



Оральні провокаційні проби в педіатрії: показання, ризику та власний досвід

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(7):797-802. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116185

Резюме. У статті наведені дані літератури та власний досвід застосування оральних провокаційних проб, які є золотим стандартом діагностики харчової алергії і дають можливість не лише підтвердити її, але й визначити толерантність до продукту, провести моніторинг ефективності харчової десенсибілізації. Представлені показання та ризики проведення оральних провокаційних проб. Відзначені труднощі в трактуванні результатів. Зокрема, подано інформацію про те, що найскладніше — оцінювати легко-виражені, суб'єктивні або атипові симптоми харчової алергії, оскільки вони можуть не лише свідчити про початок розвитку серйозних реакцій, але й бути результатом впливу емоційних чинників. Описано індивідуальний підхід до вибору дози харчового алергену та інтервалу між його подачею при проведенні оральних провокаційних проб. Власний досвід підтверджує, що симптоми під час оральних провокаційних проб переважно з'являються після введення більших доз алергену. І, відповідно, на більших дозах зазвичай виникають тяжчі симптоми харчової алергії. Короткий часовий інтервал між введеннями алергену (менше 30 хвилин) може ускладнити інтерпретацію результатів і скомпрометувати проби. У статті наведено клінічний випадок проведення оральної провокаційної проби у 7-місячної дитини, що підтвердив наявність алергії до білків коров'ячого молока. Цей випадок дозволяє прослідкувати особливості діагностичного пошуку та способу проведення проби у дитини раннього віку з використанням дитячих сумішей (стандартної адаптованої молочної та суміші з повним гідролізом білків).

Ключові слова: діти; оральні провокаційні проби; алергія; толерантність; суміш із повним гідролізом білків

Золотим стандартом для діагностики харчової алергії є оральна провокаційна проба (ОПП) [2, 5], що являє собою комплекс діагностичних тестів, метою яких є досягнення безпечного розширення дієти або обґрунтування уникнення певного алергену. Основна цінність ОПП полягає в тому, що дослідження дає можливість отримати у кожному конкретному випадку відповідь на питання, толерантність чи алергія [3, 6].

У табл. 1 наведені основні показання до призначення ОПП [4]. ОПП проводять в умовах медичного закладу, обладнаного палатою інтенсивної терапії, після підписання пацієнтом інформованої згоди.

Протягом останніх років описані різні способи провокаційних проб. Діагностична цінність відкритої провокаційної проби є обмеженою, оскільки можливий психологічний вплив пацієнта та лікаря на перебіг провокації. Зокрема, негативний результат відкритої провокаційної проби виключає гіперчутливість і тому має високу діагностичну вартість. Натомість позитивний результат може викликати сумніви і є показанням до проведення подвійного (або одинарного) плацебо-контрольованого дослідження.

Одинарна сліпа плацебо-контрольована проба проводиться таким чином, щоб пацієнт не знав досліджуваного продукту. Умови подвійної сліпої

плацебо-контрольованої проби (класична провокаційна проба) є такими, щоб ні пацієнт, ні особа, яка проводить дослідження, не знали досліджуваного продукту. Її варто робити тоді, коли результат проби потрібен для формування рекомендацій в елімінаційній дієті. Це стосується дітей з харчовою алергією, atopічним дерматитом, хронічною кропив'янкою, бронхіальною астмою тощо.

Провокаційна ротова проба зазвичай є ідентифікацією орального алергічного синдрому. Часто результат буде вказувати на перехресну алергічну реакцію в осіб з IgE-залежною алергією на пилок трав і дерев. Продукт подають у ротову порожнину, ретельне прожовування та затримання на кілька хвилин або утримання під язиком [6, 8].

Важливим етапом проведення ОПП є приготування досліджуваних продуктів. Перед проведенням проби необхідно подбати про приготування продукту. Існують різні можливості подання досліджуваних продуктів. Необхідно замаскувати органолептичні властивості продукту. В цьому контексті вигідним середовищем є суміші з високим ступенем гідролізу казеїну. Гіркуватий присмак і специфічний смак суміші не дозволить продукту проявити ноти смаку й запаху. Можливий ще один спосіб подання провокаційного продукту із застосуванням желатинових капсул. Але у цьому випадку існує обмеження — не можна оцінити реакцію зі сторони ротової порожнини і дихальних шляхів, обмежена кількість продукту та неможливість застосування у дітей раннього віку [6].

Плануючи проведення ОПП, слід обов'язково знати медикаментозне навантаження пацієнта і рекомендації щодо потреби відміни медикаментів з метою виключення їх можливого впливу на інтерпретацію ОПП. У табл. 2 поданий перелік медикаментів, які можуть впливати на результат ОПП [4].

