https://doi.org/10.15388/vu.thesis.527
https://orcid.org/0000-0001-6024-5032

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Ieva Adomaitė

Vaikų alergija maistui: įsijautrinimo, diagnostikos, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumai

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2023

Disertacija rengta 2017 – 2023 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Odilija Rudzevičienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).
Mokslinė konsultantė – dr. Berber Vlieg-Boerstra (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:
Pirmininkė – prof. dr. Augustina Jankauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).
Nariai:
prof. dr. Marina Atanasković - Marković (Belgrado universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),
prof. habil. dr. Rūta Dubakienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),
doc. dr. Jolanta Kudzytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),
doc. dr. Sonata Šaulytė - Trakymienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2023 m. rugsėjo mėn. 22 d. 14 val. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų Didžiojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 7, VAA 101, Vilnius, Lietuva, tel. +37052501888; el. paštas: vaikuligonine@santa.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu:
https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

https://doi.org/10.15388/vu.thesis.527
https://orcid.org/0000-0001-6024-5032

VILNIUS UNIVERSITY

Ieva Adomaitė

Food Allergy in Children: Peculiarities of Sensitisation, Diagnosis, Nutrition, and Quality of Life

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and health sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2023

The dissertation was prepared between 2017 and 2023 at Vilnius University Faculty of Medicine.

Academic supervisor – Prof. Dr. Odilija Rudzevičienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).
Academic consultant – Dr. Berber Vlieg-Boerstra (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Augustina Jankauskienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M001).
Members:
Prof. Dr. Marina Atanasković - Marković (University of Belgrade, Medicine and Health Sciences, Medicine – M001),
Prof. Habil. Dr. Rūta Dubakienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M001),
Assoc. Prof. Dr. Jolanta Kudzytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),
Assoc. Prof. Dr. Sonata Šaulytė - Trakymienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 2 p.m. on 22nd September 2023 in Auditorium magnum of Vilnius University Hospital Santaros clinics.
Address: Santariškių g. 7, VAA 101, Vilnius, Lithuania
Tel. +37052501888; e-mail: vaikuligonine@santa.lt

The text of this dissertation can be accessed at the library of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University:
www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

SANTRUMPOS

ASPKPOM, abipusiškai slaptas placebu kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys
AUC, plotas po kreive (angl. *area under the curve*)
BAT, bazofilų aktyvacijos testas
CI, pasikliautinis intervalas (angl. *confidence interval*)
FAIM, alergijos maistui nepriklausomas matmuo (angl. *Food Allergy Independent Measure*)
FASE-P, alergijos maistui saviveiksmingumo skalė tėvams (angl. *Food Allergy Self-Efficacy Scale for Parents*)
FAQLQ-PF, alergijos maistui gyvenimo kokybės klausimyno tėvų forma (angl. *Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form*)
IgE, imunoglobulinas E
IR, interkvartilinis intervalas (angl. *interquartile range*)
KMI, kūno masės indeksas
LR+ ir LR -, teigiami ir neigiami tikėtinumo santykiai (angl. *positive and negative likelihood ratio)*
MP, makulopapulinis bėrimas
ODDM, odos dūrio dūrio mėginys
ODM, odos dūrio mėginys
OR, galimybių santykis (angl. *odds ratio*)
POM, provokacinis oralinis mėginys
PR-10, su patogeneze susiję 10 klasės baltymai (angl. *pathogenesis-related class 10*)
PSO, Pasaulio sveikatos organizacija
ROC, priimančiojo ypatybių kreivė (angl. *receiver operating characteristic*)
RPN, rekomenduojama paros norma
SD, standartinis nuokrypis (angl. *standard deviation*)
sIgE, specifiniai imunoglobulinai E
VULSK, Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos
*β*LG, *β*-laktoglobulinas
φ, phi koeficientas
φc, Kramerio V koeficientas (angl. *Cramer V coefficient*)
x^2, chi kvadrato testas
$\bar{x}$, vidurkis
$\tilde{x}$, mediana

APIBRĖŽIMAI

Maisto alergenas – specifinis maisto komponentas arba sudedamoji dalis, kurią atpažįsta alergenui specifinės imuninės ląstelės ir sukelia specifines imunines reakcijas, dėl kurių atsiranda alerginės reakcijos simptomai (1).

Įsijautrinimas (sensibilizacija) – alergenams specifinių imunoglobulinų E nustatymas (1).

Alergija maistui – atkartojamas specifinio imuninio atsako sukeltas neigiamas poveikis sveikatai, atsirandantis dėl sąlyčio su maistu (1).

Augimo sulėtėjimas (angl. *stunting*) – per mažas ūgis (≤ 2 Z vertės) pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) augimo kreives (2).

Išsekimas (angl. *wasting*) – per mažas svoris pagal ūgį (≤ 2 Z vertės) pagal PSO augimo kreives (2).

TURINYS

ĮVADAS 9

1.1. Darbo tikslas 11
1.2. Darbo uždaviniai 11
1.3. Ginamieji teiginiai 11
1.4. Darbo naujumas ir praktinė reikšmė 12

2. LITERATŪROS APŽVALGA 13

2.1. Alergijos maistui diagnostika 13
2.1.1. Anamnezė ir klinikinė alergijos maistui išraiška 13
2.1.2. Diagnostinė eliminacinė dieta 14
2.1.3. Odos alerginiai mėginiai 15
2.1.4. Alergenams ir jų molekuliniams komponentams specifiniai IgE 17
2.1.5. Molekulinių alergenų komponentų reikšmė alergijos maistui diagnostikoje 18
2.1.6. Nauji metodai alergijos maistui diagnostikoje 20
2.1.7. Provokaciniai oraliniai mėginiai 21
2.2. Alergiškų maistui vaikų mityba 25
2.2.1. Alergeno eliminacijos ypatumai 25
2.2.2. Eliminacinės dietos įtaka alergiškų maistui vaikų mitybai ir augimui 28
2.3. Alergiškų maistui vaikų gyvenimo kokybė 30

3. METODAI 34

3.1. Tyrimo metodika ir tiriamieji 34
3.2. Tiriamųjų imties apskaičiavimas 38
3.3. Statistinė analizė 39

4. REZULTATAI 41

4.1. I etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumai 41
4.2. II etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė 56
4.3. III etapas – vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profiliai 77

5. REZULTATŲ APTARIMAS 87

5.1.I etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumai 87
5.2. II etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė .. 91
5.3. III etapas – vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profiliai 97
IŠVADOS 102
REKOMENDACIJOS 103
DARBO TĘSTINUMAS 103
LITERATŪROS SĄRAŠAS 103
PRIEDAI 121
SANTRAUKA 128
PADĖKA 185
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS 186

ĮVADAS

Alergija maistui yra dažna vaikų sveikatos problema, su kuria tam tikrose populiacijose susiduria daugiau nei kas dešimtas vaikas (3). Pastaruoju metu stebimas ne tik alergijos maistui (4, 5), bet ir gyvybiškai grėsmingų anafilaksinių reakcijų maistui atvejų augimas (6). Dažniausios vaikų anafilaksijos priežastys yra pienas, kiaušiniai ir riešutai (7).

Alergija maistui gali neigiamai paveikti alergiškų asmenų gyvenimo kokybę (6). Provokacinių oralinių mėginių (POM) atlikimas (8), gerai termiškai apdorotų alergeno formų įtraukimas į mitybą (6), oralinė maisto imunoterapija (9) ir pacientų mokymo programos (10) gali pagerinti alergiškų asmenų gyvenimo kokybę. Svarbu nustatyti, kokie veiksniai lemia blogesnę alergiškų maistui vaikų gyvenimo kokybę, kad galima būtų spręsti, kuriems vaikams tikslinga taikyti šias priemones.

Maistui alergiški vaikai susiduria su mitybos problemomis (11). Pacientai, besilaikantys ilgalaikių eliminacinių dietų, turi būti stebimi, nes šios dietos gali pabloginti jų gyvenimo kokybę ir sukelti mitybos nepakankamumą (12). Alergiškų vaikų mitybos stebėsena yra sudėtinga, dėl mažo mitybos analizės tyrimų ir mitybinių žymenų patikimumo (11). Pastaruoju metu pripažįstama, kad mitybos įvairovė, o ne pavieniai mitybiniai žymenys yra kokybiškos mitybos rodiklis (13). Svarbu nustatyti, kokie veiksniai lemia didesnę vaikų mitybos įvairovę, kad būtų galima pagerinti alergiškų vaikų mitybos kokybę. Vaikų mitybos tyrimų metu nustatyta, kad tėvų užtikrintumas daro teigiamą įtaką vaikų mitybai (14-16), tačiau šis ryšys maistui alergiškų vaikų populiacijoje dar nebuvo analizuotas.

Tiksli alergijos maistui diagnostika yra labai svarbi (17). Klaidingai paneigus alergijos maistui diagnozę pacientai gali patirti alerginių reakcijų (18), o nepagrįstai diagnozuota alergija gali sukelti perteklinių socialinių ir mitybos apribojimų (19). Ypatingas dėmesys skiriamas alergijos pienui ir kiaušiniams diagnostikai, nes jie yra svarbūs maisto medžiagų šaltiniai vaikams (20). Alergija pienui ir kiaušiniams yra dažniausia ikimokyklinio amžiaus vaikų anafilaksijos priežastis (7) ir tuo pačiu dažniausiai išaugama alergijos maistui forma (21). Todėl tiksliai nustatyta alergijos šiems produktams diagnozė yra ypač svarbi.

Išsami alergologinė anamnezė yra svarbiausia alergijos maistui diagnostikos dalis (5). Įtariant nuo imunoglobulino E (IgE) priklausančias reakcijas maistui įprastai atliekami įsijautrinimo (sensibilizacijos) tyrimai – odos dūrio mėginiai (ODM) ir alergenui specifiniai serumo imunoglobulinai E (sIgE) (12). Daugelis alerginių tyrimų, naudojamų kasdienėje alergijos

maistui diagnostikoje, yra jautrūs, bet mažai specifiški (22, 23). Šių tyrimų rezultatai gali būti netikslūs dėl nepakankamos kliniškai reikšmingų alergenų molekulių koncentracijos ar apdorojimui jautrių molekulių denatūravimo (24).

Pasitelkus molekulinių alergenų komponentų diagnostiką nustatomi sIgE prieš išgrynintus ar rekombinantiniu būdu pagamintus molekulinius alergenų komponentus (25). Todėl ji leidžia nustatyti įsijautrinimą nestabilioms, mažai reprezentuojamoms, kliniškai reikšmingą įsijautrinimą arba kryžmines reakcijas lemiančioms molekulėms (24). Komercinės daugybinių alergenų paletės sudaro galimybę vienu metu nustatyti nuo IgE priklausantį įsijautrinimą daugybei alergenų molekulinių komponentų (25). Nors šios paletės gali būti naudingos pacientams su įvairialypiais simptomais, kai kuriems pacientams gali būti nustatytas kliniškai nereikšmingas įsijautrinimas (24).

Remiantis tik įsijautrinimo tyrimais sunku atskirti alergiją nuo kliniškai nereikšmingo įsijautrinimo, todėl diagnozei patikslinti turi būti atliekami POM (12). Auksinis alergijos maistui diagnostikos standartas – abipusiškai slaptas placebu kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys (ASPKPOM) (8) reikalauja daug finansinių ir žmogiškųjų resursų (26). Atviras POM yra paprastesnis ir ekonomiškesnis tyrimas (27, 28), kuris taip pat yra tikslus, kai yra atliekamas atrinktiems pacientams (26, 29). Nepaisant to, kad POM yra laikomas saugia procedūra, jo metu gali įvykti sunkios alerginės reakcijos (30, 31), todėl reikalingi patogesni ir saugesni būdai diagnozuoti alergiją maistui.

Odos dūrio mėginiai ir sIgE gali būti naudojami POM rezultatui prognozuoti, kai žinomos jų prognostinės vertės (32, 33). Skirtinguose centruose apskaičiuotos prognostinės šių tyrimų vertės reikšmingai skiriasi dėl populiacijos ir metodologinių tyrimų ypatumų, todėl vieno centro duomenys negali būti pritaikomi kitiems (23). Siekiant nustatyti šias vertes svarbu žinoti populiacijai būdingus įsijautrinimo maisto alergenams profilius ir nustatyti naudojamų tyrimų diagnostinę vertę lyginant jų rezultatus su POM išvadomis.

Šioje disertacijoje buvo siekiama išsiaiškinti, kokie veiksniai lemia vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumus, įvertinti jiems dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinę vertę lyginant su provokaciniais oraliniais mėginiais ir nustatyti vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profilius.

1.1. Darbo tikslas

Nustatyti vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, diagnostikos, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumus, įvertinti vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profilius.

1.2. Darbo uždaviniai

1. Išnagrinėti vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ypatumus.

2. Įvertinti vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, gyvenimo kokybės ypatumus.

3. Nustatyti vaikams, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinę vertę lyginant su provokaciniais oraliniais mėginiais.

4. Išanalizuoti vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profilius.

1.3. Ginamieji teiginiai

1. Tėvų užtikrintumas yra susijęs su vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos įvairove, o eliminacinė dieta be pieno – su nepakankamu kalcio vartojimu.

