слизовій оболонці кишечника, слинних залозах, що важливо для засвоєння вуглеводів (амілаза) та білків (трипсин). Деякі розлади травлення, обумовлені харчовою непереносимістю і ХА, мають транзиторний характер, деякі тривають протягом життя. Розлади транзиторного характеру з віком повільно зменшуються.

ХА більш значуща у дітей перших років життя, з віком у більшості хворих вона відіграє менше значення. У дітей старшого віку на тлі ХА може формуватися побутова, пилкова, грибкова алергія.

Існують два підходи до профілактики алергії. **Первинна профілактика алергії** покликана запобігти ранній сенситілізації та уникнути розвитку ранніх клінічних проявів алергічних реакцій, особливо з боку шкіри. **Вторинна профілактика** спрямована на усунення клінічних проявів у вже сенситілізованої дитини.

Є рекомендації з організації харчування дітей з обтяженим алергологічним анамнезом, для дітей з atopічними захворюваннями, розроблені у країнах Європи (European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology – ESPACI и European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN, 2012) та в Америці (Американська Академія Педіатрії – ААП, 2008). Згідно з даними рекомендаціями, ідеальним продуктом для дітей грудного віку є грудне молоко. Винятково грудне харчування рекомендовано дітям у перші 4–6 міс (ESPACI/ESPGHAN) або до 6 міс (ААП). Це положення відображено у наказі № 149 МОЗ України від 20.03.2008 «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років». Існує положення, що дитина віком до 6 міс повинна отримувати тільки грудне молоко. Це дає змогу організму дитини не контактувати зі сторонніми білками їжі до настання того вікового етапу, коли проникність епітеліального бар'єра

Таблиця 3. Перехресні реакції на харчові та нехарчові агенти, що обумовлені ідентичністю алергенних структур

Харчовий продукт	Продукти і нехарчові антигени, які спричинюють перехресні алергічні реакції
Коров'яче молоко	Козине та овече молоко, яловичина, телятина і м'ясопродукти з них, вовна корови, ферментні препарати на основі підшлункової залози великої рогатої худоби
Кефір (кефірні дріжджі)	Плісняві гриби, плісняві сорти сирів, дріжджове тісто, квас, антибіотики пеніцилінової групи
Риба	Різні види річкової і морської риби, морепродукти (краби, криль, ікра, лангусти, омари, гребінці, мідії тощо), корм для риб (дафнії)
Куряче яйце	Куряче м'ясо та бульйон, перепелині яйця та м'ясо, соуси з включенням компонентів курячого яйця (креми, майонез), перо подушки, лікарські препарати (інтерферон, лізоцим, деякі вакцини), м'ясо качки
Гриби	Продукти, в технології виготовлення яких використовують грибки: кефір, деякі сорти сиру, а також дріжджі, дріжджовий хліб, антибіотики, пліснява
Конина	М'ясо лося, лупа коня
М'ясо кролика	Конина, вовна кроля
Морква	Петрушка, селера, β -каротин, вітамін А
Полуниця	Малина, смородина, ожина, брусниця
Яблука	Груша, айва, персики, сливи, пилوک берези, вільхи, полину
Горіхи	Горіхи інших сортів, пилوک горішника, манго
Насіння соняшника	Соняшникова олія, халва, мед, кавун, диня, пилوک складноцвітних, артишоки, ромашка, цикорій, кульбаба, естрагон
Банани	Глютен, пилوک подорожника
Шоколад	Кока-кола, какао
Цитрусові	Грейпфрут, лимон, апельсин, мандарин
Буряк	Шпинат, цукровий буряк
Авокадо	Лавр
Бобові	Арахіс, соя, горох, квасоля, сочевиця, манго, люцерна
Картопля	Баклажани, томати, перець стручковий, паприка, тютюн
Цибуля ріпчаста	Спаржа, часник, цибуля-різанець, порей
Слива	Мигдаль, абрикоси, вишня, нектарини, персики, черешня, чорнослив, яблука
Персики, абрикоси, слива, полуниця, малина, вишня, виноград, картопля	Аспірин, амідопірин

кишечнику зменшиться, а система травлення досягне більшого рівня зрілості, з'явиться здатність до синтезу власного секреторного IgA.

Дані великих міжнародних досліджень (в першу чергу GINI), Кокранівського співробітництва, а також рекомендації вітчизняних і міжнародних асоціацій підтримують грудне вигодовування як профілактичний захід у дітей

групи ризику з алергії. Але профілактична дія грудного вигодовування на розвиток atopії у дітей визнається не всіма дослідниками (наприклад, дослідження MAS-study group).

Питання про дотримання гіпоалергенної дієти матерями-годувальницями також залишається дискусійним. Суворі елімінаційні дієти матері при цьому не показана, тому що може призвести до розвитку гіповітамінозу і порушення фізичного розвитку дитини. Згідно зі спільною заявою комітетів міжнародних організацій Європейського товариства з дитячої алергології і клінічної імунології (European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) з питань гіпоалергенних формул та Європейського товариства з дитячої гастроентерології, гематології і харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)), матерям-годувальницям не рекомендується дотримання елімінаційної дієти як профілактичний захід щодо формування алергічних хвороб у грудних дітей, доцільніше використовувати усунення з їх харчування певних продуктів як лікувальний захід з урахуванням причинних алергенів. Згідно з рекомендаціями ААП 2000 р., матерям під час годування груддю рекомендували виключати з раціону арахіс, горіхи, обмежувати вживання яєць, коров'ячого молока і риби. У рекомендаціях 2008 р. ААП переглянула свій погляд на співвідношення ефективності та безпеки елімінаційної дієти при грудному вигодовуванні дітей групи ризику. Канадське педіатричне товариство також рекомендує обережно підходити до елімінаційних дієт при грудному вигодовуванні дітей з груп ризику. Вітчизняні педіатри і дієтологи, виходячи з багаторічного науково-практичного досвіду, дотримуються точки зору, що з раціону доцільно виключати облігатні алергени.

Натепер обговорюються нові перспективні напрями профілактики ХА: один напрям – раннє введення у раціон харчування молочних продуктів або білка яйця (oral tolerance induction), другий – забезпечення максимального збереження цілісності бар'єра шкіри у дітей з atopічним дерматитом.

Незважаючи на удосконалення методів лабораторної діагностики алергії, повністю виключити або підтвердити наявність ХА жоден з діагностичних тестів не може. Окрім того, значна частина гастроінтестинальних форм ХА не є ІgE-опосередкованими. Тому дієтодіагностика є основним діагностичним методом при підозрі на ХА.

Використовують елімінаційні дієти з наступним діагностичним введенням продукту, а також провокаційні проби. Існують різні типи елімінаційних дієт: таргетні, елементні та емпіричні. При еозинофільних езофагітах найбільшого поширення отримала **емпірична дієта** з виключенням 6 основних алергенів молока, сої, яєць, пшениці, горіхів, риби/морепродуктів. При **елементній дієті** дитину повністю переводять на харчування сумішами на основі амінокислот, в результаті досягається повне видалення з раціону харчових алергенів. Цей різновид дієти найбільш широко використовується у дітей раннього віку. Амінокислотні формули використовують у дітей раннього віку з множинною ХА, затримкою фізичного розвитку, тяжким перебігом захворювання, у дітей старшого віку, в яких не вдається організувати елімінаційну дієту (або вона неефективна). Тривале використання елементної дієти може бути обмежене високою вартістю амінокислотних сумішей.