Сценарій ОПП розписується наперед. Однак ніколи не можна передбачити, як він буде розви-

ватися. Найважчим є трактування результатів, коли симптоми легко виражені, суб'єктивні або атипові. Зокрема, легко виражені симптоми можуть бути спровоковані емоційними чинниками або бути стартом тяжких реакцій. Саме тому ОПП може проводити досвідчена команда медичного персоналу. У випадку появи легких симптомів необхідно переключити увагу пацієнта (включити планшет, читати книгу, бавитися іграшками). Зацікавлено спілкуватися з пацієнтом, розпитати про дозвілля в садочку, навчання в школі, хобі, гуртки, музику. Водночас лікар не повинен втрачати пильності в оцінці стану дитини, поведінки, появи симптомів. Кількість доз та інтервал між дозами визначаються індивідуально [5]. Дозу збільшують логарифмічно: 1, 3, 10, 30, 100, до досягнення бажаної кількості продукту. Шанс збільшити дозу залежить від наявності суб'єктивних і об'єктивних змін у досліджуваного. Досвід показує, що симптоми під час ОПП переважно з'являються на більших дозах. І власне такі дози частіше провокують тяжчі симптоми харчової алергії [3].

Слід пам'ятати, що часовий інтервал може коливатися від 10 до 60 хв, у середньому 15–30 хв. Короткий час може ускладнити інтерпретацію результатів і скомпрометувати розвиток реакції [6].

При оцінці результатів необхідно чітко розмежувати симптоми, що виникають в дитини (шкірні, шлунково-кишкові, респіраторні, системні).

Приклад оцінки реакції негайного типу на фоні проведення ОПП поданий у табл. 3 [4].

ОПП вважається позитивною, коли у дитини реєструються: позитивний один і більше великих критеріїв або два і більше малих критеріїв. При повному завершенні тесту такі симптоми мають виникнути не пізніше ніж через 2 год з моменту прийому останньої дози.

Після завершення ОПП пацієнту видається висновок-сертифікат про те, чи пройдений тест і який його результат (позитивний, негативний, невизначений).

Таблиця 1. Показання до призначення ОПП

Мета призначення	Показання
Підтвердження толерантності	Підтвердити у дитини наявність толерантності до певного продукту харчування. Оцінити переносимість різних форм продуктів (сире і варене яйце). Алергічні тести показують толерантність, а пацієнт чи його батьки бояться апробувати новий продукт удома. Ризик перехресної реактивності (низька сенсibiliзація до пшениці та критично висока до лугових трав). Дуже строга дієта, при якій через симптоми захворювання багато продуктів не вводяться в раціон внаслідок складності прогнозування причинного алергену. Визначити поріг толерантності до алергену. Всі множинні обмеження в дієті є суто суб'єктивні
Підтвердження алергії	Підозра на певний алерген, а результати тестування негативні (нашкірне тестування, рівень специфічних IgE в крові). Існує підозра на конкретний алерген, але виникають неоднозначні та суперечливі симптоми після його споживання
Моніторинг терапії харчової алергії	Оцінити ефективність алерген-специфічної імунотерапії

Тест може бути не пройдений з різних причин: емоційний стан дитини, відмова від споживання тестованого продукту або неможливість спожити запропонований об'єм їжі. Тому, плануючи обстеження, необхідно підрахувати наперед необхідний об'єм споживання певного виду їжі та обговорити це з матір'ю дитини.

Відстрочені реакції при проведенні ОПП можуть виникати через 4 год після споживання їжі. Якщо є підозра на можливість розвитку таких реакцій, пацієнт повинен перебувати під спостереженням у клініці понад 4 год після прийняття останньої дози. При розвитку тяжких симптомів дитина залишається в стаціонарі до наступного дня. Якщо проба завершується без симптомів, то пацієнт спостерігається ще 2

год. Через 24 год після ОПП необхідно здійснити телефонний контакт для отримання інформації щодо розвитку відстрочених симптомів. У разі наявності у дитини чинників ризику відстроченої реакції телефонний контакт повинен здійснюватися через 24 і 48 год [3, 7].

Проводячи ОПП, треба знати фактори, що впливають на результат проб (табл. 4) [4].