2. Amžius, anamnezėje įvykusios anafilaksinės reakcijos, socialiniai ir mitybos apribojimai yra svarbūs vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, gyvenimo kokybės veiksniai.

3. Dauguma alerginių tyrimų, atliekamų vaikams, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, yra jautrūs, o šių tyrimų specifiškumas gali būti padidinamas apskaičiuojant prognostines vertes.

4. Vaikai iki septynerių metų amžiaus yra dažniausiai įsijautrinę kiaušiniams, o vyresni – PR-10 klasės riešutų baltymams.

1.4. Darbo naujumas ir praktinė reikšmė

Šios disertacijos metu pirmą kartą nustatyta, kad tėvų užtikrintumas yra susijęs su vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos įvairove. Ji pastaruoju metu yra pripažįstama kaip kokybiškos mitybos rodiklis (13), todėl šie rezultatai yra svarbūs būsimiems tyrimams, kuriais bus galima išsiaiškinti, ar mitybos įvairovė gali būti plečiama taikant tėvų užtikrintumą didinančias intervencijas.

Taip pat pirmą kartą vienoje tiriamojoje populiacijoje apskaičiuotos prognostinės ODM su natyviniu pienu, žaliu kiaušinio baltymu ir odos dūrio dūrio mėginių (ODDM) su virtu kiaušinio baltymu vertės skirtingo amžiaus vaikams (imtinai iki 24 mėnesių ir vyresniems) alergijos mažai termiškai apdorotam pienui ir kiaušiniams diagnostikoje. Skirtingo amžiaus vaikų prognostinės sensibilizacijos tyrimų vertės skiriasi (34), todėl amžiui specifinės vertės yra tikslesnės, nei apskaičiuotosios nekategorizuojant pagal amžių. Praktikoje šios prognostinės vertės gali padėti išvengi POM atlikimo arba leisti imtis papildomų atsargumo priemonių atliekant POM didelės rizikos grupės vaikams, be to, jos gali padėti pacientų tėvams arba globėjams priimti informuotą sprendimą dėl POM atlikimo.

Baltijos regione pirmą kartą buvo atlikta vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profilių analizė, kuri rėmėsi išplėstiniu sIgE alergenų ir jų molekulinių komponentų tyrimu ALEX² *Allergy Explorer*. Atliekant šią analizę buvo nustatytas unikalus tirtos populiacijos įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profilis ir stiprus ryšys tarp įsijautrinimo pienui arba kiaušiniams ir riešutų sėklų kaupimo baltymams, ypač leguminams.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Alergijos maistui diagnostika

Alergija maistui yra grupė ligų, turinčių skirtingus patogenetinius mechanizmus ir klinikines išraiškas (35, 36); jos diagnostika yra kompleksiška. Nepriekaištingo tyrimo, galinčio patvirtinti arba paneigti alergijos maistui diagnozę, nėra (37). Siekiant išvengti kliniškai nereikšmingos sensibilizacijos nustatymo, atliekant alergologinį ištyrimą reikia tirti įsijautrinimą tik tiems maisto alergenams, kurie yra susiję su paciento klinika, amžiumi, mitybos įpročiais ir geografine padėtimi (12). Labai svarbu patvirtinti arba paneigti alergijos maistui diagnozę, nes nepagrįstai diagnozuota alergija maistui gali sukelti perteklinius apribojimus ir pacientų nerimą, o dėl klaidingai paneigtos diagnozės pacientai gali patirti alerginių reakcijų (18).

2.1.1. Anamnezė ir klinikinė alergijos maistui išraiška

Svarbiausias alergijos maistui diagnostikos etapas yra išsamios ligos anamnezės surinkimas (5). Ligos anamnezės surinkimą gali palengvinti struktūrizuotų klausimynų naudojimas. Šie klausimynai padeda surinkti informaciją apie paciento jaučiamus simptomus, alergologinę anamnezę, mitybos problemas, provokuojančius maisto produktus ir kitus veiksnius (38). Tam tikri anamnezės duomenys yra susiję su didesne alergijos maistui diagnozės nustatymo tikimybe. Įtariant nuo IgE priklausančią alergiją maistui mokyklinio amžiaus vaikams greitas simptomų atsiradimas, burnos alergijos sindromo, rinokonjunktyvito, kvėpavimo takų ir odos simptomai po alergeno suvartojimo, gretutinės alerginio rinito, astmos, atopinio dermatito diagnozės yra reikšmingai susijusios su alergijos maistui diagnozės nustatymu (39). Ligos anamnezė labai svarbi diagnozuojant nuo IgE nepriklausančią alergiją maistui. Nustatant daugelį šiai grupei priskiriamų ligų nėra patikimų neinvazinių diagnostinių tyrimų, todėl diagnozė dažnai remiasi tik ligos anamneze ir eliminacinių dietų efektyvumu (40).

Tinkamai parenkant alergologinio ištyrimo metodus svarbus alerginių klinikinių sutrikimų patofiziologinių mechanizmų išmanymas, padedantis įtarti ne tik įprastas, bet ir retas alergijos maistui formas, atskirti alerginę patologiją nuo nealerginio padidėjusio jautrumo maistui ar kitų ligų, menančių alergiją maistui, ir išsiaiškinti galimus kofaktorius, kurie sumažina jautrumo alergenui slenkstį (5).

Alergija maistui pasižymi didele klinikinių simptomų, biologinių žymenų ir eigos įvairove (41). Jos išraišką lemia paciento ypatybės (pvz., kilmė, gretutinės ligos, įsijautrinimo profilis) ir alergeno ypatumai (pvz., apdorojimas) (42). Nuo IgE priklausanti alergija maistui gali pasireikšti ūmine arba kontaktine dilgėline, angioedema, burnos alergijos sindromu, žiedadulkių maisto alergijos sindromu, greituoju padidėjusiu virškinamojo trakto jautrumu, rinitu, astma, anafilaksija ar su maistu susijusia fizinio krūvio sukelta anafilaksija (35, 36).

M. G. Baker ir H. A. Sampson pasiūlė išskirti penkis nuo IgE priklausančios alergijos maistui fenotipus ir jų endotipus (41). Klasikinis alergijos maistui fenotipas pasireiškia suvartojus alergeną arba jam kontaktuojant su oda. Išskirti penki šio fenotipo endotipai: klasikinis nuolatinis – neišaugamas endotipas, klasikinis praeinantis – išaugamas endotipas ir endotipai, kurių atveju alerginė reakcija pasireiškia, jei alergeno ir kofaktoriaus poveikis įvyksta tuo pačiu metu: klasikinis, priklausantis nuo fizinio krūvio, klasikinis, priklausantis nuo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, ir klasikinis, priklausantis nuo alkoholio (41). Įsijautrinimo aerozoliams fenotipui išskirti du endotipai: vietinės reakcijos į aerozoliams kryžmiškai reaguojančius antigenus ir sisteminės reakcijos į maisto antigenų aerozolines formas (41). Kiti aprašyti fenotipai: epizodinis ir kryžmiškai reaktyvus fenotipas, galaktozės-α-1,3-galaktozės sindromas ir įsijautrinimas be klinikinio reaktyvumo (41).

Mišri alergija maistui pasireiškia eozinofilinėmis gastroenteropatijomis: eozinofiliniu ezofagitu, eozinofiliniu gastroenteritu, be to, ji būdinga maždaug trečdaliui vaikų, sergančių vidutiniu ar sunkiu atopiniu dermatitu (35, 36).

Nuo IgE nepriklausanti alergija maistui gali pasireikšti maisto baltymų sukeltu proktitu arba proktokolitu, maisto baltymų sukeltu enterokolito sindromu, maisto baltymų sukelta enteropatija, sisteminiu kontaktiniu dermatitu ir Heinerio sindromu (36).

2.1.2. Diagnostinė eliminacinė dieta

Diagnostinės eliminacinės dietos metu iš paciento mitybos eliminuojami maisto produktai, kurie, remiantis anamneze ir alergologiniais tyrimais, galėtų sukelti alergines reakcijas. Eliminacinė dieta turėtų trukti tol, kol būtų pasiektas paciento būklės pagerėjimas: paprastai nuo dviejų iki keturių savaičių, esant nuo IgE priklausančioms reakcijoms, ir ilgiau – nuo IgE nepriklausančių reakcijų atveju (12).

Siekiant išvengti mitybos apribojimų, būtina įvertinti šios dietos rezultatus, kad alergijos maistui diagnozė būtų patvirtinta arba paneigta. Jei sunkios reakcijos tikimybės nėra, pakartotinis maisto įvedimas gali būti atliekamas namuose, bet išryškėjus simptomams, norint juos patvirtinti, reikia atlikti POM su medicinos personalo priežiūra (12).

2.1.3. Odos alerginiai mėginiai

Odos dūrio mėginiai yra pigus ir greitas *in vivo* diagnostikos metodas (25, 43), skirtas nustatyti nuo IgE priklausantį įsijautrinimą maisto, vaistų, įkvepiamiesiems alergenams (44), plėviasparnių vabzdžių nuodams ir profesiniams alergenams (25). Šis diagnostikos metodas taikomas beveik šimtą metų (25). Atliekant alergijos maistui diagnostiką, ODM gali būti atliekami su natyviniais (natūraliais) alergenais arba komerciniais ekstraktais (25).

Atliekant ODM alergeno tirpalas yra užlašinamas ant odos (dažniausiai ant vidinio dilbio paviršiaus ar nugaros) ir specialiu lancetu per alergeno lašą įduriama į odos epidermį (44). Kartu turi būti atliekami teigiamos (histamino) ir neigiamos (fiziologinio tirpalo arba 50 proc. glicerinuoto žmogaus serumo albumino-fiziologinio tirpalo) kontrolės mėginiai, kurie skirti paciento odos reaktyvumui įvertinti (25). Odos dūrio dūrio mėginys yra ODM rūšis, kai lancetu pirmiausia įduriama į natyvinį maisto produktą, o vėliau ta pačia adata atliekamas dūris į paciento odos epidermį (44). Jei paciento odoje yra putliųjų ląstelių, kurios buvo įjautrintos konkretaus alergeno, jam prasiskverbus pro epidermį, dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos išsiskiria histaminas ir kiti mediatoriai, kurie skatina pūkšlės ir ją juosiančios eritemos susidarymą (25, 44). Be sIgE antikūnų aptikimo ODM metu įvertinamas ir alergeno gebėjimas sukelti putliųjų ląstelių degranuliaciją bei vietinę reakciją (43). ODM vertinamas po jo atlikimo praėjus 15–20 min., matuojant pūkšlės dydį milimetrais. Reakcijos dydžiui matuoti gali būti naudojamas vidutinis pūkšlės skersmens išmatavimas, matuojant didžiausią ir jam statmeną pūkšlės skersmenį ir apskaičiuojant šių rodiklių vidurkį (25), taip pat gali būti matuojamas tik ilgiausias pūkšlės skersmuo, teigiamu mėginiu laikant, kai pūkšlės skersmuo yra lygus ar didesnis už 3 mm (44).

Odos dūrio mėginio privalumai yra tyrimo atlikimo greitis, maža kaina ir didelė testuoti galimų alergenų įvairovė (25). ODM išsiskiria dideliu tyrimo jautrumu, ypač ODDM, kai atliekami nustatyti įsijautrinimą augalinės kilmės produktams (25). Nors ODM yra labai saugus tyrimas, sisteminės alerginės reakcijos atliekant šiuos mėginius pasireiškia 0,08 proc. pacientų, dažniausiai

atliekant ODM su riešutais (45). Todėl šie mėginiai privalo būti atliekami su gydytojo ar kito kvalifikuoto sveikatos priežiūros specialisto priežiūra, turint greitai pasiekiamą skubios pagalbos rinkinį (25). ODM turi ir kitų trūkumų – jie negali būti atliekami pacientams, sergantiems ūmia infekcine liga, alerginės ligos paūmėjimo metu (išskyrus atopinį dermatitą), vartojant antihistamininius ar kitus vaistus, galinčius iškreipti tyrimo rezultatus, ar iš karto po įvykusios sisteminės alerginės reakcijos (46).

Odos dūrio mėginių rezultatų atkartojamumą gali nulemti įvairūs faktoriai, pavyzdžiui, atlikimo vieta (nugara ar dilbis), lanceto pasirinkimas (vienašmenis ar daugiaašmenis) (47), naudojami alergenų ekstraktai (standartizuoti ar nestandartizuoti) ir jų laikymo sąlygos (25). Klaidingai neigiamos reakcijos gali atsirasti dėl per mažos alergenų koncentracijos arba dėl alergiją sukeliančių baltymų nestabilumo ekstrakte (12). Komerciniai ODM ekstraktai Europos Sąjungoje yra registruoti kaip vaistiniai preparatai, dėl to išauga jų gamybos išlaidos, o gamintojai gali riboti siūlomų alergenų ekstraktų įvairovę; tai sukelia nepatogumus gydytojams alergologams ir jų pacientams (48).