При **таргетній (точковій) елімінаційній дієті** з харчування дитини виключають причинно-значущі алергени. Недоліки цієї дієти пов'язані з труднощами визначення причинно-значущих тригерів, особливо при не-IgE-опосередкованій ХА, при полівалентній сенсibilізації, за наявності прихованих алергенів у продуктах харчування, а також у разі перехресних алергічних реакцій. Натепер не існує рандомізованих контрольованих досліджень щодо вивчення ефективності різних типів елімінаційних дієт.

Дієтодіагностика є основним методом при підозрі на алергію до БКМ, навіть при нормальних рівнях специфічних ІgE.

Тривалість діагностичної елімінації повинна бути максимально короткою, але й достатньою для того, щоб оцінити зникнення/стабілізацію клінічних симптомів. У дітей з негайними реакціями тривалість елімінації становить 3–5 днів, з відтермінованими – 1–2 тиж, у дітей з гастроінтестинальними симптомами (діарея, відставання у фізичному розвитку) дієтодіагностика триває 2–4 тиж. Якщо під час діагностичної елімінації не отримано покращання у стані дитини, вірогідність алергії до БКМ достатньо низька, треба розглядати інші причини виникнення клінічних симптомів у дитини або множинний характер ХА.

При грудному вигодовуванні під час дієтодіагностики матері рекомендують повністю виключити з харчування усі продукти, що містять БКМ. Після досягнення покращання рекомендоване проведення провокаційного тесту з повторним введенням молочних продуктів до раціону матері. При позитивному результаті провокаційного тесту безмолочна дієта продовжується, а годувальниці призначають препарати кальцію в дозі 1000 мг на добу. У разі підозри на полівалентну сенсibilізацію у дитини з раціону матері виключають інші білки (яйця, сою, продукти, що містять глютен, рибу тощо). Коли стан дитини тяжкий (тяжкий перебіг atopічного дерматиту або ентероколіту, ускладнені затримкою фізичного розвитку, гіпопротейнемією або анемією), іноді рекомендують перевід на вигодовування лікувальними сумішами від кількох днів до 2 тиж для стабілізації стану дитини у період адаптації матері до суворої безмолочної дієти.

При проведенні дієтодіагностики у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні стандартними сумішами, їх повністю переводять на вигодовування сумішами на основі високогідролізованого білка або амінокислот. За відсутності покращання на тлі вигодовування гідролізованими сумішами протягом 2 тиж дитину переводять на амінокислотну суміш для виключення реакції на залишкові пептиди у складі гідролікатів. Після досягнення позитивного клінічного ефекту на тлі діагностичної елімінації алергену діагноз алергії до БКМ треба підтвердити провокаційними тестами.

Рекомендації ESPGHAN дають змогу встановлювати діагноз алергії до БКМ без проведення провокаційних тестів, коли в анамнезі був епізод виникнення клінічних симптомів (гостра кропив'янка, ангіоневротичний набряк, обструктивний синдром, стридор, анафілаксія) протягом 2 год після вживання продуктів на основі БКМ. Ці продукти повинні бути суворо виключені з раціону. У такому випадку визначають рівень специфічних ІgE та проводять прик-тести. Коли прик-тести позитивні та рівень

специфічних IgE підвищений, з високою імовірністю слід стверджувати про алергію до БКМ, і у проведенні провокаційних тестів немає потреби.

У країнах Європи та Америки для підтвердження діагнозу ХА (у сумнівних випадках) та у випадках, коли вирішується питання повернення продукту у раціон після розвитку до нього толерантності, достатньо часто проводять оральні провокаційні тести. При їх проведенні пацієнт одержує невелику кількість підозрюваного харчового алергену у зростаючих дозах протягом певного часу, а потім спостерігають за дитиною, щоб побачити, чи буде в неї на цей продукт реакція.

Існує три варіанти проведення оральних провокаційних тестів:

- одиночний відкритий тест (Open Food Challenge — OFC), коли і пацієнт і лікар знають, який харчовий антиген аналізується (продукти дають в незміненому вигляді);
- одиночний сліпий тест (Single-Blind Food Challenge — SBFC): інформацію про харчовий алерген має тільки лікар (продукт дається у завуальованому вигляді);
- подвійний сліпий плацебо-контрольований тест (Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge-DBPCFC): ані пацієнт, ані лікар не знають, у якій пробі знаходиться харчовий алерген.

Показання для проведення оральних провокаційних тестів:

- слабкопозитивні результати шкірних тестів та виявлені специфічні IgE-антитіла до харчових продуктів, що свідчить про наявність харчової сенсibilізації, але не клінічної значимості ХА;
- негативні результати шкірних тестів і відсутність специфічних IgE-антитіл до харчових продуктів у крові, що виключає IgE-опосередковані, але не виключає інші імунні механізми розвитку алергічної реакції;
- позитивні дані анамнезу при негативних результатах інших досліджень.

Протипоказання до проведення оральних провокаційних тестів:

- ніколи не проводять хворим з підтвердженою анафілактичною реакцією в анамнезі на продукт, що досліджується;
- результат прик-тесту більше 5 мм;
- загострення будь-якого захворювання;
- прийом деяких лікарських засобів (бета-блокатори, H₁-антигістамінні препарати (АГП), системні глюкокортикостероїди (ГКС) у добовій дозі більше ніж 5 мг);
- вагітність.

Правила проведення оральних провокаційних тестів:

1. Обов'язкова письмова згода батьків на проведення даного тесту.

2. Завжди виконується у спеціалізованих клініках, де є засоби надання екстреної протишокової терапії.

3. Перед проведенням тесту пацієнти повинні уникати прийому підозрюваних харчових алергенів, що досліджуються, мінімально протягом 2 тиж.

4. За 2 тиж треба припинити регулярний прийом H₁-АГП.

5. Повинна бути досягнута стабільна ремісія захворювання, відсутність гострих симптомів у день дослідження.

6. Тест проводиться натще в першу половину дня, щоб залишався час для спостереження за пацієнтом.

7. Плацебо не має відрізнятися від продукту, який тестується.

8. Під час виконання тесту доза алергену підвищуються повільно, поки не досягне об'єму їжі, що зазвичай приймається, щоб уникнути розвитку вираженої реакції на початку провокації.

9. Приріст дози та інтервали між ними мають бути вибрані таким чином, щоб запобігти виникненню тяжких реакцій.

10. Пацієнт спостерігається у медичному закладі ще кілька годин після закінчення дослідження, щоб запобігти розвитку відстрочених реакцій.

Використовують *сублінгвальні, оральні або інтрагастральні способи введення харчових алергенів*. Починають з дози, яка не здатна спричинити загострення, і поступово збільшують (подвоюють через 15–30 хв або через більший інтервал при уповільнених реакціях) до появи переконливих симптомів або до загальної дози (8–10 г сухої речовини), що рекомендується. При проведенні подвійного сліпого плацебо-контрольованого тесту алергени рекомендують давати у рідкому вигляді, при цьому можуть використовувати як рідкі натуральні продукти (або у вигляді порошку, який може розчинятися), так і ліофілізовані продукти, які розміщують у желатинові капсули. Тверді продукти можна підмішувати у каші. Але прийом алергенів в капсулах має особливості і недоліки: не відтворюється ОАС, в капсули вміщується обмежена кількість продукту, не підходить для грудних і маленьких дітей.

Вибір продуктів, які проходять тестування, схеми проведення провокаційних тестів враховують клінічні прояви і ступінь сенсibilізації дитини. Рекомендується наступна *схема послідовності включення продуктів* при проведенні провокаційних тестів:

- коров'яче молоко;
- куряче яйце;
- продукти пшениці;
- овочі;
- фрукти;
- м'ясо;
- приправи, горіхи.

ЕААСІ рекомендує наступні *стартові дози* при проведенні провокаційних проб:

- молоко — 0,1 мл;
- яйце — 1 мг;
- пшениця — 100 мг;
- арахіс — 0,1 мг;
- соя — 1 мг;
- тріска — 5 мг.