Клінічний випадок

Дитина К., 7 міс. Від народження і до 5-місячного віку вигодовувалася грудним молоком. У 5 місяців батьки почали догодувати дитину адаптованою молочною сумішшю. Мати зауважила, що

Таблиця 2. Перелік медикаментів і рекомендації щодо виключення їх можливого впливу на інтерпретацію ОПП

Медикамент	Остання доза перед ОПП	Медикамент	Остання доза перед ОПП
Оральні антигістамінні	Від 3 до 10 днів	Інгаляційний недокроміл натрію	28 год
Цетиризин	5–7 днів	Недокроміл натрію (краплі очні)	12 год
Дифенгідрамін	3 дні	Теофілін короткої дії	24 год
Фексофенадин	3 дні	Теофілін тривалої дії	48 год
Гідроксизин	7–10 днів	Іпратропіум бромід	4–12 год
Лоратадин	7 днів	Оральні/інтраназальні альфа-адренергічні препарати	12 год
Назальні антигістамінні	12 год	Оральні β_2 -агоністи	12 год
Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів	12 год	Оральні β_2 -агоністи тривалої дії	24 год
Антидепресанти	Від 3 днів до 3 тижн. (залежно від впливу медикаменту і дози)	Ліки, які можна продовжувати: — антигістамінні очні краплі; — інгаляційні/інтраназальні кортикостероїди; — топічні стероїди; — топічні імуносупресивні препарати (пімекролімус, такролімус)	
Системні стероїди	Від 3 днів до 2 тижн.		
Антилейкотрієни	24 год		
β_2 -агоністи короткої дії	8 год		
β_2 -агоністи тривалої дії	24 год		

Примітка: аспірин та інші нестероїдні протизапальні препарати й інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту заборонені до використання, оскільки можуть спровокувати алергічну реакцію і вплинути на результат тесту.

Таблиця 3. Приклад оцінки реакції негайного типу на фоні проведення ОПП

Великі критерії	Малі критерії
<ul style="list-style-type: none"> — Зливні еритематозні висипання, що супроводжуються свербінням. — Респіраторні симптоми (хоча б один із зазначених): <ul style="list-style-type: none"> – візинг – утруднене спілкування – стридор – диспное – афонія — ≥ 3 уртикарних елементів по тілу — ≥ 1 ділянки ангіодеми. — Гіпотензія, що не пов'язана з вазовагальним епізодом. — Розвиток сильного абдомінального болю тривалістю ≥ 3 хв 	<ul style="list-style-type: none"> — Блювання — Діарея — Персистуюче тертя носа чи очей тривалістю ≥ 3 хв — Персистуючі слизові виділення з носа тривалістю ≥ 3 хв — Персистуючий свербіж, що триває ≥ 3 хв

дівчинка стала неспокійною. Зі збільшенням об'єму суміші через 40 хв — 1 год після годування виникали болі в животі (сильний плач, дитина приводила ноги до тулуба), а через 1,5–2 год — потяги до блювання, поодинокі висипання по тілу. З цього приводу звернулися за консультацією до сімейного лікаря. Із діагнозом «Харчова алергія: алергія на білок коров'ячого молока?» пацієнта направлено до алерголога, проведено заміну адаптованого молочного харчування на суміш із частковим гідролізом білка.

З анамнезу відомо, що мати дитини під час вагітності та годування дитини груддю не мала обмежень у дієті. Сімейний алергологічний анамнез обтяжений — у батька поліноз.

Під час об'єктивного огляду — шкіра блідо-рожева, висипань немає. Видимі слизові рожеві, чисті. В легенях пуерильне дихання. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах, не болить (дитина спокійна під час проведення процедури).

Дані додаткових методів обстеження: загальний IgE — 56 kU/L (норма 0–30).

Специфічні IgE до коров'ячого молока — 0,72 kU/L (сенсibilізація), до яйця, пшениці, сої — негативні.

Нашкірне алерготестування прик-методом: гістамін 4 × 4 мм, контроль 2 × 2 мм, казеїн коров'ячого

молока 5 × 6 мм, білок курячого яйця 2 × 2 мм, жовток курячого яйця 2 × 2 мм, пшениця 2 × 3 мм.

У табл. 5 наведений протокол ОПП для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока.

Для приготування 100 мл Placebo береться 3 мірні ложки порошку суміші з повним гідролізом білка (1 мірна ложка = 5 г порошку) + 90 мл перекип'яченої води. Для приготування 100 мл Verum: 2 мірні ложки порошку суміші з повним гідролізом білка + 1 мірна ложка адаптованої молочної суміші + 90 мл перекип'яченої води.

У табл. 6 наводиться протокол проведеної провокаційної проби.

Пацієнтці під час періоду проведення проб не здійснювали корекцію харчування, а продовжили прийом суміші з частковим гідролізом, призначеної сімейним лікарем. При цьому періодично виникали болі в животі, з'являлися висипання по тілу у вигляді поодиноких папул. З огляду на наявні симптоми у дитини доцільно було лікарю первинної ланки призначити відразу суміш із повним гідролізом білка (призначається для дітей із клінічними проявами алергії), а не з частковим.