Natyviniai alergenai šiais aspektais turi pranašumą, kadangi jų pasirinkimas yra neribotas (25) ir yra naudojami švieži. Natyviniai alergenai turėtų būti naudojami tada, kai komercinių ekstraktų nėra arba įsijautrinimui svarbūs nestabilūs alergenai (dauguma vaisių ir daržovių) (12). Taikant natyvinio produkto terminį apdorojimą galima denatūruoti termolabilių alergenų epitopus natyviniame produkte, nepaveikiant karščiui stabilių baltymų (49). Atliekant ODM su tokiu produktu gaunama informacija apie paciento įsijautrinimą termostabiliems alergenams.

Odos lopo mėginys yra neinvazinis *in vivo* tyrimas, padedantis diagnozuoti nuo IgE nepriklausančią alergiją maistui (46). Atliekant odos lopo mėginio tyrimą maisto alergenai įdedami į specialias kameras ir klijuojami ant viršutinės nugaros dalies arba žasto priekinių paviršių. Po dviejų parų lopo testas nuklijuojamas ir vertinamas, dar po vienos paros atliekamas pakartotinis vertinimas. Vertinant odos lopo mėginio rezultatą atsižvelgiama į alergeno aplikacijos vietoje atsiradusį odos paraudimą, infiltraciją, papulių ir pūslelių susiformavimą (46). Yra duomenų, kad šie mėginiai gali būti naudingi alergiją maistui diagnozuojant pacientams, sergantiems eozinofiliniu ezofagitu ar atopiniu dermatitu, tačiau odos lopo mėginių naudojimas alergijos maistui diagnostikai vertinamas kontraversiškai, kadangi nėra standartizuotų šio tyrimo metodikos gairių (50).

2.1.4. Alergenams ir jų molekuliniams komponentams specifiniai IgE

Serumo specifiniai IgE prieš daugiau nei pusę amžiaus davė pradžią *in vitro* alergijos diagnostikai, kai buvo sukurtas radioalergosorbentinis metodas, leidęs nustatyti alergenui specifinius antikūnus pacientų serume (51). Šiuolaikinėje alergologijoje sIgE nustatyti yra naudojami įvairūs laboratoriniai metodai: imunofermentinė analizė, chemiliuminescenciniai tyrimai ir kt. (25).

Specifinių IgE nustatymas prieš alergenų ekstraktus leidžia išvengti tam tikrų išorinių veiksnių poveikio rezultatams, pavyzdžiui, antihistamininių vaistų įtakos (25). Tačiau sIgE rezultatai taip pat gali būti paveikti tam tikrų veiksnių, pavyzdžiui, pacientams, kurių aukštas bendras IgE, gali būti nustatomi daugybiniai klaidingai teigiami rezultatai (12), o skiriant biologinės terapijos preparatą dupilumabą sIgE lygis gali sumažėti (52).

Alergenų ekstraktuose, naudojamuose sIgE nustatyti, gali būti nepakankama kliniškai reikšmingų alergenų molekulių koncentracija, apdorojimui jautrios molekulės gali būti denatūravusios gamybos metu, be to, jų sudėtyje gali būti elementų, kurie nėra svarbūs alergijos diagnostikai (24). Visa tai gali sukelti diagnostinių klaidų. Šią problemą išsprendė molekulinių alergenų komponentų diagnostika, kurią pasitelkus sIgE nustatomi prieš biocheminio išgryninimo ar rekombinantinės DNR technologijos būdu išgautus molekulinius alergenų komponentus (25). Molekulinių alergenų komponentų diagnostika leidžia nustatyti įsijautrinimą nestabilioms, mažai reprezentuojamoms, kryžmines reakcijas arba tikrąją sensibilizaciją lemiančioms molekulėms (24).

Specifiniai IgE gali būti nustatomi pavienių alergenų tyrimų metodu (angl. *singleplex*) ar daugybinių alergenų tyrimų metodu (angl. *multiplex*) (25, 46). Pavienių alergenų tyrimas *ImmunoCAP* laikomas standartu atliekant sIgE tyrimus *in vitro* (25). *ImmunoCAP* tyrimas yra pagrįstas sIgE antikūnų prisijungimu prie kietoje fazėje fiksuoto alergeno (ekstrakto arba alergeno molekulės) ir žymėto žmogaus anti-IgE naudojimu surištam IgE nustatyti. Šio tyrimo metu sIgE kiekis koreliuoja su žymėto žmogaus anti-IgE fluorescencijos intensyvumu (53).

Yra keletas komercinių daugybinių alergenų tyrimų: *ImmunoCAP* ISAC tyrimas, naujasis *ImmunoCAP* ISAC tyrimas, ALEX^2 makrogardelė ir *Euroline* mikrojuostelė (54). ISAC tyrimo principas panašus į *ImmunoCAP*, tačiau šio tyrimo metu kietojoje fazėje fiksuotas ne vienas alergenas, o skirtingos alergenų molekulės (53). ISAC tyrimu nustatomas įsijautrinimas 112 alergenų komponentams iš 48 alergenų šaltinių (54). Atliekant ALEX^2

makrogardelės tyrimą alergenai ir jų komponentai, fiksuoti specialioje kasetėje, inkubuojami su paciento serumu ir kryžmines angliavandenių determinantes slopinančiu skiedikliu. Po nuplovimo inkubuojami su žmogaus anti-IgE žymėta šarmine fosfataze ir po antrojo nuplovimo, pridėjus specialaus fermento substrato, specializuota programine įranga įvertinamas kiekvienos alergeno reakcijos spalvos intensyvumas, kuris paverčiamas kiekybiniais sIgE matais (55). ALEX^2 makrogardelė yra išsamiausia šiuo metu prieinama alergenų paletė, kurioje atliekamas bendrojo IgE, įsijautrinimo kliniškai reikšmingiems ir kryžmiškai reaguojantiems molekuliniams alergenų komponentams įvertinimas ir slopinamos kryžminės angliavandenių determinantės (55). ALEX^2 makrogardelė nustato paciento įsijautrinimą 117 alergenų ekstraktų ir 178 molekuliniams komponentams (56). ALEX^2 ir *ImmunoCAP* molekulinių komponentų analizė pasižymi geru suderinamumu (57). Nors šios paletės gali būti naudingos pacientams, turintiems įvairialypių simptomų, kai kuriems pacientams gali būti nustatomas kliniškai nereikšmingas įsijautrinimas – dėl šios priežasties jos nėra rekomenduojamos kaip pirmo pasirinkimo tyrimai (24). Įsijautrinimo tyrimai turi būti atliekami tikslingai, remiantis ligos anamneze, atsižvelgiant į demografinius paciento duomenis ir mitybos ypatumus, o galutinė diagnozė turi būti suderinama su klinikine simptomatika (12).

2.1.5. Molekulinių alergenų komponentų reikšmė alergijos maistui diagnostikoje

Molekulinė alergenų komponentų diagnostika leidžia nustatyti įsijautrinimą alergenų komponentams, priskiriamiems alergenų šeimoms ir superšeimoms, kurios lemia alergijos maistui fenotipą (24).

Kazeinai – vieni svarbiausių alergenų, nustatomų žinduolių piene (58), yra keturių rūšių: αs1-, αs2-, β- ir κ-kazeinai (59). Skirtingų rūšių žinduolių kazeinai pasižymi klinikiniu ir serologiniu kryžminiu reaktyvumu (60). Žinduolių kazeinų alergeniškumas yra susijęs su jų struktūriniu panašumu į žmogaus pieną, pavyzdžiui, kupranugarių ir arklių pieno baltymai yra panašesni į žmogaus pieno baltymus nei galvijų, ožkų ir avių – tai lemia mažesnį šių baltymų alergeniškumą (58). Kiti svarbūs pieno baltymai – išrūgų baltymai, iš kurių svarbiausi yra β-laktoglobulinas ir α-laktalbuminas (60). Kazeinas, β-laktoglobulinas ir α-laktalbuminas yra laikomi didžiaisiais alergenais, kuriems įsijautrinimas dažnai nustatomas kartu (24). Išrūgų baltymų alergeniškumą sumažina terminis apdorojimas, o kazeinai yra

atsparūs karščiui, todėl aukštesnis įsijautrinimas kazeinams yra susijęs su didesne reakcijos į termiškai apdorotą pieną tikimybe (24).

Ovalbuminas ir ovomukoidas yra svarbiausi kiaušinių alergenai (60). Ovalbuminas yra didžiausią kiaušinio dalį sudarantis baltymas, priklausantis serino proteazės inhibitorių šeimai ir yra jautrus terminiam apdorojimui, o ovomukoidas yra kazalo tipo serino proteazės inhibitorius, baltymas, atsparus apdorojimui, sudarantis mažesnę kiaušinio dalį (24, 60). Dėl šių savybių įsijautrinimas ovalbuminui yra laikomas klinikinės reakcijos neapdorotiems kiaušiniams, o ovomukoidui – visoms kiaušinių apdorojimo formoms žymeniu (24).

Svarbiausi riešutų alergenai priskiriami sėklų kaupimo, su patogeneze susijusiems 10 klasės (PR-10), nespecifiniams lipidų pernašos ir kitiems baltymams (24).

Sėklų kaupimo baltymai 2S albuminai (pvz., žemės riešutų Ara h 2 komponentas) yra didieji žemės ir medžių riešutų alergenai, kliniškai reikšmingo įsijautrinimo žemės, medžių riešutams ir sėkloms žymenys (61). Kryžminis šios šeimos baltymų reaktyvumas tarp skirtingų augalų šeimų yra nedidelis (60), tačiau jie pasižymi selektyviu kryžminiu reaktyvumu, pavyzdžiui, kivių sėklų Act d 13 komponentas kryžmiškai reaguoja su žemės riešutais, migdolais ir graikiniais riešutais, bet ne su lazdyno riešutais (60, 62). Sėklų kaupimo baltymai vicilinai (pvz., žemės riešutų Ara h 1 komponentas), yra didieji ankštinių augalų alergenai ir kliniškai reikšmingo įsijautrinimo žymenys (24), nors ne visi vicilinai sukelia alergines reakcijas (63). Vicilinai pasižymi kryžminiu reaktyvumu tarp skirtingų botaninių taksonų, pavyzdžiui, žemės riešutų ir lubinų bei pistacijų ir anakardžių (60). Leguminai (pvz., žemės riešutų Ara h 3 komponentas), taip pat priskiriami sėklų kaupimo baltymams, yra didieji lazdyno riešutų ir migdolų alergenai, kliniškai reikšmingo įsijautrinimo migdolams, lazdyno ir žemės riešutams žymenys (24). Leguminai turi didžiausią kryžminį reaktyvumą tarp sėklų kaupimo baltymų (60).

Kryžminis reaktyvumas gali būti stebimas tarp negimininių sėklų kaupimo baltymų – 2S albuminai nepriklauso kupinų superšeimai, kuriai priklauso vicilinai ir leguminai, tačiau žinoma, kad žemės riešutų 2S albuminas Ara h 2 kryžmiškai reaguoja su vicilinu Ara h 1 ir leguminu Ara h 3 (64). Sėklų kaupimo baltymai yra svarbūs ankštinių, dviskilčių sėklų ir riešutų alergenai, atsakingi už pirminę alergiją maistui ir susiję su sunkiomis alergijos maistui išraiškomis, jie taip pat gali turėti įtakos alerginėms reakcijoms vaisiams, kurios gali pasireikšti dėl vaisiuose esančių sėklų (60). Sėklų kaupimo baltymų alergeniškumas juos kaitinant gali padidėti, be to, jie atsparūs

virškinimui, todėl gali būti rezorbuojami per virškinamąjį traktą ir gali sukelti sunkių sisteminių alerginių reakcijų (60).

Baltymai, turintys su pagrindiniu beržo žiedadulkių alergenu Bet v 1 susijusias struktūras, priskiriami su Bet v 1 susijusiai baltymų superšeimai, kurios didžiausia grupė yra PR-10 baltymai (24). Alergija šiems baltymams, esantiems įvairiuose riešutuose, vaisiuose ir daržovėse, išsivysto po pirminės sensibilizacijos bukiečių eilės medžių žiedadulkėms (61). PR-10 baltymai yra jautrūs karščiui ir virškinimui, todėl įprastai alerginiai simptomai jiems įsijautrinusiems asmenims pasireiškia lengvais vietiniais burnos simptomais (24), nors kai kuriems pacientams gali pasireikšti ir sunkesnės reakcijos (65). PR-10 baltymų pavyzdys yra žemės riešutų Ara h 8 komponentas, kuriam monosensibilizacija dažniausiai būna besimptomė arba pasireiškia lengva alergijos maistui išraiška (66). Su Bet v 1 susiję augalinės kilmės maisto baltymai pasižymi dideliu kryžminiu reaktyvumu, todėl jiems įsijautrinę vaikai dažnai yra polisensibilizuoti įvairiems augalinės kilmės alergenams (60).