При проведенні провокаційних тестів обов'язковим є ведення *протоколу дослідження*, в якому відображаються:

- оцінка загальних та місцевих реакцій;
- час появи симптомів;
- кількість продукту, яка призвела до загострення симптомів;
- будь-які критерії оцінки для виявлення ознак позитивної реакції;
- терапевтичні заходи, які використовували в будь-який період дослідження.

Оцінка реакцій на введення продукту проводиться за наступними критеріями:

- суб'єктивні та об'єктивні симптоми;
- контроль пульсу та артеріального тиску (проба Кока) — до провокації і протягом 1,5 год кожні 30 хв після провокації;
- підрахунок лейкоцитів та тромбоцитів у крові — проба Відаля–Вогана;

- пікфлоуметрія, спірометрія у хворих з обструктивними захворюваннями;
- риноманометрія;
- стандартизовані шкали (SCORAD) – у хворих на atopічний дерматит;
- ендоскопічний контроль.

Оцінка результатів дослідження:

1. Тест негативний: відсутні симптоми загострення захворювання протягом 4–6 год при негайних реакціях або 3–4 діб – при реакціях сповільненого типу.
2. Тест позитивний: є суб'єктивні та об'єктивні симптоми.
3. Тест сумнівний: є тільки суб'єктивні симптоми, потрібно провести повторне тестування.
4. Негативний подвійний сліпий провокаційний тест має бути підтверджений за допомогою відкритого провокаційного тесту.

Навантажувальні тести проводять при харчовій алергії уповільненого типу терміном від 10 до 60 днів з розрахунку 10 г/кг маси тіла дитини. Умови для проведення навантажувальних тестів відповідають умовам при проведенні провокаційних тестів. Загострення захворювання протягом вказаного проміжку часу є підтвердженням причинної значущості алергену. В такому випадку пацієнту призначається елімінаційна дієта.

Проводять також **інтрагастральні провокаційні тести**. Оцінювання такого тесту проводиться шляхом оцінювання розвитку місцевої реакції при аплікації алергену. Метод є високочутливим (91%) і показаний у сумнівних випадках ХА, але теж не виключає можливість виникнення системних реакцій.

Якщо лікар підозрює, що у хворого немає алергії, він використовує відкритий тест; якщо лікар не може знайти чіткий зв'язок між одержаними при обстеженні даними та скаргами пацієнта, то проводять одиночний або подвійний сліпий тести. Окрім того, подвійний сліпий плацебо-контрольований тест проводять у дітей старшого віку, коли є підозра, що у хворого виникає симптом не внаслідок розвитку алергічної реакції, а через його настрій на несприятливий результат після прийому певного харчового продукту.

Відповідно до світових рекомендацій, стандартом діагностики ХА є подвійний сліпий плацебо-контрольований тест.

Методика його проведення відрізняється у різних країнах, навіть у одній країні в різних клінічних центрах (текст методик наведений нижче). Цей тест повинен дати остаточну відповідь на запитання: чи є у хворого ХА, чи ні? Але він, як і всі провокаційні тести, недосконалий, і теж може супроводжуватися хибнопозитивними і хибнонегативними результатами. Методики проведення тесту не можуть повністю відтворити умови, при яких у пацієнта виникла несприятлива реакція. Перед проведенням тесту завжди перевіряють розчини на наявність певних органолептичних властивостей продукту для оцінки об'єктивності проведеного дослідження.

Протокол проведення подвійного плацебо-контрольованого тесту з харчовим продуктом у немовлят (за Erica Isolauri, зі змінами)

Перший день (у стаціонарі):

8:00. Проба починається або із суміші, що тестується, або з плацебо. Вибір проводить «третя» особа шляхом рандомізації. Найпростіший приклад рандомізації – підкидання монетки: якщо випаде «орел», то починають із суміші, що тестується, якщо «решка» – з плацебо. Ані лікар, ані батьки дитини не повинні знати про те, плацебо чи суміш, що тестується, будуть запропоновані дитині.

«Плацебо» у немовлят являє собою найчастіше суміш на основі гідролізату або амінокислотну суміш за умови, що дитина її добре переносить, а також результати шкірних тестів з якою є негативними. Суміш, що тестується, готується з плацебо з додаванням продукту, що тестується. Для одержання 200 мл суміші, що тестується, беруть 10 г плацебо у вигляді порошку, змішують з 20 г порошку продукту, що тестується, і додають 180 мл кип'яченої охолодженої води.

Для одержання 200 мл плацебо беруть 30 г плацебо і додають 180 мл кип'яченої охолодженої води.

Обраною сумішшю годують дитину з інтервалом 30 хв:

8:00 – 1 мл наносять на передпліччя або губу.

8:30 – 5 мл всередину.

9:00 – 10 мл всередину.

9:30 – 50 мл всередину.

10:00 – 100 мл всередину.

Далі дитині пропонують прийом суміші, яка відповідає звичним для дитини часу та об'єму годування.

Якщо у перший день за 4–6 год не було відзначено будь-яких реакцій, то наступна частина дослідження може бути проведена вдома. Обрана у попередній день формула у вигляді сухої суміші видається батькам у необхідній кількості. Батьків просять щоденно фіксувати у спеціальному зошиті кількість суміші, яку одержала дитина за день, появу/відсутність цього дня у дитини клінічних проявів – свербіж шкіри, почервоніння, висипу, а також блювання, розрідження випорожнень, дратівливості та інших незвичних симптомів. У випадку виникнення незвичних клінічних проявів дитину доставляють до стаціонару для огляду її лікарем.

Далі годування проводять наступним чином: з 1-го по 6-й день – обрана суміш у віковому об'ємі; 7-й день – огляд лікарем у стаціонарі.

Оцінюють результати годування обраною сумішшю і роблять висновок про її переносимість дитиною.

Далі проводять другу частину тесту із сумішшю, що залишилася, за аналогічною схемою: один день у стаціонарі та один тиждень вдома з висновком лікаря про переносимість цієї суміші. «Третя» особа оприлюднює коди сумішей і робить загальний висновок про переносимість дитиною суміші, що тестується.

Протокол проведення подвійного плацебо-контрольованого тесту з харчовим продуктом (за David J. Hill, зі змінами)

Вибір «плацебо», визначення його переносимості дитиною після нанесення на шкіру передпліччя або губу, приготування суміші, що тестується, необхідність наявності «третьої» особи і вирішення питання про годування дитини плацебо або сумішшю, що тестується, проводять аналогічно попередньому протоколу.

Перед початком роботи, за протоколом, дитина протягом 4 днів не отримує «підозрюваної» суміші, що тестується. У цей час дитина перебуває на «гіпоалергенній» дієті, яка може бути представлена:

1. Грудним молоком при вживанні матір'ю лише тих продуктів, які не входять до кола «підозрюваних» у розвитку алергічних реакцій дитини.

2. Сумішшю на основі гідролізату білка або амінокислотою сумішшю, яку дитина переносить і шкіряні проби з якою негативні.

3. Продуктами прикорму, які не спричинюють алергії в дитини.

Перший етап (1–7-й дні) – загальне клінічне спостереження за дитиною. Дитина одержує один з варіантів «гіпоалергенної» дієти, вказаних вище. Особливу увагу приділяють наявності й динаміці змін шкірних покривів.

Другий етап починається з 8-го дня, впродовж якого дитині в раціон вводять 30 мл суміші. На 9-й день в раціон вводять 60 мл суміші. З 10-го по 15-й день дитина одержує 300 мл суміші.

Третій етап (16–21-й день) – загальне клінічне спостереження за дитиною. Годування – як на першому етапі.