Батьки вдома заповнювали карту спостереження з переліком основних симптомів, які можуть розвинути у дитини: болі в животі, нудота, блювання, рідкі випорожнення, нежить, свист у грудях, кашель, свербіж шкіри, висипання на шкірі, блідість шкіри, неспо-

Таблиця 4. Фактори, що впливають на результат проб

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

Таблиця 5. Протокол проведення ОПП для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока

Оцінка симптомів	Рекомендовано досягнення максимального контролю стану перед проведенням проби	
Під час обстеження	День 1	Активна фаза: поступове нарощування дози Placebo (суміш із повним гідролізом білка)
	День 2	Активна фаза: кумулятивна фаза Placebo (суміш із повним гідролізом білка)
	День 3	Спостереження
	День 4	Спостереження
	День 5	Активна фаза: поступове нарощування загальної денної дози Verum (суміш із повним гідролізом білка + адаптована молочна суміш)
	День 6	Активна фаза: кумулятивна доставка загальної денної дози Verum (суміш із повним гідролізом білка + адаптована молочна суміш)
	День 7	Спостереження
	День 8	Спостереження
Після обстеження	Оцінка гострих і відтермінованих симптомів	

Примітки: placebo — індіферентна суміш із повним гідролізом білка; verum — стандартна адаптована молочна суміш (у перекладі з латини — правда, істина).

кій, дратівливість [1, 8]. Проведений аналіз дозволив виявити, що при застосуванні суміші з повним гідролізом білка стан дитини був близький до задовільного і суттєво погіршився після прийому адаптованої молочної суміші (неспокій, блювання, висипання).

Таким чином, у пацієнта підтверджено алергію до білка коров'ячого молока, надано відповідні рекомендації:

1. Заміна адаптованої суміші з частковим гідролізом білка на повний.

2. У дієті елімінація молока і його похідних до 12 міс. із подальшою можливою корекцією після візиту до лікаря.

3. Антигістамінні препарати II покоління коротким курсом.

Упродовж трьох днів після повного переходу на суміш із повним гідролізом білка стан дитини повністю стабілізувався.

Висновки

1. ОПП є золотим стандартом для діагностики харчової алергії.

2. Показаннями до проведення ОПП є потреба підтвердження алергії чи толерантності продукту та моніторинг ефективності харчової десенсибілізації.

Таблиця 6. Протокол відкритої провокаційної проби

День проби	Кількість суміші, мл	Часовий інтервал, хв
1-й	0,5 — на слизову оболонку ротової порожнини	—
	2,5	30
	5	30
	10	30
	20	30
	40	30
Сумарний об'єм Placebo за 1 день проби — 78 + суміш із частковим гідролізом — 760		
2-й	40	—
	80	30
	100	60
	100	120
	180	120
	200	180
Сумарний об'єм Placebo за 2 день проби — 700 + суміш із частковим гідролізом — 150 Сумарний об'єм Placebo за два дні — 778		
3-й	Спостереження. Відповідна до віку добова доза суміші з частковим гідролізом — 820	
4-й	Спостереження. Відповідна до віку добова доза суміші з частковим гідролізом — 840	
5-й	0,5 — на слизову оболонку ротової порожнини	30
	2,5	30
	5	30
	10	30
	20 (періодично неспокій)	30
	20 (неспокій)	30
Сумарний об'єм Verum за 1 день проби — 58 + суміш із частковим гідролізом — 770		
6-й	10	30
	20	30
	40 (неспокій, плач)	30
	60 (блювання через 40 хв після спожитої дози, висипання через 2 год)	30
Сумарний об'єм Verum за 2 день проби — 130 + суміш із частковим гідролізом — 700 Сумарний об'єм Verum за два дні — 188		
7-й	Спостереження. Відповідна до віку добова доза суміші з частковим гідролізом — 870	
8-й	Спостереження. Відповідна до віку добова доза суміші з частковим гідролізом — 840	

3. Ризиком для проведення проби є невідповідна підготовка пацієнта або вплив додаткових факторів (фізичні вправи, медикаменти, алкоголь, стрес, гормональний цикл, інфекція).

4. ОПП можуть мати відстрочені реакції, тому контакт із пацієнтом має тривати щонайменше 48 год після проведення тесту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Ishkova NS, Kaznacheeva LF, Kaznacheev KS, Dubrovina LN, Gerashchenko NV. The experience of using amino-based mixtures in children with food allergy. *Pediatrics. Zhurnal imeni Speranskogo GN.* 2013;92(4):92-6. (in Russian).
 2. Nedelska SM, Pakholchuk OP, Bessikalo TG. Rational feeding as prophylaxis and treatment of the food allergy in children. *Sovremennaya pediatriya.* 2012;6(46):113-5. (in Ukrainian).