Nespecifiniai lipidų pernašos baltymai yra svarbūs erškėtinių augalų šeimos alergenai Vidužemio jūros regione, jie aptinkami įvairiuose riešutuose, sėklose, vaisiuose ir daržovėse (60, 61). Vidužemio jūros regione dažniausia alergija augalinės kilmės maistui yra alergija persikams, o konkrečiau – persiko Pru p 3 alergenui (60), kuris buvo identifikuotas pirmasis ir yra labiausiai paplitęs šios baltymų šeimos didysis alergenas (24). Komponentui Pru p 3 dažnai tenka pirminio sensibilizatoriaus vaidmuo vystantis įsijautrinimui kitiems nespecifiniams lipidų pernašos baltymams (24). Žemės riešuto Ara h 9 yra riešutų nespecifinių lipidų pernašos baltymų pavyzdys (67). Nespecifinių lipidų pernašos baltymų koncentracija skiriasi priklausomai nuo augalo sunokimo, laikymo sąlygų ir veislės (24); jų atsparumo karščiui ir virškinimui laipsnis yra įvairus (68), todėl klinikinė alergijos lipidų pernašos baltymams išraiška gali būti skirtinga – nuo lengvos kontaktinės dilgėlinės iki anafilaksijos (24). Šių baltymų paplitimas augaluose yra didelis, todėl simptomai dažnai pasireiškia valgant įvairių rūšių augalinės kilmės maisto produktus (68).

2.1.6. Nauji metodai alergijos maistui diagnostikoje

Specifiniai IgE alergenų epitopams ir ląsteliniai tyrimai, tokie kaip putliųjų ląstelių ir bazofilų aktyvacijos testai (BAT), yra diegiami klinikinėje praktikoje – tai naujausi tyrimai alergijos maistui diagnostikoje (18).

Jau XX amžiaus pabaigoje, buvo duomenų, kad linijiniai alergenų epitopai yra reikšmingai susiję su baltymų alergeniškumu (69). Vėlesniuose tyrimuose IgE epitopams nustatyti pradėta naudoti mikrogardelių technologija ir didelio našumo granulėmis pagrįsti tyrimai, leidžiantys išmatuoti antikūnų atsakus į didelį peptidų sekų skaičių (18). Tikimasi, kad ateityje epitopų kartografavimas kartu su BAT taps ketvirto lygio alerginių ligų diagnostikos metodais (54).

Bazofilų aktyvacijos testas yra „laboratorinis tėkmės citometrijos tyrimas, kuriuo kraujyje matuojama aktyvacijos žymenų ekspresija bazofilų paviršiuje“ (70). Naudojant tėkmės citometriją BAT tiria bazofilų populiaciją ląstelių lygiu ir vertina jų aktyvacijos lygį prieš ir po stimuliacijos alergenais ar kontroliniais preparatais (70). Atliekant BAT pirmiausia paciento kraujyje identifikuojami bazofilai, vėliau patvirtinamas jų gyvybingumas naudojant teigiamą kontrolę, o trečiajame etape braižomos alergeno koncentracijos – atsako kreivės. Kiekviena klinikinė laboratorija nustato ribines BAT rezultatų vertes, būdingas konkrečiam alergenui (37). BAT turėtų būti atliekamas, kai įprastinių tyrimų (pvz., sIgE ir ODM) rezultatai yra abejotini, neatitinka anamnezės arba jų negalima atlikti dėl reagentų trūkumo ar saugumo sumetimais. Jis yra mažiau invazyvus, patogesnis ir pigesnis nei POM, be to, kadangi BAT yra *in vitro* tyrimas, toks diagnostikos procesas yra saugesnis pacientams (70).

Nors BAT yra patikimas tyrimas, jo naudojimas klinikinėje praktikoje yra ribotas dėl daugelio priežasčių – laboratorijų infrastruktūros ir kompetencijos skirtumų, laboratorinių metodų įvairovės, alergenų šaltinių ir paruošimo skirtumų bei klinikinių tyrimų trūkumo (37). Šiam tyrimui atlikti reikia specifinės laboratorinės įrangos, todėl jis dažniausiai naudojamas moksliniuose tyrimuose (12). Tikėtina, kad klinikinėje praktikoje BAT bus įdiegtas tik tuomet, kai bus išspręstos metodologijos standartizavimo, mėginių transportavimo, apdorojimo ir prieigos prie tėkmės citometrijos tyrimo problemos (71).

2.1.7. Provokaciniai oraliniai mėginiai

Provokacinis oralinis mėginys yra *in vivo* alergijos maistui tyrimo metodas (43), kurio metu dozuotai didėjančiomis porcijomis sumaitinamas maisto alergenas ir įvertinama organizmo reakcija į suvartotą alergeną (72). POM metu vyksta kompleksiška sąveika tarp maisto alergenų, virškinimo proceso, audinių, ląstelių, sIgE ir kitų antikūnų (43).

POM yra atliekamas siekiant patvirtinti arba paneigti alergijos maistui diagnozę (72). Šis tyrimas yra naudingas ir kitais aspektais: jo metu galima nustatyti slenkstinę alergeno dozę, sukeliančią simptomus, įvertinti alergijos maistui išaugimą, imunomoduliuojančio gydymo efektyvumą (12) ir paciento reaktyvumą skirtingo terminio apdorojimo produktams (72).

POM atlikimas sumažina alergijos maistui naštą, tenkančią tėvams, ir pagerina jų nurodomą su sveikata susijusią vaikų gyvenimo kokybę (8). Tai gali lemti tėvų nerimo sumažėjimas paaiškėjus alergijos sunkumo laipsniui ir išmokus, kaip elgtis, kai vaikui pasireiškia alerginė reakcija (8). Todėl POM yra naudingi, netgi jei jų rezultatai yra teigiami.

POM gali būti atviras, kurio metu pacientas ir mėginį atliekantis gydytojas žino, su kokiu produktu yra atliekamas mėginys (28). Viengubai slapto POM metu atliekami du mėginiai, vienas – su alergenu, kitas – su placebu, tokio tyrimo metu tik gydytojas žino, kurią dieną pacientui skiriamas tikrasis alergenas (28). ASPKPOM yra atliekamas kaip viengubai slaptas mėginys, bet šio mėginio atveju nei pacientas, nei gydytojas nežino, kurią dieną skiriamas tikrasis alergenas (28).

Alergijos maistui diagnostikoje ASPKPOM yra laikomas standartu (12), jo metu atsitiktine tvarka dvi skirtingas dienas POM atliekami su alergenu ir placebu (29), kuriuos paruošia ir užkoduoja dietistai (73). Toks tyrimo metodas padeda eliminuoti ir vertintojo, ir paciento subjektyvumą tyrimo metu, tuo tarpu vienpusiškai slapti POM nepašalina tyrėjo subjektyvumo, o atviri POM turi didžiausią subjektyvaus įvertinimo riziką (73). Tik po užslaptintų mėginių atlikimo atskleidžiama tiriamųjų mėginių sudėtis. Net jei ASPKPOM rezultatas yra neigiamas, rekomenduojama atlikti atvirą POM su maisto produktu siekiant galutinai paneigti alergijos maistui diagnozę (73).

ASPKPOM yra pranašesni už atvirąjį POM vertinant alergijos maistui įtaką pacientų atopinio dermatito paūmėjimams, taip pat esant psichosomatinių arba subjektyvių simptomų tikimybei (12). Žinoma, kad POM metu pacientams dažnai pasireiškia subjektyvūs simptomai, tačiau apie trečdalio pacientų, patiriančių tokius simptomus, POM rezultatas būna neigiamas (74), todėl ASPKPOM turėtų būti atliekami, kai pacientas ar jo tėvai (arba globėjai) nerimauja arba tikimasi, kad simptomai gali būti abejotini, netipiniai arba lėto tipo (12).

Nors ASPKPOM yra pats tiksliausias alergijos maistui diagnostikos metodas (26), apie 3 proc. pacientų reaguoja į placebą ir tiek pat pacientų reaguoja į maistą po neigiamo mėginio (5). Alerginių simptomų atsiradimą placebo mėginio metu gali sukelti pacientų patiriamas stresas ir atopinių ligų simptomų svyravimai, nesusiję su atsaku į maistą (26). Klaidingai neigiamos

reakcijos galimos dėl desensibilizacijos, kuri gali įvykti naudojant mažesnes pradines alergeno dozes, pusiau logaritminius dozės padidinimus ir darant ilgesnius intervalus tarp dozių POM metu (29).

ASPKPOM kainuoja žymiai daugiau nei atvirasis POM, nes reikia tinkamos aplinkos mėginiams paruošti ir randomizacijos (26). Jis nėra patogus pacientams, nes atliekamas dvi skirtingas dienas – tai gali sumažinti pacientų motyvaciją atlikti tyrimą, tokia tendencija buvo stebėta Lietuvos tiriamųjų populiacijoje *Europrevall* tyrimo metu (75).

Atvirasis POM yra greitesnis ir ekonomiškesnis tyrimas (27). Kai atvirojo POM rezultatai yra neigiami arba kai teigiamo mėginio metu stebimi simptomai atkartoja anamnezėje buvusias reakcijas, jis yra gana tikslus nustatant ar paneigiant alergijos maistui diagnozę (29). Atvirasis POM yra adekvatus tyrimo metodas, kai pacientas ar jo atstovai nėra nerimastingi arba kai maistas niekada anksčiau nebuvo ragautas, todėl pacientas nėra šališkas (26).

POM gali būti atliekamas su bet kokiu maisto produktu ar net maisto priedu (73). Geriausia atlikti POM su tokiu maisto produktu, kokį planuojama įtraukti į paciento mitybos racioną, tačiau pageidaujama išlaikyti kuo mažesnį maisto produkto apdorojimą. Tai netaikoma alergijos pienui ir kiaušiniams ištyrimo atveju, kai POM gali būti atliekami su gerai termiškai apdorotu pienu ar kiaušiniais, siekiant išsiaiškinti toleranciją termiškai apdorotoms šių produktų formoms (72).

Dvigubai ar viengubai akliems mėginiams naudojami specialūs receptai, kurie neleidžia pacientui atskirti, kurią dieną skiriamas alergenas ne tik pagal skonį, bet ir pagal produkto išvaizdą, tekstūrą ir kvapą (76). Šių receptų validumas turi būti patvirtinamas jusliniais tyrimais profesionaliose maisto laboratorijose (76).

POM atliekamas graduotu būdu, dozės įprastai skiriamos didėjančia tvarka kas 15–30 minučių. Literatūroje aprašytas dozių padidinimas gali svyruoti nuo mažiau nei dviejų iki dešimties kartų. Maža pradinė dozė, ilgesni intervalai tarp dozių davimo ir mažesnis dozių padidinimas gali būti saugesni pacientui, tačiau pailgina POM trukmę ir padidina klaidingai neigiamų rezultatų tikimybę dėl galimos desensibilizacijos (29). Pagal H. A. Sampson ir kolegas, siekiant išvengti klaidingai neigiamų POM rezultatų, rekomenduota minimali kumuliacinė baltymo dozė buvo 2 g, o porcijų skyrimas atliekamas 20 minučių intervalais pradedant nuo 3 mg pradinės dozės, jas didinant pusiau logaritminiu būdu, kol pasiekiama 3 g dozė (29). Visgi kai kuriais atvejais reikalingi didesni maisto alergeno kiekiai arba kofaktorių įtaka (pvz., karščiavimas, fizinis krūvis ir kt.), kad alerginė reakcija būtų išprovokuota,

todėl neigiamas POM rezultatas negali visiškai atmesti reaktyvumo tam tikromis sąlygomis (72).

Jei įtariama, kad kofaktoriai gali turėti įtakos alergijos pasireiškimui, atliekami POM su kofaktoriais, pavyzdžiui, diagnozuojant nuo maisto priklausančią fizinio krūvio anafilaksiją atliekamas POM su fiziniu krūviu (77). Anamnezėje nurodomos reakcijos ne visuomet gali būti atkartotos net atliekant POM su įtariamu kofaktoriumi (28), todėl esant neigiamam rezultatui, diagnozė negali būti visiškai atmesta. Tokiu atveju turi būti atliekami POM su papildomais kofaktoriais (pvz., acetilsalicilo rūgštimi) (77).

Teigiamas POM rezultatas nustatomas, kai pacientui išsivysto klinikinė reakcija (73). POM turi būti stabdomas atsiradus objektyviems simptomams (72), pasikartojantys ar užsitęsę subjektyvūs simptomai taip pat gali indikuoti teigiamą POM rezultatą (30). Išsivysčius subjektyviems simptomams POM metu kita dozė įprastai atidedama stebint, ar simptomai neintensyvėja, kadangi subjektyvūs simptomai nėra patikimi alergijos maistui rodikliai (72). Sprendimą dėl POM nutraukimo priima gydytojas (78), kurį gali nulemti įvairūs veiksniai, tokie kaip tiriamojo sveikatos būklė (72).