Четвертий етап – на 22-й день в раціон дитини вводять 30 мл суміші, альтернативної тій, що використовувалася на першому етапі. На 23-й день вводять 60 мл суміші. З 24-го по 29-й день дитина одержує по 300 мл суміші.

Батьків просять щоденно фіксувати в спеціальному зошиті кількість суміші, яку дитина спожила за день, появу/відсутність у цей день клінічних проявів – свербіжну шкіру, почервоніння, висипу, блювання, незвичного для дитини характеру випорожнень, драгівливості та інших симптомів. У випадку появи будь-яких симптомів дитину доставляють до стаціонару, де її оглядає лікар.

На 30-й день «третя» особа оголошує коди сумішей і робить висновок про переносимість дитиною суміші, що тестується.

Тобто це трудомістке та дороге дослідження, що потребує складної підготовки і багато часу, при якому можуть виникнути важкі системні реакції. Тому частіше у клінічній практиці користуються відкритим провокаційним тестом, особливо в дітей раннього віку.

Згідно з протоколом ESPGHAN, для проведення відкритого провокаційного тесту у дітей першого року життя рекомендується використання стандартних сумішей на основі БКМ; цільне молоко можна використовувати тільки у дітей старше 12 міс. Коли існує ризик негайних реакцій, використовують схему 0,1 мл – 0,3 мл – 1,0 мл – 3,0 мл – 10 мл – 30 мл – 100 мл. Для пацієнтів з відтермінованими реакціями провокація починається за схемою: 1,0 мл – 3,0 мл – 10,0 мл – 30,0 мл – 100,0 мл з інтервалом 30 хв. Якщо під час виконання тесту реакція відсутня, рекомендують щоденне використання молочних продуктів дома у кількості до 200 мл впродовж мінімум 2 тиж. За відсутності повторного виникнення симптомів протягом даного періоду алергія може бути виключена. У випадках, коли на тлі повторного введення у раціон БКМ є сумніви щодо асоціації клінічної симптоматики з введенням алергену, рекомендується для підтвердження проведення подвійного сліпого плацебо-контрольованого тесту.

Враховуючи можливість виникнення важких системних алергічних реакцій, хибнопозитивних та хибнонегативних результатів, неможливість визначити, до якого з компонентів даного продукту у пацієнта існує чутливість, трудомісткі та дорогі методики, провокаційні тести не можна вважати досконалими. Перспективними натеper є методики молекулярної діагностики, які дають змогу уникнути

тяжких для життя реакцій та одержати більше інформації про підозрюваний продукт і розробити адекватну елімінаційну дієту (ImmunoCAP, ISAC, ALEX).

Враховуючи пріоритетну роль сенсibilізації до харчових алергенів у дітей раннього віку, найбільш ефективним профілактичним заходом є оптимізація харчування – дієтотерапія. Всесвітня організація алергії (WAO) надає наступні рекомендації з дієтотерапії ХА у дітей першого року:

- виключення з раціону дитини продуктів, які спричинили розвиток алергічних реакцій;
- елімінація з раціону матері продуктів, які спричинили розвиток алергічної реакції у дитини, що одержувала грудне вигодовування;
- використання у дітей з алергією до БКМ при штучному вигодовуванні сумішей на основі високогідролізованих білків, а у тяжких випадках харчової алергії – використання амінокислотних сумішей;
- дітям з тяжкими алергічними реакціями на харчові білки, а також супутньою ентеропатією та мальабсорбцією призначають суміші на основі високогідролізованих білків, які не містять лактозу і містять середньоланцюгові тригліцериди;
- у випадках ХА, що не супроводжуються порушенням травлення та всмоктування у кишечнику, рекомендується призначення продуктів з вираженими гіпоалергенними властивостями на основі високогідролізованих білків або суміші амінокислот.

На підставі сказаного вище, грудне харчування є оптимальним видом харчування, є терапією вибору в усіх профілактичних та лікувальних програмах. До організму дитини, що перебуває на грудному вигодовуванні, крім усіх необхідних речовин, що містяться у грудному молоці, надходять різні біологічно активні сполуки (гормони, імуноглобуліни, таурин, нуклеотиди, фактори росту, біфідогенні субстанції тощо), що позитивно впливають на обмін речовин, імунну систему дитини, підвищують витривалість організму до інфекцій, знижують ризик ХА.

У випадках, коли ХА виникає у дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні, з урахуванням унікальних властивостей материнського молока, необхідно зберігати його в харчуванні дитини в максимальному обсязі. Годувальниці призначають гіпоалергенну дієту, при цьому ступінь обмежень і набір продуктів індивідуальні та залежать від клінічних проявів алергії у дитини та наявності алергічної патології у матері. Гіпоалергенну дієту матерям-годувальницям призначають на увесь період годування дитини груддю. У випадках вираженої гіперчутливості до БКМ з харчування матері повністю виключають усі продукти, що містять БКМ.

Найбільш складною проблемою є організація харчування дітей з алергією до БКМ, які перебувають на штучному або змішаному годуванні. Виявлення алергії до БКМ у таких дітей зазвичай потребує повної елімінації молочних продуктів і заміни на спеціалізовані гіпоалергенні продукти.

Якщо немає можливості продовжити грудне вигодовування, дитина з групи ризику повинна бути переведена на вигодовування лікувально-профілактичними сумішами на основі частково гідролізованого білка (табл. 4). Використання адаптованих заміників грудного молока на основі коров'ячого молока не раціональне, тому що прискорює появу клінічних проявів харчової алергії до БКМ і посилює прояви atopічного захворювання.

Гідролізати отримують шляхом розщеплення білків тепловою та/або ферментативною обробкою до вільних амінокислот. Молекулярна маса нативного БКМ коливається у межах від 10 до 60 кДа. Існує кореляція між довжиною пептиду та його алергенністю. Що крупніше пептид, то більша молекулярна маса і вищий ризик розвитку алергічної реакції. Молекулярна маса пептидів, нижче якої алергенність стає мінімальною, для БКМ становить 3,5 кДа. Пептиди з молекулярною масою 3,5 кДа у окремих випадках можуть спричинити алергічні реакції негайного типу. Пептиди з молекулярною масою більше 6 кДа розглядають як потенційні алергени. Але високий вміст у суміші вільних амінокислот (молекулярна маса нижче 1 кДа) погіршує всмоктування пептидів у кишечнику і надає гідролізату неприємного гірко-солоного присмаку.

У порівнянні з БКМ алергенність білкового компонента високогідролізованих сумішей знижується у 10 000 – 100 000 разів. Але вони містять залишкову кількість білкових антигенів, які здатні спричинити алергічні реакції. Алергенність частково гідролізованих білків знижується у 300–1000 разів.

Гідролізати розрізняють за багатьма параметрами:

- За ступенем гідролізу:
 - суміші на основі високогідролізованого БКМ (пептиди з молекулярною масою 1,5 кДа становлять 80–95% від загальної кількості пептидів, пептиди з молекулярною масою більше 5–6 кДа – 0,1–1,4%);
 - суміші на основі частково гідролізованого БКМ (пептиди з масою більше 10 кДа становлять від 0 до 6%);
 - амінокислотні суміші.
- За субстратом гідролізу:
 - казеїнові;
 - сироваткові.
- В залежності від клінічного призначення:
 - лікувальні;
 - лікувально-профілактичні.

Казеїнові гідролізати (Нутрамідген, Прегестеміл, Фрисопеп АС) містять більшу кількість пептидів з низькою молекулярною масою, ніж сироваткові, і меншу кількість пептидів з високою молекулярною масою (більше 6 кДа), тому алергічні і анафілактичні реакції при їх використанні практично не зустрічаються.