3. Shadrin OG, Njan'kovs'kyj SL, Umanec' TR, et al. Recommendations for the management of children with food allergy to cow's milk protein. *Dytjachyj likar.* 2012;7(20):27-40. (in Ukrainian).

4. James JM, Burks W, Eigenmann PA. Food allergy. *Phyladelphia: Elsevier Saunders,* 2012. 368 p. doi: 10.1016/B978-1-4377-1992-5.00021-1.

5. Dhimi S, Nurmatov U, Pajno GB, et al. Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2016 Jul 5;6:24. doi: 10.1186/s13601-016-0113-z.

6. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014 May;69(5):590-601. doi: 10.1111/all.12398. Epub 2014 Apr 3.

7. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014 Jan 14;111(1):12-22. doi: 10.1017/S0007114513002353.

8. Salvilla SA, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2014 Jul;69(7):834-44. doi: 10.1111/all.12427.

Отримано 15.11.2017 ■

Беш Л.В.^{1,2}, Мацюра О.І.^{1,2}, Бобик В.П.²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

²Коммунальная городская детская клиническая больница, г. Львов, Украина

Оральные провокационные пробы в педиатрии: показания, риски и собственный опыт

Резюме. В статье представлены данные литературы и собственный опыт применения оральных провокационных проб, которые являются золотым стандартом диагностики пищевой аллергии и дают возможность не только подтвердить ее, но и определить толерантность к продукту, провести мониторинг эффективности пищевой десенсибилизации. Представлены показания и риски проведения оральных провокационных проб. Отмечены трудности в трактовке результатов. В частности, подана информация о том, что самое сложное — оценивать легковыраженные субъективные или атипичные симптомы пищевой аллергии, поскольку они могут не только свидетельствовать о начале развития серьезных реакций, но и быть результатом влияния эмоциональных факторов. Описан индивидуальный подход к выбору дозы пищевого аллергена и интервала между его подачей при проведении оральных провокационных проб. Собственный опыт подтверж-

дает, что симптомы во время оральных провокационных проб преимущественно появляются после введения больших доз аллергена. И, соответственно, на больших дозах обычно возникают тяжелые симптомы пищевой аллергии. Короткий временной интервал между приемами аллергена (менее 30 минут) может осложнить интерпретацию результатов и скомпрометировать пробы. В статье представлен клинический случай проведения оральной провокационной пробы у 7-месячного ребенка, который подтвердил наличие аллергии к белкам коровьего молока. Данный случай позволяет проследить особенности диагностического поиска и способа проведения пробы у ребенка раннего возраста с использованием детских смесей (стандартной адаптированной молочной и смеси с полным гидролизом белков).

Ключевые слова: дети; оральные провокационные пробы; аллергия; толерантность; смесь с полным гидролизом белков

L. V. Besh^{1,2}, O. I. Matsiura^{1,2}, V. P. Bobyk²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Children's Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Oral provocation tests in pediatrics: indications, risks and therapeutic experience

Abstract. The article presents literature data and therapeutic experience on the use of oral provocation tests. They are considered to be the golden standard for the diagnosis of food allergy and provide an opportunity not only to confirm the presence of the condition, but also to determine the level of tolerance to the product and to monitor the effectiveness of food desensitization. The risks and indications for oral provocation tests are presented. Difficulties in the results interpretation have also been evaluated. In particular, information about the fact that the mild, subjective, or atypical symptoms of food allergy are most complicated in the evaluation, as they can not only indicate the beginning of the development of serious reactions, but also be the result of the influence of emotional factors. The individual approach to choosing the dose of the food allergen and the interval between its administration during oral provoca-

tion tests was described. Our therapeutic experience confirms that symptoms during oral provocation tests predominantly occur after the administration of the allergen in higher doses. And, accordingly, at higher doses, as a rule, there were more severe symptoms of food allergy. A short time interval between the administration of an allergen (less than 30 minutes) can complicate the interpretation of the results and compromise the test. The article presents a clinical case of the oral provocation test in a 7-month-old child, which confirmed the presence of allergy to cow's milk proteins. This case allows us to trace the peculiarities of the diagnostic investigation and the method of conducting the test at an early age using infant formulas (standard adapted milk and formula with complete protein hydrolysis).

Keywords: children; oral provocation tests; allergy; tolerance; complete protein hydrolysis formula