POM yra laikomas saugia procedūra vaikams (79). Iki šiol visame pasaulyje dešimtys tūkstančių POM buvo atlikti saugiai (30). Tačiau pastaraisiais metais literatūroje buvo aprašyti du tragiški atvejai – 11 ir 3 metų vaikų mirtys, kuriems buvo atlikti POM su žemės riešutais ir gerai termiškai apdorotu pienu (30, 31). Nepaisant šių tragiškų atvejų, pripažįstama, kad POM yra saugus, kai atliekamas kontroliuojamoje aplinkoje, prižiūrint patyrusiam personalui (30), ypač kai POM atliekamas siekiant atmesti alergiją maistui (31). Kadangi anafilaksinės reakcijos gali išsivystyti bet kurio POM metu, tyrimo saugumas yra svarbiausias šio tyrimo aspektas ir atsargumo priemonės yra reikalingos atliekant bet kokį POM (30). Prieš nusprendžiant atlikti POM gydytojai turi įvertinti paciento amžių, anamnezę, alergeno svarbą ir kontekstą mitybos įpročiams ir eliminacinės dietos keliamą naštą, taip pat įvertinti, ar alergenas bus įtrauktas į paciento mitybą, jei POM bus neigiamas (30).

Svarbu, kad pacientas įtrauktų maisto produktą į savo mitybos racioną po neigiamo mėginio (72), kadangi išaugta alergija maistui gali atsinaujinti, jei maistas nėra itin dažnai vartojamas (80). Dalis pacientų tęsia eliminacinę dietą net patvirtinus alergeno toleranciją (81), baimindamiesi alerginių reakcijų, todėl atlikus įprastą POM, neigiamą rezultatą rekomenduojama patvirtinti atliekant kumuliacinės dozės POM, kad būtų sumažinama alerginės reakcijos baimė (82).

Nors POM yra laikomas auksiniu alergijos maistui diagnostikos standartu, jis reikalauja daug išteklių ir gali sukelti sunkių alerginių reakcijų, todėl

akivaizdu, jog šis tyrimas nėra tobulas, be to, POM poreikis yra didesnis nei galimybės jį atlikti (71). Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas tyrimas parodė, kad gydytojai susiduria su daugybe kliūčių atlikti POM, tokių kaip laiko, vietos, personalo, patirties trūkumas, o pastaraisiais metais šios tendencijos dar labiau stiprėjo (83). Šie veiksniai rodo, kad reikalingi alternatyvūs tyrimai, galintys sumažinti POM poreikį.

2.2. Alergiškų maistui vaikų mityba

2.2.1. Alergeno eliminacijos ypatumai

Alergeno eliminavimas yra pagrindinė priemonė sumažinanti arba pašalinanti alergijos maistui simptomus (12). Vienas pagrindinių alergijos maistui dietinio gydymo tikslų yra nepagrįstų mitybos apribojimų vengimas (84), todėl prieš rekomenduojant ilgalaikes eliminacines dietas reikia surinkti išsamią paciento ligos anamnezę (84). Išliekant abejotinai diagnozei, įvertinus anamnezės ir įsijautrinimo tyrimų duomenis, ji turi būti patvirtinama atliekant POM (12).

Patvirtinus alergiją maistui pacientai turėtų būti konsultuojami maisto produktų eliminavimo, etikečių skaitymo ir kryžminio maisto užteršimo alergenais atpažinimo klausimais (85). Europos Parlamento ir Europos Tarybos reglamentas reglamentuoja maisto alergenų ženklinimo taisykles Europos Sąjungos šalyse fasuotuose ir nefasuotuose maisto produktuose (86). Vadovaujantis šiuo reglamentu maisto produktų gamintojai privalo aiškiai išskirti maisto produktuose esančius pagrindinius alergenus ir netoleravimą sukeliančias medžiagas: glitimo turinčius javus, pieną, kiaušinius, žemės ir medžių riešutus, sojų pupeles, lubinus, salierus, garstyčias, sezamų sėklas, vėžiagyvius ir moliuskus, žuvis, sieros dioksidą ir sulfitus. Alergenų ženklinimo taisyklės galioja daugumoje šalių, tačiau skirtingose šalyse pagrindiniai maisto alergenai (87, 88) ir įstatymai, reglamentuojantys maisto alergenų ženklinimą, skiriasi (88). Pavyzdžiui, Kanadoje, Australijoje ir Europos Sąjungoje kokosai yra nepriskiriami riešutams, priešingai nei Jungtinėse Amerikos Valstijose (88). Dėl šių priežasčių alergiški asmenys ir jų šeimos nariai turėtų būti informuojami ne tik apie vietines, tačiau ir apie kitų šalių alergenų ženklinimo taisykles (87). Asmenys, alergiški produktams, kurių žymėjimas nėra privalomas, turėtų būti informuoti apie galimą užslėpto alergeno buvimą produkte, kai sąraše sudedamosios dalys nurodytos neaiškiai, pavyzdžiui, kaip natūralūs skoniai ar dažikliai (88).

Prevencinis alergenų ženklinimas, pavyzdžiui, „produkte gali būti riešutų pėdsakų“ nurodo, kad dėl kryžminio kontakto, įvykusio gamybos metu, maisto produkte gali būti alergeno (87). Taip paženklinti produktai ne visada kelia riziką alergiškam pacientui (89). S. L. Hefle ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad žemės riešutų baltymų aptikta tik dešimtadalyje prevenciniu alergenų ženklinimu pažymėtų produktų, o reikšmingas alergeno kiekis buvo nustatytas dar rečiau (90). Dėl prevencinio ženklinimo įstatyminio reguliavimo stokos šių produktų vengimo būtinybė nėra aiški. Pacientams su lengvesne alergijos maistui išraiška tokių produktų vengti dažniausiai nėra privaloma (91). Kitiems pacientams gali būti atliekami mažų dozių POM, padedantys išsiaiškinti reaktyvumą į nedidelius alergeno kiekius ir teikti tikslesnes rekomendacijas dėl taip ženklinamų produktų vengimo (89).

Pacientai ir jų atstovai turėtų būti informuojami apie galimą kontaktą su alergenu ne maisto produktuose. Vaistų, kosmetikos ir higienos priemonių sudėtyje gali būti maisto alergenų (91). Maisto alergenai ypač dažnai aptinkami natūralioje ir ekologiškoje vaikų kosmetikoje, kurią dažnai renkasi tėvai (92). Naudojant kosmetikos priemones, kuriose yra maisto alergenų, gali įvykti sensibilizacija ir iki tol toleruotam alergenui (93). Todėl alergiškų vaikų atstovai turėtų būti informuojami apie šių priemonių naudojimo rizikas.

Svarbu, kad eliminacinė dieta atitiktų alergijos maistui pobūdį ir paciento mitybos poreikius (12). Ją turi sudaryti sveikatos priežiūros specialistai, išmanantys mitybos ypatumus, norint, kad eliminacinė dieta būtų tinkama, nesukeltų mitybos nepakankamumo ir diskomforto pacientui (91). Skiriant eliminacinę dietą turi būti rekomenduojama ne tik, kaip teisingai eliminuoti alergenus, bet ir konsultuojama alternatyvių maisto medžiagų šaltinių, maisto papildų vartojimo klausimais (87) ir pasiūlomos alternatyvios maisto receptūros arba mitybos planai be alergenų (91).

Alternatyvūs maistinių medžiagų šaltiniai yra labai svarbūs norint užtikrinti pakankamą maistinių medžiagų kiekį vaikams, eliminuojantiems dažniausius alergenus (94). Viena dažniausių alergijų, pasireiškiančių jauniausiems pacientams, – alergija pienui (75), reikalauja ypatingo sveikatos priežiūros specialistų dėmesio.

Karvių pienas yra energijos, baltymų, kalcio, B grupės vitaminų ir jodo šaltinis (20). Jo produktų eliminavimas gali sukelti mitybos nepakankamumą ar vaikų augimo sulėtėjimą (11).

Kūdikiams, kurie nėra maitinami motinos pienu, reikalingi kokybiški ir saugūs motinos pieno pakaitalai – adaptuoti mišiniai (95). Dažniausiai šie mišiniai yra pagaminti iš karvių pieno (96), todėl pienui alergiškiems vaikams reikia hipoalerginių alternatyvų. Hipoalerginiai mišiniai yra tie, kuriuos

toleruoja 90 proc. vaikų, alergiškų pienui (12) – labai hidrolizuoti karvių pieno mišiniai ir aminorūgščių mišiniai (97). Hidrolizuotas ryžių mišinys pastaruoju metu taip pat rekomenduojamas kaip tinkamas hipoalerginio mišinio pasirinkimas (98). Kitų žinduolių (ypač ožkų ir avių) pienas (97), iš dalies hidrolizuoti karvių pieno mišiniai ir sojų mišiniai (kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus) nerekomenduojami karvių pienui alergiškiems vaikams (97).

Vyresni nei vienerių metų amžiaus vaikai vietoje mišinių gali vartoti augalinius gėrimus, papildytus vitaminais ir mikroelementais (97). Paprastai jie yra papildomi kalciu ir gali užtikrinti pakankamą jo suvartojimą, tačiau jų gali nepakakti energijos ir baltymų poreikiui užtikrinti (20). Todėl svarbu, kad mišinių negaunantys alergiški vaikai kompensuotų eliminacinės dietos metu prarandamas maisto medžiagas į mitybą įtraukiant alternatyvius maisto produktus (20). Kvietiniai produktai yra energijos, baltymų, B grupės vitaminų ir kalcio šaltiniai, ankštinės ir tamsiai žalios daržovės – B grupės vitaminų ir kalcio šaltiniai yra tinkamos maisto medžiagų šaltinių alternatyvos vaikams, besilaikantiems eliminacinės dietos be pieno (20). Kaip ir pienas, kiaušiniai yra labai maistingi, jie yra energijos, baltymų, B grupės vitaminų ir vitamino D šaltiniai, šios medžiagos gali būti kompensuojamos vartojant kitus gyvulinės kilmės produktus, pavyzdžiui, mėsą ir jūrų gėrybes (20).

Atsižvelgus į eliminacinės dietos apimtį pacientams gali būti skiriami maisto papildai (91). Ypač jų skyrimą reikėtų apsvarstyti vaikams, kurie vengia kelių alergenų ir turi papildomų mitybos apribojimų, pavyzdžiui, laikosi vegetarinės dietos (20). Papildų poreikis gali būti nustatomas apskaičiuojant maisto medžiagų suvartojimą iš maisto dienynų (91). Tačiau maisto dienynų naudojimas vaikams yra komplikuotas dėl sparčiai besikeičiančios mitybos ir skirtingo tėvų gebėjimo teisingai nurodyti suvartotus maisto kiekius (99). Maisto medžiagų žymenų nustatymas taip pat ne visada yra patikima priemonė sužinoti papildų poreikį, nes jų rezultatus lemia kompleksiškos maisto ir virškinimo proceso sąveikos, vaiko sveikatos būklė, be to, maistinių medžiagų koncentracija nustatomoje medžiagoje gali neatspindėti audiniuose esančių maisto medžiagų atsargų (100, 101). Todėl dažniausiai maisto papildai yra skiriami empiriškai įvertinus vaiko mitybą ir eliminuotus produktus (101). Rekomenduojant maisto papildus svarbu nustatyti tinkamą dozę ir preparatą, kurį vaikas geriausiai toleruos (91).

Ilgalaikės eliminacinės dietos gali sukelti mitybos nepakankamumą (12), todėl svarbu nuolat vertinti alergiškų maistui vaikų mitybą ir antropometrinius rodiklius (11). Ypatingą dėmesį mitybai reikėtų skirti konsultuojant vaikus, alergiškus pienui ar keliems maisto produktams ir turinčius gretutinių atopinių ligų (11). Nustačius augimo sutrikimus alergiškiems maistui vaikams,

rekomenduojama juos nukreipti dietologo (kitose šalyse dietisto) konsultacijai, o įtariant ir maitinimosi sutrikimus turi būti teikiama daugiadisciplinė logopedo, psichologo ir dietologo (ar dietisto) priežiūra (11). Nustatyta, kad daugiadisciplinės komandos įsitraukimas į alergiškų maistui vaikų priežiūrą turi teigiamos įtakos jų mitybai ir augimui (102).

Nors eliminacinė dieta išlieka pagrindinė alergijos maistui valdymo priemonė (12), naujausiose gairėse pabrėžiama, kad būtina reguliariai įvertinti, ar pacientas neišaugo alergijos, ypač pienui ir kiaušiniams, ir įvertinti mitybos apribojimų sušvelninimo galimybes (pvz., praplėsti pacientų maisto racioną termiškai apdorotais produktais) (97). Daugiau nei du trečdaliai vaikų, alergiškų kiaušiniams ir pienui, gali šiuos produktus vartoti gerai termiškai apdorotus (103, 104). Nustatyta, kad vaikai, kurie toleruoja gerai termiškai apdorotus pieno ir kiaušinių produktus ir juos įtraukia į reguliarią mitybą, alergiją maistui išauga greičiau nei tie, kurie reaguoja į šiuos produktus ir tęsia eliminacinę dietą (105, 106). Neseniai atliktame tyrime buvo nustatyta, kad termiškai apdorotą pieną toleruojantys vaikai, į kurių mitybą buvo įvesti pieno turintys produktai, išaugo alergiją maistui greičiau nei tie, kurie tęsė šių produktų eliminavimą (107). Apie alergiją kiaušiniams tokių duomenų dar trūksta (108). Nepaisant to, daugelis mokslininkų rekomenduoja įtraukti termiškai apdorotą pieną ir kiaušinius į mitybą juos toleruojantiems vaikams, nes tai reikšmingai sumažina mitybos apribojimus (109).