Сироваткові гідролізати більш фізіологічні, ніж казеїнові, тому що сироваткові білки більш біологічно цінні, ніж казеїн, містять більше амінокислот цистину та триптофану.

Таблиця 4. Розподіл сумішей на основі гідролізітів залежно від їх клінічного призначення

Лікувальні суміші	Харчові суміші
Лікувальні (з високим ступенем гідролізу білка)	Альфаре (Нестле, Швейцарія) Нутрамідген (Мід Джонсон, США) Нутрилон Пепті (Нутриція, Голандія) Нутрилак пептіди (Група Нутритек, Росія) Прегестеміл (Мід Джонсон, США) Тутеллі Пептіди (Валіо, Фінляндія) Фрисопеп (Фрисленд, Голандія) Фрисопеп АС (Фрисленд, Голандія)
Лікувальні (амінокислотні)	Нутрилон Аміно (Нутриція, Голандія) Хумана Сінеал (Хумана, Німеччина)
Лікувально-профілактичні (з частковим ступенем гідролізу білка)	НАН ГА (Нестле, Швейцарія) Нутрилак ГА (Група Нутритек, Росія) Нутрилон ГА (Нутриція, Голандія) Хіпп ГА (Хіпп, Австрія) Хумана ГА (Хумана, Німеччина) Симілак ГА (Ебботт Лабораторізі, США) Беллакт ГА (Беллакт, Беларусь)

Гідролізати сироваткового білка мають приємніший смак та запах, ніж казеїнові аналоги.

Дослідження Fritsche, скеровані на визначення фракції білка, що сприяє розвитку толерантності до алергенів, показали, що толерогенну дію виявляють фракції білка з молекулярною масою в діапазоні 2–10 кДа. Суміші з високим ступенем гідролізу білка (переважно сироваткові гідролізати) містять невелику кількість цієї фракції, і тому не сприяють формуванню толерантності. Це підтверджується даними мультицентрових досліджень (GINI), результати яких підтвердили те, що суміш на основі часткових гідролізітів білків і суміш з високим ступенем гідролізу білка на основі казеїну чинять клінічно значну профілактичну дію, статистично достовірно знижували ризик виникнення atopічного дерматиту на 46% і 36% відповідно, але не впливали на частоту маніфестації бронхіальної астми та алергічного риніту. При цьому суміш з високим ступенем гідролізу білка на основі сироваткових білків практично не мала ніякої профілактичної дії.

Дані метааналізів D.D. Alexander (2010), Y. Szajewska (2010) теж підтверджують профілактичне значення сумішей на основі частково гідролізованого білка. У деяких країнах (США, Канада) з урахуванням зростання частоти алергічних захворювань дані суміші сертифіковані як стандартні замітники грудного молока для здорових дітей.

Слід відзначити, що гідролізати з високим ступенем гідролізу білка можуть негативно впливати на формування біоценозу кишечника, мають достатньо високу вартість.

Низка гідролізітів (Альфаре, Нутрилон Пепті, Аліментум, Прегестеміл, Нутрилак Пептіди) містять середньоланцюгові жирні кислоти (табл. 4 і 5). При ураженнях травного каналу, що супроводжуються ентеропатією, порушенням всмоктування і перетравлювання жирів, стеатореєю, доцільно обирати саме ці продукти харчування.

Низка гідролізітів не містить лактозу (Альфаре, Нутрамідген, Нутрилак Пептіди, Прегестеміл, Фрисопеп АС, Аліментум) або містить її в невеликій кількості (Фрисопеп, Нутрилон Пепті), тому їх призначення доцільне у разі розвитку на тлі харчової алергії вторинної лактазної недостатності.

При явищах дисбіозу кишечника, навпаки, показані суміші, що містять лактозу (НАН ГА, Хіпп ГА, Хумана ГА, Тутеллі Пептіди), тому що лактоза стимулює зростання біфідобактерій, при її розщепленні утворюється молочна кислота, яка гальмує зростання патогенної мікрофлори. Лактоза є джерелом галактози, яка приймає участь у синтезі галактоцеребозидів головного мозку, які необхідні для мієлінізації нейронів. Окрім того, присутність лактози у хімузі сприяє всмоктуванню кальцію, магнію, марганцю, попереджає розвиток рахіту та анемії.

При виявленні на першому році життя дитини клінічних проявів харчової алергії (атопічного дерматиту, гастроінтестинальної алергії) при вигодовуванні її штучними сумішами рекомендується перейти на вигодовування лікувальними сумішами-гідролізатами на основі продуктів високого гідролізу молочного білка (табл. 4, 5). У 90–95% хворих, що одержували вказані продукти, покращання з боку шкірних, шлунково-кишкових та респіраторних проявів харчової алергії відзначали через 2–3 тиж після початку їх використання, а клінічну ремісію – через 3–4 міс.

Використання сумішей на основі сої в таких ситуаціях не рекомендується у зв'язку з високим ризиком формування алергії до сої у дітей, що страждають на алергію до БКМ. За даними багатьох досліджень, приблизно у 25%

Таблиця 5. Вибір базового продукту харчування для дітей першого року життя з алергією до БКМ

Змішане вигодовування	Штучне вигодовування	
Максимально довге збереження грудного вигодовування (за умови дотримання матір'ю суворої гіпоалергенної дієти) Догодовування: • суміші на основі гідролізату молочного білка лікувального призначення • амінокислотні суміші	При виражених клінічних проявах АД (SCORAD > 20), гастроінтестинальної алергії, мальабсорбції, множинній сенсibilізації до харчових продуктів, у гострий період	Суміші на основі гідролізу білка лікувального призначення: • амінокислотні суміші
	При легких проявах АД (SCORAD < 20), періодичному висипі на шкірі, у підгострий період	Суміші на основі гідролізу білка лікувального призначення
	На етапі розширення раціону (при досягненні клінічної ремісії)	При збереженні сенсibilізації до БКМ або при реакціях на діагностичне введення БКМ: • суміші на основі гідролізу білка лікувального призначення: • амінокислотні суміші • соєві суміші
		Сенсibilізація до БКМ знизилася, реакції при діагностичному введенні БКМ відсутні: • суміші на основі гідролізу білка лікувально-профілактичного призначення: • суміші на основі козиного молока • кисломолочні суміші

Примітка: * слід відзначити, що відсутність специфічних IgE-антитіл до БКМ не виключає алергію до БКМ, а лише визначає строки елімінації.

дітей з алергією до БКМ розвивається алергія до білків ізоляту сої. Найчастіше алергічні реакції розвиваються при швидкому (протягом 1–2 днів) введенні соєвих сумішей, ранньому їх призначенні (дітям перших 6 міс), наявності шлунково-кишкових і шкірно-гастроінтестинальних проявів харчової алергії, обтяженому індивідуальному та сімейному алергологічному анамнезі.

Соєві суміші (табл. 6) ефективні для харчування частини дітей з алергією до БКМ. Позитивний ефект слід очікувати не раніше ніж через 3–4 тиж після початку їх призначення. Необхідно відзначити, що соєві суміші створені на основі ізоляту соєвого білка, який отримують з генетично немодифікованих соєвих бобів, і не містять молочний білок, лактозу і глютен. ESPACI/ESPGHAN та ААП рекомендують обмежити використання сумішей на основі соєвого ізоляту, використовувати їх переважно за відсутності сумішей на основі гідролізу білків, не рекомендують їх використання в перші 6 міс життя і в будь-якому віці за наявності гастро-інтестинальних симптомів. Щоб запобігти можливим небажаним ефектам при використанні соєвих сумішей, необхідно дотримуватись правил їх призначення, що дає змогу знизити процент алергічних реакцій.

Правила призначення сумішей на основі ізоляту білка сої:

- відсутність в анамнезі даних про алергію до сої та бобових культур;
- вік дитини не менше 6 міс;
- повільне (протягом 5–7 днів) введення суміші в раціон;
- повне виключення молочних продуктів з раціону харчування (в тому числі кисломолочних продуктів, сиру, вершкового масла);
- протипоказані при гастроінтестинальній алергії.

У разі нетяжких клінічних проявів ХА, відсутності чітких даних щодо їх зв'язку з вживанням молочних продуктів, відсутності IgE-антитіл або низького рівня IgG-антитіл до БКМ можливе використання сумішей на основі гідролізу молочного білка лікувально-профілактичного призначення та кисломолочних сумішей. Пептидний профіль низки сумішей (Нутрилак ГА, Хіпп ГА1 та Хіпп ГА2, Хумана ГА1 та Хумана ГА2) свідчить про достатньо високий ступінь гідролізу білка і дозволяє використовувати їх не лише для профілактики, а й для лікування легких форм алергії до БКМ, які не супроводжуються IgE-опосередкованими механізмами. Ці самі продукти

використовують на другому етапі дієтотерапії при досягненні клінічної ремісії. А в деяких країнах (США, Канада) з урахуванням зростання частоти алергічної патології частково гідролізовані суміші сертифіковані як стандартні замінники грудного молока.

Суміші, що містять вільні амінокислоти, найбільш оптимальні для вигодовування дітей з тяжкими формами алергії до БКМ, особливо гастроінтестинальної, з синдромом мальабсорбції та затримкою фізичного розвитку. Також ці продукти показані для дітей, що реагують на високогідролізовані суміші. Вони мають збалансований склад, збагачені необхідними для дитини вітамінами та мікроелементами, але, як і гідролізати, мають специфічний смак.

За кордоном у дієтотерапії дітей з полівалентною ХА понад 25 років широко використовують суміш Неокейт (у нас відома як Нутрилон Аміно), яка створена на основі синтетичних амінокислот. На тлі використання цієї суміші спостерігалось значне зменшення симптомів захворювання, але гіперчутливість до продуктів зберігалась упродовж тривалого часу, і лише у віці 2 років у більшості хворих розвивалась толерантність.

У світі існує досвід використання сумішей на основі частково або високогідролізованого білка рису. Ці суміші доцільні у дітей, які відмовляються або не переносять суміші

Таблиця 6. Суміші на основі білків ізоляту сої

Назва	Виробник
Алсой	Нестле, Швейцарія
Детолакт Соя	Україна
Нутрилон Соя	Нутриція, Голандія
Нутрилак Соя	Нутритек, Росія
Сімілак Ізоміл	Еббот Лабораторіз, США
Соя-Семп	Семпер, Швеція
Тутеллі Соя	Валіо, Фінляндія
Фрісо Соя	Фрісленд, Голандія
Хумана СЛ	Хумана, Німеччина
Енфаміл Соя	Еббот Лабораторіз, США

на основі гідролізатів БКМ, а також у родинях вегетаріанців. Зокрема, це суміш Піко (Селя Лакталіс, Франція). В Україні ці продукти не зареєстровані.

Кисломолочні продукти, що містять біфідобактерії та лактобацили, мають знижену алергенну активність і сприяють нормалізації флори кишечника (табл. 7). Пробиотики (*B. lactis*, *Lactobacillus*) стимулюють активність IgA-секретуючих клітин. Забезпечення адекватної колонізації кишечника протягом перших двох років життя сприяє розвитку харчової толерантності. Для дітей раннього віку, враховуючи прискорений транзит хімусу через травний канал, найбільш адекватною формою введення пробіотиків є їх призначення не у вигляді лікарських препаратів, а у складі кисломолочних продуктів (див. табл. 7). У цьому плані достатньо ефективні суміші НАН кисломолочний (містить біфідо- та лактобактерії), НАН з біфідобактеріями (6–12 міс). Діти старше 9 міс можуть одержувати неадаптовані кисломолочні продукти (кефір, ацидофільне молоко, наринне, біфівіт) в об'ємі не більше 1 годування на добу. Адаптовані суміші на основі козиного молока Ненні (Нова Зеландія), Кабрита (Голандія), враховуючи високу частоту перехресних алергічних реакцій між козиним і коров'ячим молоком, доцільно призначати на другому етапі дієтотерапії – етапі розширення раціону.

Тривалість елімінації молочних сумішей та продуктів з раціону дітей з алергією до БКМ індивідуальна. За міжнародними рекомендаціями, мінімальний строк виключення цих продуктів – 6 міс, але при тяжких реакціях може становити 12–18 міс. Питання про введення в раціон молочних продуктів вирішується на підставі спостереження динаміки клінічних проявів та результатів обстеження (рівень специфічних антитіл IgE у крові контролюється не раніше ніж через 6 міс після початку безмолочної дієти). Небажано призначати дитині тривалу елімінаційну дієту, максимальна тривалість не повинна перевищувати 12 міс без повторного обстеження. За відсутності специфічних антитіл IgE та тяжких реакцій в анамнезі проводиться діагностичне введення продукту, на підставі чого вирішується питання про можливість введення продуктів, що містять БКМ, в раціон дитини. Якщо сенсibilізація зберігається, елімінацію БКМ продовжують. Але надалі в період ремісії з урахуванням клінічного стану дитини може бути проведено діагностичне введення молочного продукту при підвищеному рівні специфічних IgE до БКМ.

На етапі розширення раціону можна проводити поетапну зміну штучної суміші. На початку використовують амінокислотну суміш, наступний етап – високогідролізована суміш, потім можна вводити в раціон суміш на основі частково гідролізованого білка, а в разі її переносимості – кисломолочні продукти.

Строки введення прикорму в раціон дітей з алергічними захворюваннями практично не відрізняються від

таких у здорових дітей. Але при розширенні раціону дитини з ХА треба дотримуватися наведених нижче рекомендацій, а також враховувати індивідуальні особливості дитини, її клінічний стан, реальний спектр сенсibilізації.

При розширенні раціону дитини раннього віку з ХА слід дотримуватися наступних принципів:

- віддавати перевагу спеціалізованим дитячим кашам, сокам, фруктовим, овочевим, м'ясним консервованим продуктам промислового виробництва, тому що вони виготовлені з екологічно чистої сировини на основі сучасних технологій, мають гарантований склад і збереженість вітамінів, високу біологічну та харчову цінність, зручні у використанні, представлені у широкому асортименті, що дає змогу зробити раціон дитини різноманітним;
- у зв'язку з можливістю загострення шкірних та шлунково-шкірних проявів алергії фруктові соки та пюре доцільно включати в раціон не раніше 6-місячного віку, після введення каш та овочевих пюре. З урахуванням індивідуальної непереносимості використовують потенційно низькоалергенні фрукти: зелені та білі яблука, зелені груші, білу та червону смородину, світлі сорти черешні й сливи. Відварювання та запікання знижує їхні алергенні властивості;
- використовувати потенційно низькоалергенні овочі (всі різновиди капусти, кабачки, патисони, картопля, ріпчаста цибуля). Рекомендується вимочування овочів упродовж 2–3 год. До овочевого пюре можна додавати рафіновану дезодоровану рослинну олію – соняшникову, кукурудзяну, оливкову;
- при приготуванні страв використовувати спеціальну дитячу воду, що випускається вітчизняними та закордонними фірмами. Вона бактеріологічно безпечна, не містить шкідливих хімічних та радіоактивних сполук, має хороші органолептичні властивості, не потребує кип'ятіння, має низьку мінералізацію;
- при введенні каш використовувати потенційно низькоалергенні безглютенові крупи (гречана, кукурудзяна, рисова). Використовувати гіпоалергенні монокомпонентні безмолочні каші промислового виробництва, які розводити на грудному молоці або на базовій гіпоалергенній суміші;
- використовувати гіпоалергенні монокомпонентні м'ясні консерви (кінське м'ясо, м'ясо кріля, індичка, ягня, свинина, яловичина за відсутності алергії до БКМ). При домашньому приготуванні страв з м'яса здійснювати подвійне його виварювання;
- повільно та тривало збільшувати кількість продукту, що вводиться в раціон (протягом 5–10 днів). Новий продукт вперше вводиться в раціон у кількості не більше 5 мл (г), краще в ранкові години, щоб мати можливість оцінити його переносимість упродовж дня;
- яйця, риба та бобові не включаються в раціон дітей з ХА;
- сир використовується у харчуванні тільки за відсутності алергії до БКМ;
- сіль додають у мінімальній кількості (1–2 г на добу), цукор з метою підсолодження страв слід замінити фруктозою, не використовувати мед;
- при підборі продуктів для першого догодовування враховувати нутритивний статус дитини і функціональний стан її травного тракту. Дітям з гастроінтестинальною алергією, схильністю до діареї, недостатнім харчуванням доцільно першим прикормом призначати кашу, а дітям з паратрофією, закрепами – овочеve пюре.