2.2.2. Eliminacinės dietos įtaka alergiškų maistui vaikų mitybai ir augimui

Augimo, maitinimosi problemos ir maisto medžiagų trūkumas yra dažni mitybos sutrikimai vaikystėje (11). Alergiškų maistui vaikų populiacijos heterogeniškumas apsunkina mokslinių išvadų generavimą apie mitybos sutrikimus šioje grupėje (110). Todėl vaikų alergijos maistui tyrimų rezultatų palyginimas yra taip pat sudėtingas (11). Nors atliktų mitybos tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiški, nepakankamas maisto medžiagų suvartojimas yra dažnas tarp alergiškų maistui vaikų, o jų augimas yra dažniau sutrikęs nei sveikų (11).

R. Meyer ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad apie 3 proc. vaikų, turinčių nuo IgE nepriklausančią virškinamojo trakto alergiją maistui, buvo išsekę, 9 proc. buvo per mažo ūgio ir beveik 22 proc. tiriamųjų nepasiekė vidutinių energijos normų mityboje (111). R. B. Canani ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad išsekimas, nepakankamas energijos, baltymų, kalcio ir cinko suvartojimas buvo dažnesnis tarp alergiškų maistui vaikų nei tarp sveikų (102). S. Flammarion ir kolegos nustatė, kad 7 proc. alergiškų vaikų augimas

buvo sulėtėjęs, 9 proc. vaikų buvo per mažo svorio, tačiau alergiškų vaikų energijos, makroelementų, fosforo, kalcio ir geležies suvartojimas nesiskyrė nuo sveikų vaikų (112).

Didelis dėmesys skiriamas analizuoti alergijos pienui įtaką vaikų augimui ir mitybai. Vertinant tyrimų rezultatus, stebima augimo sutrikimų tendencija tarp pienui alergiškų vaikų (11). R. M. Boaventura ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad beveik 4 proc. pienui alergiškų vaikų buvo per mažo svorio pagal kūno masės indeksą (KMI) ir žemesni nei kontrolinės grupės vaikai (113). M. C. Vieira ir kolegos nustatė, kad apie 15 ir 11 proc. vaikų iki 24 mėn. amžiaus, turinčių alergijos pienui simptomus, buvo atitinkamai per mažo svorio pagal amžių ir išsekę, o 24 proc. augimas buvo sulėtėjęs (114). C. B. Hobbs ir kolegų tyrime nustatyta, kad vaikai, kurie eliminavo pieno produktus, vidutiniškai buvo mažesnio svorio pagal ūgį ir turėjo mažesnį KMI nei vaikai, kurie vengė kitų produktų (115). V. B. Jensen ir bendraautorių tyrime vaikų, alergiškų karvių pienui ūgis pagal amžių buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su sveikais kontrolinės grupės asmenimis ir pirmos eilės šeimos nariais (116).

Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinės sveikatos ir mitybos ištyrimo apklausos duomenimis, pienui alergiškų vaikų vidutiniai svorio, ūgio, KMI įvertinimai ir kalcio suvartojimas buvo ženkliai mažesni nei pienui nealergiškų vaikų (117). J. M. Tiainen ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad pienui alergiškų vaikų ūgis pagal amžių buvo mažesnis nei sveikų vaikų, nors vidurkis buvo normalus. Pienui alergiški vaikai suvartojo mažiau baltymų, tačiau vidutinis energijos, cinko suvartojimas buvo per mažas abiejose grupėse (118). L. Nachshon ir bendraautorių publikuotame tyrime nurodyta, kad paaugliai ir jauni suaugusieji, turintys nuo IgE priklausančią alergiją pienui, suvartojo mažiau kalcio, tačiau gavo tokį patį kiekį kalorijų, baltymų, riebalų ir angliavandenių kaip ir kontrolinės grupės asmenys (119). Alergiškų asmenų kaulų mineralinis tankis buvo mažesnis nei kontrolinės grupės asmenų, nors vidutinis kalcio, fosforo, magnio, vitamino D ir parathormono kiekis serume nesiskyrė (119).

Panašu, kad yra ryšys tarp blogesnių antropometrinių rodiklių ir eliminuojamų alergenų skaičiaus (11). H. Cho ir kolegų atliktame tyrime vidutiniai svorio ir ūgio Z įvertinimai buvo mažesni tarp tų vaikų sergančių atopiniu dermatitu, kurie buvo įsijautrinę didesniam maisto alergenų skaičiui (120). E. M. Navarrete-Rodríguez ir kolegos taip pat nustatė, kad didesnis eliminuotų maisto alergenų skaičius yra susijęs su mažesniais ūgio ir svorio pagal amžių bei svorio pagal ūgį Z įvertinimais ir tik 5 proc. iš šių vaikų alergija maistui buvo patvirtinta (121). C. B. Hobbs ir kolegų tyrime nustatyta,

kad vaikai, besilaikantys eliminacinės dietos dėl nustatytos ar įtariamos alergijos maistui trims ir daugiau produktams, buvo mažesnio svorio ir ūgio nei tie, kurie vengė mažiau produktų (115). Panašius duomenis gavo S. Flammarion ir kolegos – vaikai, alergiški trims ir daugiau produktų, buvo žemesni nei vaikai, kurie buvo alergiški mažesniam skaičiui produktų (112). L. Christie ir kolegų tyrime nustatyta, kad vaikų, alergiškų maistui, ūgio pagal amžių pasiskirstymas buvo normalus, tačiau vaikai, kurie buvo alergiški dviem ar daugiau produktų, buvo žemesni nei tie, kurie buvo alergiški tik vienam produktui (122). Tuo tarpu M. J. Berry ir kolegų tyrimo duomenys rodo, kad maistui alergiški vaikai buvo žemesni už sveikus bendraamžius, palyginus jų augimo kreives, tačiau nebuvo nustatyta antropometrinių rodiklių ir maisto medžiagų suvartojimo skirtumų tarp vaikų, kurie eliminavo tik karvių pieną, ir tų, kurie taip pat eliminavo kviečius. Šiame tyrime vaikai buvo konsultuojami gydytojų ir dietistų komandos, tai galėjo turėti įtakos gautiems rezultatams (123).

Daugumoje aptartų tyrimų stebima maistui alergiškų vaikų augimo sutrikimų ir tam tikrų mikroelementų trūkumo tendencija. Šie tyrimai skiriasi įtrauktųjų amžiumi, alergijos maistui tipu, vengiamų alergenų skaičiumi, dietinio konsultavimo prieinamumu. Dalyje tyrimų alergija maistui rėmėsi tik būdinga simptomatika ar įsijautrinimo tyrimais, o kituose alergija maistui buvo patvirtinta, todėl rezultatai negali būti vienareikšmiškai vertinami. Reikalingi išsamesni daugiacentriai tyrimai, taikant vienodus tiriamųjų įtraukimo kriterijus, aiškinantis alergijos maistui įtaką vaikų augimui ir mitybai.

2.3. Alergiškų maistui vaikų gyvenimo kokybė

Alergija maistui gali neigiamai paveikti alergiškų asmenų gyvenimo kokybę (6): jie susiduria su paslėptų alergenų, atsitiktinių reakcijų baime, alergenų vengimo, nuolatinio budrumo ir nepagydomos ligos našta, veiklos ar kelionių apribojimais ir sumažėjusiu įgalinimo jausmu (124). Vaikų, kuriems alergija maistui nėra patvirtinta, o tik įtariama, psichinė sveikata yra žymiai blogesnė nei sveikų, todėl labai svarbu išsiaiškinti, ar vaikas iš tiesų yra alergiškas (125). Alergiškų asmenų gyvenimo kokybę gali nulemti įvairūs faktoriai – ligos sunkumas, amžius, produktų, kuriems asmuo yra alergiškas, rūšis ir skaičius (6, 9, 126).

Vyresnių vaikų gyvenimo kokybė yra blogesnė galimai dėl didesnio savarankiškumo ir patiriamo nerimo, kai jie būna be tėvų priežiūros (127). Alergiški maistui vaikai privalo išmokti vengti alergenų ir tinkamai elgtis

įvykus alerginei reakcijai (128). Jie turi būti apdairūs ne tik mokykloje, renginių, švenčių metu, bet ir savo namuose (128). Tai gali sukelti stresą, ypač kai vaikas yra vienas ir turi savarankiškai nuspręsti, kuriuos produktus gali vartoti (128).

Alergiški maistui vaikai dažnai susiduria su patyčiomis ir smurtu (129). E. Shemesh ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad beveik trečdalis maistui alergiškų vaikų susiduria su įžeidinėjimu ir grasinimais mokykloje (130). J. A. Lieberman ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad su patyčiomis susidūrė beveik ketvirtadalis vaikų, daugiau kaip pusė šių vaikų susidūrė su fizinėmis patyčių išraiškomis – prilietimais alergenu, alergeno metimu į vaiką ar net tyčiniu maisto užteršimu (131).

Alergiški maistui vaikai dažniau praleidžia pamokas (127) ir rečiau dalyvauja tam tikruose socialiniuose susibūrimuose, todėl gali jaustis atskirti nuo kitų (128). Šie vaikai neretai patiria alerginių reakcijų ugdymo įstaigose (132). Dėl to jose turėtų būti sukurti planai, kaip užkirsti kelią alerginėms reakcijoms ir kaip elgtis joms įvykus (133). Kai kurios ugdymo įstaigos imasi drastiškų priemonių, tokių kaip alergeno vartojimo draudimas visiems vaikams arba tam tikrose įstaigos vietose (134). Tačiau ne visos strategijos yra efektyvios mažinant sunkių alerginių reakcijų dažnį mokyklose (135). Visgi kartais adaptacija prie aplinkos yra pertekliniai taikoma vaikams, kuriems alergija maistui nėra patvirtinta (136), tai dar kartą pabrėžia tikslios alergijos maistui diagnostikos svarbą. Nors dauguma mokytojų žino dažniausius alerginės reakcijos ir anafilaksijos simptomus, tik kiek daugiau nei trečdalis žino indikacijas adrenalinui panaudoti (137). Daugiau kaip ketvirtadalis tėvų abejoja mokyklų saugumu alergiškiems vaikams (138). Mokyklų darbuotojų mokymas ir alergiško maistui vaiko priežiūros plano sudarymas gali sumažinti tėvų nerimą (139).

Alergiškų vaikų tėvai susiduria su stresu, kadangi turi užtikrinti savo vaikų saugumą (140). Tarp tėvų dažnai kyla nesutarimų dėl besiskiriančio požiūrio į alergiško vaiko auginimą ir kyla įtampa dėl kitų šeimos narių supratimo apie alergijos maistui pavojus trūkumo (140). Patiekalų planavimas ir apsipirkimas užtrunka ilgiau ir gali sukelti stresą (128). Alergija maistui labiau paveikia alergiškų vaikų mamas, palyginus su vaikų tėvais, jos nurodo didesnį nerimo lygį ir blogesnę psichologinę ir fizinę gyvenimo kokybę (141). Maisto gaminimas yra svarbus motinoms tenkantis vaidmuo, alergiškų maistui vaikų mamos turi užtikrinti saugų maisto paruošimą, žinodamos galimas su maisto alergenais susijusias rizikas (142). Nors ilgainiui jos prisitaiko prie vaiko maisto alergijos, nenumatyti įvykiai alergiškų vaikų mamoms gali sukelti nerimą (142). Visgi daugelis apribojimų, sumažinančių

šeimų gyvenimo kokybę, kyla iš nepagrįstų baimių, todėl diagnozuojant alergiją maistui svarbu suteikti realistišką informaciją apie alergijos maistui pavojus jų neišpučiant, bet ir nesumenkinant (127). Svarbu reguliariai vertinti alergiškų vaikų ir jų tėvų gyvenimo kokybę, bendradarbiauti su mokyklomis, identifikuoti patyčių atvejus (143), laiku atpažinti nerimo sutrikimus ir prireikus skatinti pacientus kreiptis į psichikos sveikatos specialistus (144).

Alergiškų vaikų ir jų tėvų gyvenimo kokybė turi būti reguliariai įvertinama naudojant specialius klausimynus (143). Nemažai tokių klausimynų buvo sukurta Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje (124). Europoje validuoti alergijos maistui gyvenimo kokybės klausimynai (FAQLQ – angl. *Food Allergy Quality of Life Questionnaire*), apimantys įvairias amžiaus grupes ir tėvų vertinimo formą, skirtą matuoti tėvų suvokiamą vaikų iki 12 metų amžiaus gyvenimo kokybę (145-148). Alergijos maistui gyvenimo kokybės klausimynai yra sudaryti iš trijų subskalių: emocinio poveikio, nerimo dėl maisto ir socialinių bei mitybos apribojimų ir 25–30 klausimų, kurie įvertinami 0–6 balų skale, kai didesnis įvertinimas nurodo blogesnę gyvenimo kokybę (145-148). Alergijos maistui nepriklausomas matmuo (FAIM – angl. *Food Allergy Independent Measure*), sukurtas siekiant validuoti alergijos maistui gyvenimo kokybės klausimynus, vertina pacientų lūkesčius dėl alergijos maistui eigos (124, 145, 149).