Таблиця 7. Суміші, що містять пробіотики

Назва суміші	Бактерії, що входять до складу суміші
NAN1	<i>B. lactis</i>
NAN2	<i>B. longum</i> , <i>L. rhamnosus GG</i>
NAN3	<i>B. longum</i> , <i>L. rhamnosus GG</i>
NAN1 кисломолочний	<i>B. lactis</i>
NAN2 кисломолочний	<i>B. lactis</i>
NAN2 HA	<i>B. longum</i>
НАН комфорт	<i>L. reuteri</i>
Нутрилон кисломолочний	<i>B. bifidus</i>
Хіпп ГА Комбіотик	<i>L. fermentum hereditum</i>

Відомо, що рівень толерантності до БКМ досягається у більшості дітей при досягненні 3 років, але у 15–20% з них може зберігатися непереносимість молока, а у 9–15% – прояви алергії зберігаються до 10–15-річного віку. Також з віком можуть втрачатися клінічні прояви алергії до білків сої, курячого яйця, пшениці, але гіперчутливість до риби, морепродуктів, арахісу, лісових горіхів, харчових добавок не зникає.

Незважаючи на досить консервативні елімінаційні рекомендації, що підтвержені низкою досліджень, у світі поширеність ХА продовжує зростати. Тому останнім часом проведені дослідження, які свідчать про те, що розвиток толерантності до харчового продукту прискорюється при більш ранньому його введенні до прикорму. Окрім того, тривале виключення харчових продуктів з раціону небажано для зростаючого організму.

Часто толерантність розвивається повільно і покращується при вживанні кулінарно обробленої їжі. Sampson H. et al. (2014) у практичних рекомендаціях з ХА вказують, що близько 70% дітей з тяжкими реакціями на яйце або БКМ можуть нормально переносити звичайну порцію вареного білка. В рекомендаціях з харчової алергії та анафілаксії ЕААСІ (2014) серед перспективних напрямів ведення дітей з ХА виділяють вивчення ефективності використання харчових алергенів, які зазнали теплової обробки, висушування або ферментування (в тому числі у складі оброблених молочних продуктів) для прискорення формування толерантності.

Так, дієтологи з Великої Британії (Venter et al., 2013) пропонують ступеневе введення алергенних харчових продуктів. Тобто, якщо дитина вже одержувала пряжене молоко, що міститься у складі випічки, то їй можна вводити млинці. В деяких випадках лікар рекомендує почати з нижчого кроку – ввести крихти солодового печива на молоці, потім його чверть і половину. Тривалість кожного кроку може бути будь-яка (один день чи один місяць). Якщо прояви хвороби рецидивують, такий підхід можна повторювати. Якщо дитина добре переносить молочний шоколад, то надалі можна вводити печиво, млинці, пироги, піцу.

У рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з алергією на арахіс Du Toit G. et al. (2015) радять вводити арахіс і продукти, що його містять, у раціон дітей з групи «високого ризику» на ранніх етапах життя (віком 4–11 міс) у країнах, де поширена алергія на арахіс.

Перспективним підходом до лікування ХА постає специфічна оральна імунотерапія (СОІ). Натеper розроблено та апробовано схеми СОІ при алергії на БКМ, яйця, арахіс, рибу, але немає єдиної схеми її проведення. Протокол СОІ при ХА, як і будь-якої алерген-специфічної імунотерапії, складається з двох етапів: ініціюючої фази (фаза набору максимальної дози алергену, яка переноситься дитиною) і підтримуючої фази (фаза основної терапії). Перший етап починається з прийому дуже невеликої кількості алергену, яка щотижнево підвищується, поки пацієнтом не буде досягнута максимальна доза, яка переноситься. Далі починається фаза підтримуючої терапії, під час якої щоденно вживається досягнута максимальна доза алергену, яка переноситься дитиною. Етап підтримуючої терапії може тривати від кількох місяців до кількох років, після чого оцінюють якість досягнутої гіпосенсибілізації. Іноді до дизайну дослідження додається фаза, під час якої деякий час пропонується уникати вживання підтримуючої дози, щоб надалі оцінити досягнення стійкої відсутності чутливості

до алергену. Дані досліджень підтверджують перспективність цього методу, але у практиці лікаря-алерголога в Україні він поки не має широкого клінічного використання.

Найбільш сучасний метод імунотерапії – це епікутанна імунотерапія з використанням спеціального пластиру, що насичений антигенами. Пластир наклеюють на передню поверхню плеча. Антиген, нанесений на пластир, з поверхні непошкоджених шкірних покривів через антиген-презентуючі клітини потрапляє у глибокі шари шкіри, де активує імунну систему. Специфічна імунна відповідь супроводжується зниженням рівня алерген-специфічних антитіл, продукції цитокінів Th2-лімфоцитами і підвищенням рівня блокуючих алерген-специфічних антитіл IgG_{2a} та IgG₄ і числа Treg-лімфоцитів (T-регуляторних лімфоцитів), що пригнічує місцеву та системну відповідь під час контакту хворого з антигеном. Метод продемонстрував високий профіль безпеки. Його рекомендують для профілактики алергії у маленьких дітей віком від 4 до 7 міс, що дає змогу запобігти прогресуванню хвороби з наступним розвитком полівалентної сенсибілізації. Наразі проводиться III фаза клінічних випробувань.

При складанні гіпоалергенних раціонів дітям віком старше 1 року за основу беруть стіл № 5, що обумовлено високою частотою коморбідної патології з боку травного тракту. Треба враховувати, що вміст основних харчових інгредієнтів та енергетична цінність гіпоалергенних дієт мають відповідати фізіологічним потребам дитини. Перелік продуктів, що виключаються з раціону, визначається індивідуально на підставі результатів обстеження, даних харчового щоденника і спостереження за дитиною. Але існують і загальні рекомендації: виключення продуктів з підвищеною сенсибілізуючою активністю, продуктів, що містять харчові добавки (консерванти, емульгатори, барвники, поліпшувачі смаку), а також гістамін, екстрактивні речовини і т. п. (див. табл. 2), враховують можливість перехресних реакцій (див. табл. 1, 3).

Для пацієнтів з ХА існує проблема прихованих алергенів. Батьки і самі пацієнти мають уважно читати на етикетках повний інгредієнтний склад продукту. У багатьох країнах світу (США, Європейський Союз (ЄС), Австралія, Японія тощо) закони вимагають, щоб виробники харчових продуктів указували на упаковці основні харчові алергени: яйця, риба, ракоподібні та молюски, злаки, що містять глютен, молоко (у тому числі лактозу), арахіс, соєві боби, усі види горіхів, селеру, гірчицю, кунжут. У країнах ЄС обов'язкове маркування діоксиду сірки та сульфідів (при рівнях цих консервантів понад 10 мг/кг/л).

Треба пам'ятати, що БКМ часто використовують у виробництві багатьох продуктів харчування: кондитерських виробів, цукерок, кремів, соусів, хлібобулочних виробів, готового борошна для млинців, вафель, бісквітів, напівфабрикатів, супів, ковбас, сосисок, у складі смако-ароматичних добавок при приготуванні рибних консервів. На етикетці може бути вказано: казеїн, гідролізат казеїну, солі молочного білка – казеїну (казеїнат натрію, калію, кальцію), лактальбумін, лактоглобулін.

Необхідно ознайомити батьків дитини і пацієнтів старшого віку про перелік продуктів, що містять пшеницю: майонез, шоколад, кетчуп, бульйонні кубики, соєві соуси, морозиво. Наявність білків пшениці може бути прихована за такими визначеннями, як рослинні білки (в тому числі гідролізовані), рослинний крохмаль (може бути з пшениці, картоплі, кукурудзи, рису, сої), модифікований харчовий

крохмаль, солод, ароматизатори на основі солоду, натуральні смакові добавки. Посилювач смаку – глутамат натрію – виробляють шляхом гідролізу рослин, зокрема пшениці. Ароматизатори, емульгатори, згущувачі та антиоксиданти часто виробляють з пшениці, вівса, жита, ячменю або з їх додаванням.

Яйця теж входять до складу багатьох продуктів харчування, дуже часто як зв'язуючий компонент. Білки яйця входять до складу хлібобулочних виробів, майонезу, ковбас, сосисок, соусів, деяких сортів морозива, йогуртів, нуги, шербету. На етикетках для визначення яєчних білків використовують наступні терміни: альбумін, глобулін, лізоцим, лецитин, овомукоїд, овомуцин, вітелін, овальбумін.

Білки сої можуть входити до складу м'ясних фаршів, тіста, хлібобулочних виробів, заміників кави, шоколаду, морозива, маргарину. Джерелом алергенів сої можуть бути рослинні білки, лецитин, борошно, рослинна олія.

У кондитерській промисловості дуже часто використовують арахіс: у складі тортів, рулетів, шоколаду, халви. Окрім того, він входить до складу рослинного масла, дуже популярний солодкий, солоний арахіс, арахіс у глазурі.

Таким чином, організація дієтотерапії і у дітей раннього віку, і після 1 року життя є складним процесом, що потребує індивідуального підходу, ретельного обстеження, адекватної дієтодіагностики, хороших знань дієтичних підходів і нових дієтологічних можливостей.

Список літератури

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. № 3. С. 36–46.
2. Борисова И.В., Смиронова С.В. Пищевая аллергия у детей. Красноярск: Изд-во КраСГМУ, 2011. 150 с.
3. Аллергия к сое у детей раннего возраста / Т.Э. Боровик и др. Педиатрия. 2000. № 2. С. 51–55.
4. Вандеплас И., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Комментарии к практическим рекомендациям ESPGHAN по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста. Consilium Medicum. Педиатрия (Приложение). 2016. № 3. С. 7–12.
5. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения / Е.А. Вишнева и др. Вопросы современной педиатрии. 2012. Том 11. № 3. С. 65–70.
6. Гусева А.М., Пампура А.Н. Аллергия к арахису у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. № 5. С. 39–45.
7. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Е., Макаровой С.Г. М.: Педиатр, 2014. 48 с.
8. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Т.Е. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 608 с.
9. Кудрявцева А.В., Мингалиев Р.А., Богуславская Ю.А. Провокационные тесты при пищевой аллергии. Consilium Medicum. Педиатрия (Приложение). 2017. № 1. С. 82–84.
10. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / С.Г. Макарова и др. Вопросы современной педиатрии. 2017. Том 16, № 3. С. 202–212.

11-47: список літератури – у редакції

ДИЕТОДИАГНОСТИКА И ДИЕТОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Е.Н. Охотникова, Н.Ю. Яковлева

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме

В статье представлены основные принципы диетодиагностики и диетотерапии у детей с пищевой аллергией. Освещены основные принципы диетодиагностики, представлены различные варианты диагностических тестов. Даны современные рекомендации по выбору оптимальных гипоаллергенных смесей и пищевых продуктов, применимых в различных случаях пищевой аллергии у больных различного возраста.

Ключевые слова: диетодиагностика, диетотерапия, пищевая аллергия, гипоаллергенные смеси, дети.

DIETARY DIAGNOSTICS AND DIETARY THERAPY OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN

E.N. Okhotnikova, N.Y. Yakovleva

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

In the article basic principles of dietary diagnostics and dietary therapy in children with a food allergy are represented. The main principles of dietary diagnostics and various diagnostic tests are highlighted. The modern recommendations are given on the choice of optimal hypoallergenic formulas and foodstuffs.

Key words: dietary diagnostics, dietary therapy, food allergy, hypoallergenic formulas, children.

Уважаемые коллеги!

15 ноября 2018 г. в Киеве пройдет Workshop – тренинг для врачей-аллергологов с международным участием «Современные возможности мультикомпонентной диагностики аллергии ALEX»

Впервые в Украине выступит основоположник мультикомпонентной диагностики аллергии **Christian Harwanegg, PhD**, CEO MacroArray Diagnostics GmbH, генеральный директор MacroArray Diagnostics GmbH.

На тренинге будут рассмотрены актуальные вопросы мультикомпонентной диагностики аллергии ALEX в практике врачей-аллергологов. Вы сможете расширить горизонт привычного видения диагностики аллергии и сделать шаг к новым знаниям. Вопросы диагностики и лечения аллергии актуальны и важны для Украины, так как за последние десятилетия аллергия приняла масштабы эпидемии. Главной задачей врача-аллерголога является подбор для каждого пациента наиболее информативного и экономически выгодного метода диагностики аллергии.

Многокомпонентный тест ALEX – это новое поколение тестов в диагностике аллергических заболеваний, который поможет в постановке точного диагноза, подборе эффективного лечения, разработке точных рекомендаций по питанию и образу жизни, а также повышению качества жизни каждого пациента с аллергией. Благодаря панели из 282 экстрактов аллергенов и аллергенных молекул, включая уровень общего IgE, тест ALEX охватывает более чем 99% всех стандартных диагностических тестов.

Начало регистрации участников: 15 ноября в 15:30.

Программа тренинга:

16:00 – 16:30 – Christian Harwanegg: «ALEX – лучший метод диагностики аллергии первого типа».

16:30 – 17:00 – Юрьев С.Д.: «Обзор эпидемиологии сенситизации пациентов в Украине по результатам применения аллерготеста ALEX».

17:00 – 18:00 – Разбор клинических случаев.

Место проведения: г. Киев, ул. Крещатик, 14, гостиница «Крещатик», зал «Владимирский».

Информационный партнер – журнал «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология»

АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

99%

ВСІХ ВІДОМИХ АЛЕРГЕНІВ

ОТРУТА КОМАХ

ПИЛОК ТРАВ

АЛЕРГІЯ НА ТВАРИН

ЦВІЛЬ

ФРУКТИ

яйця

ПИЛОК БУР'ЯНІВ

СПЕЦІЇ

МОЛОКО

МОРЕПРОДУКТИ

ПИЛОК ДЕРЕВ

ЛАТЕКС

М'ЯСО

КЛІЩІ

НАСІННЯ

ОВОЧІ



ALEX

ALLERGY EXPLORER