Maisto alergijos gyvenimo kokybės klausimynai nevertina tėvų gebėjimo susitvarkyti su savo vaiko alergija maistui, todėl buvo sukurta alergijos maistui saviveiksmingumo skalė tėvams (FASE-P – angl. *Food Allergy Self-Efficacy Scale for Parents*) (150). Šią skalę sudaro 21 teiginys, vertinamas nuo 0 iki 100, kai didesnis įvertinimas rodo didesnį tėvų užtikrintumą susitvarkyti su vaiko alergija maistui. Teiginiai yra sugrupuoti į penkias subskales: atsargumo priemonės ir alerginių reakcijų prevencija, alerginės reakcijos valdymas, alergenų identifikavimas, informacijos apie alergiją maistui ieškojimas ir socialinių veiklų, susijusių su alergija maistui, valdymas (150).

Alergijos maistui gyvenimo kokybės klausimynai ir tėvų alergijos maistui saviveiksmingumo skalės gali padėti vertinant tam tikrų intervencijų efektyvumą maistui alergiškų vaikų sveikatos priežiūroje (150-152). Termiškai apdorotų alergenų formų įvedimas alergiškiems asmenims (6), maisto oralinė imunoterapija (9) ir POM atlikimas (8) yra susiję su geresne vaikų gyvenimo kokybe. Pacientų mokymo programos taip pat yra potenciali priemonė pagerinti alergiškų vaikų gyvenimo kokybę (10), pripažįstama, kad tokių mokomųjų intervencijų trūksta.

Mokymas yra kasdienė specialistų, konsultuojančių alergiškus asmenis ir alergiškų vaikų artimuosius, darbo dalis. Alergiški asmenys susiduria su

ribotu alergijos maistui specialistų prieinamumu, todėl gali ieškoti informacijos nepatikimuose internetiniuose ištekliuose ar pasitelkti įrodymais nepagrįstas gydymo priemones (153, 154). Negana to, dalis alergiškų asmenų artimųjų sąmoningai nesuteikia jiems reikalingos pagalbos dėl tam tikrų įsitikinimų, nežinojimo ar baimių (155). Alergiški pacientai ir jų tėvai turi būti mokomi, kaip saugiai eliminuoti maisto alergenus (88), konsultuojami, kaip užtikrinti adekvačią alergiško vaiko mitybą (11), atpažinti ir valdyti alergines reakcijas (156). Tačiau mokymas neturėtų apsiriboti tik pacientais ir jų artimaisiais, kadangi alergiškų asmenų, o ypač vaikų sveikata priklauso nuo aplinkinių supratingumo ir žinių, todėl idealiu atveju apie alergiją maistui turėtų būti šviečiami maisto tiekėjai (157), ugdymo įstaigų darbuotojai ir visa visuomenė (85). Vaikų alergologai, pediatrai, specializuotos slaugytojos, pacientų organizacijos, alergiškų vaikų tėvai ir internetiniai ištekliai yra galimi alergijos maistui politikos kūrimo ir mokymo šaltiniai visuomenei (85). Kuriama alergiškų asmenų apsaugos politika turi remtis įrodymais ir ekspertų sutarimu, ir neturėtų būti išskirianti ar diskriminuojanti, o mokanti ir apsauganti (85).

Kadangi daugėja visą darbo dieną dirbančių žmonių, nuotolinis mokymas yra rentabilus būdas asmenims suteikti prieinamą mokymą (152). Yra duomenų, kad mokymasis internetu toks pats veiksmingas kaip mokymasis akis į akį (158). Neseniai atlikto tyrimo metu patvirtinta, kad internetinė maisto alergijos ir anafilaksijos valdymo mokymo programa reikšmingai pagerino besimokiusiųjų užtikrintumą valdant alergiją maistui ir anafilaksines reakcijas, palyginus su kontroline grupe, besinaudojusia edukacine knygele (152). Kitas tyrimas taip pat patvirtino, kad tėvų žinios apie alergiją maistui, ypač bendrųjų ir klinikinių požymių srityje, pagerėjo dalyvaujant internetinėje mokymo programoje (159). Nuotolinio mokymo platformos buvo naudingos edukuojant mokytojus alergijos maistui tema (160). Numatomi mokymo įrankių tyrimai ir maisto tiekimo įstaigų darbuotojų mokymo efektyvumui įvertinti (161).

Alergija maistui turi įvairiapusį poveikį fizinei ir psichinei sveikatai, ji gali paveikti tiek alergiškus vaikus, tiek aplinkinius. Todėl yra labai svarbu suteikti įvairiapusišką pagalbą alergiškiems vaikams ir jų šeimoms, stiprinti visuomenės supratimą apie šią problemą ir ieškoti naujų būdų, kaip galima būtų pagerinti alergijos maistui paveiktų asmenų gyvenimo kokybę.

3. METODAI

3.1. Darbo metodika ir tiriamieji

I etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumai

Siekiant išanalizuoti vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumus į perspektyvinį kohortos tyrimą įtraukti 63 vaikai nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus.

Surinkus demografinius, anamnezės ir atliktų įsijautrinimo tyrimų duomenis tiriamiesiems buvo atlikti atviri POM su kiaušiniais arba pienu, vadovaujantis Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VULSK) patvirtinta procedūra P127 „Provokacinis oralinis mėginys“. Išmatavus tiriamųjų ūgį ir svorį šie rodikliai buvo konvertuojami į Z vertes (svoris pagal amžių, ūgis pagal amžių, svoris pagal ūgį ir KMI) naudojantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) „Anthro Survey Analyser“ programa.

Tiriamųjų atstovai turėjo užpildyti lingvistiškai validuotą alergijos maistui gyvenimo kokybės klausimyno tėvų formą (FAQLQ-PF), alergijos maistui nepriklausomą matmenį (FAIM) (145) ir alergijos maistui saviveiksmingumo skalę tėvams (FASE-P) (150) (1 ir 2 priedai). Gavus autorių leidimus, anglų kalba išleisti klausimynai ir skalės į lietuvių kalbą buvo verčiami vadovaujantis PSO vertimo gairėmis (162). Du vertėjai, kurių gimtoji kalba yra lietuvių, atliko pirminį klausimynų ir skalių vertimą, išversti klausimynai ir skalės buvo aptarti trijų gydytojų vaikų alergologų, pagal kurių rekomendacijas buvo pakoreguotos klausimų formuluotės. Po to klausimynai ir skalės buvo išversti atgal į anglų kalbą dviejų profesionalių nepriklausomų vertėjų, kurie nebuvo susipažinę su pirminėmis originaliomis anglų kalbos versijomis. Tyrimo grupei aptarus išverstas versijas, suderinta klausimyno versija lietuvių kalba buvo pateikta dešimčiai tėvų, kurių vaikai alergiški maistui, tuomet pagal tėvų pastebėjimus buvo galutinai pakoreguotas klausimynų turinys.

Tiriamųjų atstovų taip pat buvo prašoma užpildyti apytikriai apskaičiuotą trijų dienų maisto dienyną (3 priedas). Maisto dienyną sudarė pildymo instrukcija, pavyzdinė dienyno forma ir trijų dienų įrašų formos. Tiriamųjų atstovai dienyne turėjo tris dienas fiksuoti savo vaiko vartojamą maistą, gėrimus, maisto papildus, kūdikių mišinius ir žindymo trukmę. Suvartotas maisto produktų kiekis buvo įrašomas gramais, mililitrais, vienetais arba buitiniais matavimo vienetais (pvz., šaukštais ar stiklinėmis), nurodant

komercinių maisto produktų pavadinimus ir naminių patiekalų sudedamąsias dalis. Tėvų buvo prašoma dienyną pildyti tomis dienomis, kurios geriausiai atspindėjo įprastinę vaiko mitybą. Maisto dienynų analizė buvo atliekama naudojantis mitybos analizės programa „NutriData“ (163). Jei informacija apie naminio patiekalo receptūrą nebuvo pateikta, buvo naudojami maisto produktų sudėties ir energijos duomenų bazėse esantys standartinių patiekalų maistingumo duomenys. Suvartoto motinos pieno kiekis buvo apskaičiuojamas pagal publikuotas normas (164). Energijos ir maisto medžiagų suvartojimas buvo apskaičiuojamas vertinant trijų dienų vidurkį, padalijamas iš rekomenduojamų paros normų (RPN) pagal amžių ir išreiškiamas procentais (165, 166). Vaikų mitybos įvairovei įvertinti buvo naudojamas 22 maisto piramidės pogrupių matmuo (167), kuriuo remiantis buvo skiriamas vienas taškas, jei tiriamasis suvartodavo bent pusę amžiui būdingo maisto davinio per tris dienas. Nepakankamai išsamiai užpildyti maisto dienynai nebuvo įtraukti į analizę.

Tiriamųjų įtraukimo kriterijai:
1. Vaikai nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus bei jų atstovai.
2. Vaikai, kuriems įtariama ar patvirtinta alergija kiaušiniams arba pienui.
3. Po žodinio informavimo vaikų atstovai sutiko dalyvauti tyrime ir buvo veiksnūs pasirašyti rašytinę informavimo formą sutikdami dalyvauti tyrime.

Tiriamųjų neįtraukimo kriterijai:
1. Vaikai, kuriems alergija kiaušiniams arba pienui buvo mažai tikėtina (vaikai, kurie neseniai valgė įtariamą maisto produktą be simptomų arba kurie nevalgė jo pastaruoju metu, tačiau niekada neturėjo simptomų ir nebuvo jam įsijautrinę).
2. Vaikai, kuriems POM buvo kontraindikuojamas.
3. Vaikai, sergantys gretutinėmis lėtinėmis ligomis, turinčiomis įtakos vaiko maitinimuisi ir augimui.
4. Tiriamųjų atstovai nepageidavo dalyvauti tyrime arba negalėjo pasirašyti rašytinės informavimo formos, nurodančios sutikimą dalyvauti tyrime.
Ekskliuduotų tiriamųjų dėl reikšmingų gretutinių ligų tyrime nebuvo.

Vilniaus regiono biomedicininių tyrimų etikos komitetas suteikė leidimą atlikti šį perspektyvinį tyrimą (Nr.158200-18/4-1029-529) (4 priedas).

3.1.1. II etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė

Siekiant išanalizuoti alerginių tyrimų (ODM su natyviniais maisto alergenais ir sIgE maisto alergenų ekstraktams ir jų molekuliniams komponentams) vertę alergijos kiaušiniams ir pienui diagnostikoje, atliktas retrospektyvinis kohortos tyrimas. Tyrimo metu išanalizuota vaikų nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus, kuriems 2011–2019 m. VULSK Pediatrijos centre atlikti POM su kiaušiniais arba karvių pienu, medicininė dokumentacija. Iš viso išanalizuoti 284 atviri POM, o į galutinę analizę pateko 263 POM, atlikti su mažai termiškai apdorotu pienu (pasterizuotu karvių pienu arba karvių pieno mišiniu kūdikiams iki 12 mėnesių), liesais karvių pieno milteliais, gerai termiškai apdorotu karvių pienu (keksiuku), mažai termiškai apdorotais kiaušiniais (pasterizuotais kiaušinių baltymų milteliais), 10 minučių virtais kiaušiniais (kietai virtais) arba gerai termiškai apdorotais kiaušiniais (keksiuku). Geras terminis apdorojimas – tai maisto produkto paruošimas pagal specialią receptūrą maišant jį su kviečių ar kitais toleruojamais miltais ir kepant orkaitėje 30 minučių 170–180 Cº temperatūroje.

Į tyrimą įtrauktiems vaikams POM buvo atliekami vadovaujantis VULSK patvirtinta procedūra P127 „Provokacinis oralinis mėginys“, dozes skiriant kas 20 minučių. Minimali kumuliacinė baltymo dozė, pasiekta POM metu, buvo 2,9 g. Greito tipo reakcija buvo laikoma teigiama, kai POM metu arba per 2 valandas po paskutinės mėginio dozės išsivystydavo objektyvūs klinikiniai simptomai (anafilaksinės reakcijos, nustatytos pagal H. A. Sampson klinikinius anafilaksijos diagnostikos kriterijus) (168), odos simptomai (išplitusi eritema, makulinis ar makulopapulinis bėrimas, dilgėlinė arba angioneurozinė edema), rinitas arba konjunktyvitas, virškinamojo trakto simptomai (vėmimas ir viduriavimas), kvėpavimo takų simptomai (stridoras, kosulys, švokštimas), širdies ir kraujagyslių sistemos bei pakitusio elgesio simptomai). Greitojo tipo reakcijos buvo laikomos neigiamomis, jei per dvi valandas po amžiui tinkamos maisto porcijos suvartojimo neišsivystė alerginės reakcijos simptomai (išskyrus du tiriamuosius, kuriems praėjus 4 valandoms po paskutinės POM dozės pasireiškė tipiški nuo IgE priklausančios reakcijos simptomai).

Odos dūrio mėginiai buvo atlikti pagal standartinę procedūrą (44), naudojant vienašmenius metalinius lancetus, su pasterizuotu karvių pienu, žaliu vištų kiaušinių baltymu, ODDM buvo atlikti su 10 minučių virtu kiaušinio baltymu. Specifinių IgE kiekiai pieno ekstraktui, kazeinui, β-laktoglobulinui, kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui ir ovomukoidui

buvo nustatyti naudojant *ImmunoCAP* sIgE tyrimo metodiką (*ImmunoCAP*; „Phadia“, „Thermo Fisher Scientific“, Inc. Upsala, Švedija). Į analizę įtraukti įsijautrinimo tyrimų, atliktų 3 mėnesių laikotarpiu iki POM, rezultatai, kurie buvo palyginti su POM išvadomis.

Tiriamųjų įtraukimo kriterijai:
1. Vaikai nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus, kuriems buvo atliktas POM su karvių pienu arba kiaušiniais.
2. Vaikai, kuriems 3 mėnesių laikotarpiu iki POM buvo atlikti įsijautrinimo tyrimai: ODM su pasterizuotu karvių pienu, žaliu vištos kiaušinių baltymu, ODDM su kietai virtu vištos kiaušinio baltymu arba nustatyti sIgE lygiai pieno ekstraktui, kazeinui, *β*-laktoglobulinui, kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui ir ovomukoidui naudojant *ImmunoCAP* sIgE tyrimo metodiką.

Tiriamųjų neįtraukimo kriterijai:
1. Vaikai, kuriems 3 mėn. laikotarpiu iki POM neatlikti įsijautrinimo tyrimai: ODM su pasterizuotu karvių pienu, žaliu vištos kiaušinių baltymu, ODDM su kietai virtu vištos kiaušinio baltymu arba sIgE lygiai pieno ekstraktui, kazeinui, *β*-laktoglobulinui, kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui ir ovomukoidui *ImmunoCAP* metodika arba nebuvo įmanoma gauti šių įsijautrinimo tyrimų duomenų.
2. Vaikai, kurių POM rezultatas buvo abejotinas.
Iš analizės ekskliuduoti 21 POM dėl nepakankamų duomenų arba abejotinų rezultatų.

Vilniaus regiono biomedicininių tyrimų etikos komitetas suteikė leidimą atlikti šį retrospektyvinį tyrimą, atleisdamas nuo informuoto asmens sutikimo reikalavimo (Nr.158200-18/4-1029-529) (4 priedas).

3.1.2. III etapas – vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profiliai

Siekiant išanalizuoti vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams (pienui, kiaušiniams ir riešutams) molekulinius profilius buvo atliktas retrospektyvinis skerspjūvio tyrimas. Į tyrimą įtraukti 576 vaikų iki 18 metų amžiaus, kuriems buvo atliktas išplėstinis alergenų, jų komponentų ir bendrojo IgE tyrimas – ALEX² *Allergy Explorer*, duomenys. Įtraukti dviejuose centruose – VULSK ir UAB „Rezus.lt“ laboratorijose nuo 2019 m.

lapkričio 1 d. iki 2021 m. gegužės 1 d. atliktų ALEX² *Allergy Explorer* tyrimų duomenys.

Vienmomentiškai gauti nuasmeninti skaitmeniniai medicininiai duomenys (tiriamųjų amžius, lytis, sIgE koncentracija prieš maisto ir aplinkos alergenus ir jų molekulinius komponentus, bendrojo IgE koncentracija) nebuvo atrenkami pagal diagnozę ar kitokius kriterijus, išskyrus amžiaus kriterijų. Siekiant išanalizuoti įsijautrinimo maisto alergenams tendencijas pagal vaiko amžių, tiriamųjų duomenys buvo kategorizuoti pagal amžiaus grupes: 0–2, 3–6, 7–12 ir 13–18 metų. Įsijautrinimas buvo apibrėžiamas sIgE lygiu aukštesniu nei 0,3 kUA/L, pagal ALEX² *Allergy Explorer* gamintojo rekomendacijas. Analizuotų alergenų sąrašas pateikiamas 5 priede.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:
1. Vaikų iki 18 metų, kuriems buvo atliktas išplėstinis alergenų, jų komponentų ir bendrojo IgE tyrimas, duomenys, kurie nebuvo atrenkami pagal diagnozę ar kitokius kriterijus, išskyrus amžių.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:
1. Išplėstiniame alergenų, jų komponentų ir bendrojo IgE tyrime nustatytas įsijautrinimas kryžmiškai reaktyvioms angliavandenių determinantėms.

Vilniaus regiono biomedicininių tyrimų etikos komitetas suteikė leidimą atlikti šį retrospektyvinį tyrimą, atleisdamas nuo informuoto asmens sutikimo reikalavimo (Nr. 2021/11-1379-869) (6 priedas).

3.2. Tiriamųjų imties apskaičiavimas

I ir II etapų imtis apskaičiuota remiantis oficialiosios statistikos portalo duomenimis pagal 2018 m. pradžioje Lietuvoje gyvenančių vaikų iki 12 metų amžiaus skaičių – 370 095 (169). Pasirinkus 5 proc. paklaidos tikimybę ir 95 proc. patikimumo intervalą ir atsižvelgus į įsijautrinimo maisto alergenams dažnį Europoje (vertinant ODM) – 2,7 proc. (170), rekomenduojamas imties dydis buvo 44 vaikai. Siekiant apskaičiuoti alerginių tyrimų diagnostinę vertę alergijos pienui ir kiaušiniams diagnostikoje svarbi ne tik tiriamųjų imtis, bet ir teigiamų POM rezultatų skaičius, todėl faktiškai analizei reikalingas POM skaičius buvo didesnis. III etapo imtis apskaičiuota remiantis oficialiosios statistikos portalo duomenimis pagal 2020 m. pradžioje Lietuvoje gyvenančių nepilnamečių skaičių – 498 821 (169). Pasirinkus 5 proc. paklaidos tikimybę ir 95 proc. patikimumo intervalą, rekomenduojamas imties dydis buvo 384

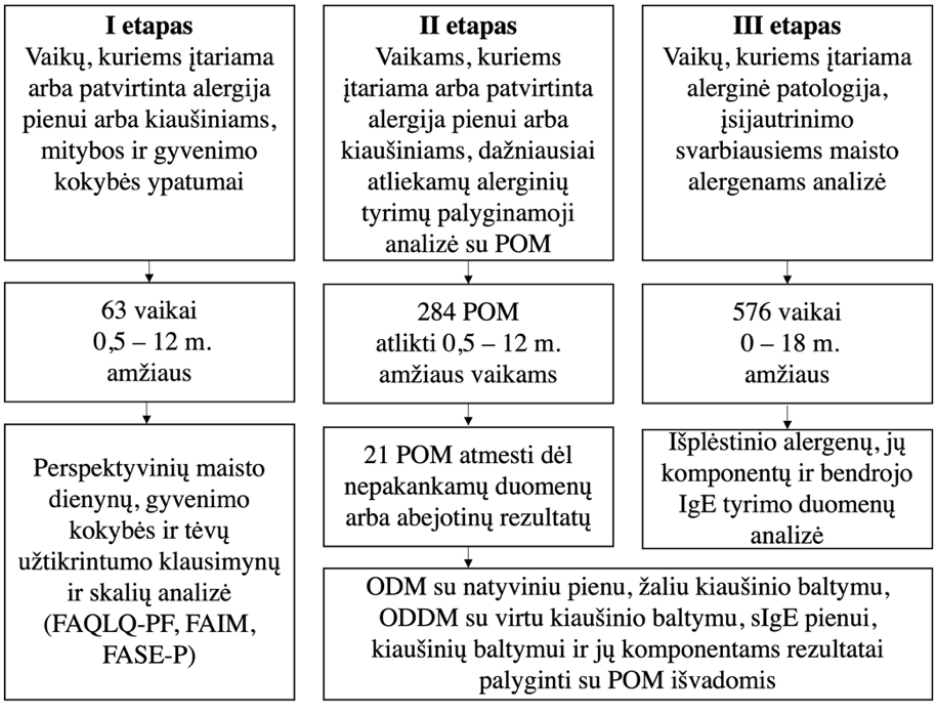
vaikai. Imtis apskaičiuota pagal formulę $n = N * X / (X + N - 1)$. Atlikus *post hoc* analizę „G*Power 3.1“ programa nustatyta, kad atlikti skaičiavimai patenkino reikalavimą, kad kriterijaus galia būtų ne mažesnė kaip 0,8, kai kriterijaus reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$.

3.3. Statistinė analizė

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant „Microsoft Excel“ ir SPSS (27.0.1 leidimas; SPSS Inc., Chicago, IL, JAV) programas. Kategoriniai kintamieji pateikti absoliučiais skaičiais ir procentais. *Chi* kvadrato (x^2) testas arba Fišerio tikslusis testas (angl. *Fischer's exact test*) taikyti nustatyti skirtumus tarp kategorinių kintamųjų. *Phi* (φ) arba Kramerio *V* (φc) koeficientas naudotas kategorinių kintamųjų ryšiui įvertinti. Galimybių santykis (angl. *odds ratio* – OR) taikytas nustatyti santykį tarp tam tikrų rizikos veiksnių ir išeičių. Tęstinių kintamųjų vidutinės vertės buvo pateikiamos vidurkiais ($\bar{x}$) ir standartiniais nuokrypiais (angl. *standard deviation* – SD) arba medianomis ($\tilde{x}$), minimaliomis bei maksimaliomis vertėmis arba interkvartiliniu intervalu (angl. *interquartile range* – IR). Kintamųjų skirstinių normalumui patikrinti buvo naudojamas Šapiro ir Vilko (angl. *Shapiro-Wilk*) kriterijus. Normaliai pasiskirsčiusių kintamųjų dispersijos buvo patikrintos *F* testu. Normaliai pasiskirsčiusių kintamųjų su vienodomis dispersijomis vidurkiai buvo lyginami naudojant Stjudento *t* testą, o daugiau nei dviejų testavimo grupių atveju taikyta vienfaktorinė dispersinė analizė (angl. *Analysis of Variance* – ANOVA). Nenormaliai pasiskirsčiusių tęstinių kintamųjų skirtumams palyginti naudotas Mano ir Vitnio *U* (angl. *Mann-Whitney U*) kriterijus. Tęstinių kintamųjų ryšys analizuotas atliekant koreliacijas ir dauginę tiesinę regresiją.

Požymių dažnių lentelės buvo naudojamos ODM ir sIgE jautrumui bei specifiškumui, palyginus su POM rezultatu, nustatyti. Teigiami ir neigiami tikėtinumo santykiai (angl. *positive and negalitve likelihood ratio* – LR+ ir LR-), 95 proc. pasikliautiniai intervalai (angl. *confidence interval* – CI) buvo apskaičiuoti naudojant *MedCalc* diagnostinių testų vertinimo skaičiuoklę (171). Diagnostinis ODM ir sIgE tikslumas buvo įvertintas braižant sprendimus priimančiojo ypatybių kreives (angl. *receiver operating characteristic* – ROC), siekiant nustatyti plotą po kreive (angl. *area under the curve* – AUC). Slenkstinės vertės, atitinkančios apytiksliai 95 proc. tyrimo specifiškumą (aukšto specifiškumo vertės), buvo nustatytos iš ROC analizės. Aukštoms numatomos tikimybės vertėms nustatyti buvo pasitelkta dvireikšmė

logistinė regresija (angl. *binary logistic regression*). $P \leq 0{,}05$ vertės buvo laikomos statistiškai reikšmingomis.



1 paveikslas. Disertacijos metodikos etapų schema

4. REZULTATAI

4.1. I etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumai

4.1.1. Vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ypatumai

Siekiant išanalizuoti vaikų, kuriems įtariama ar nustatyta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumus į tyrimą įtraukti 63 vaikai nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus. Dauguma įtrauktųjų buvo vyriškos lyties 39 (61,9 proc.). Įtrauktųjų amžius buvo nuo 9 iki 144 mėnesių (nuo 0,8 iki 12 metų) ($\tilde{x}$ = 26 mėn. (2,2 metų)). Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai ypatumai nurodyti 1 lentelėje.

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai ypatumai

Charakteristika	n (proc.)
Vyriška lytis	39 (61,9)
Gretutinės ligos	
Atopinis dermatitas	56 (88,9)
Astma	13 (20,6)
Alerginis rinitas	21 (33,3)
Anafilaksija anamnezėje	25 (39,7)
Teigiama šeimos alergologinė anamnezė	30 (47,6)
Pačių pranešta alergija maistui	
Kiaušiniams	41 (65,1)
Pienui	35 (55,6)
Medžių riešutams	15 (23,8)
Žemės riešutams	13 (20,6)
Kitiems produktams	9 (14,3)
Kviečiams	8 (12,7)
Žuviai	7 (11,1)
Daržovėms	6 (9,5)
Sojų pupelėms	5 (7,9)
Vaisiams	4 (6,3)
Sezamo sėkloms	3 (4,8)
Jūrų gėrybėms	2 (3,2)

Dažniausiai tiriamųjų patiriami simptomai alerginių reakcijų metu buvo odos paraudimas – 37 (58,7 proc.), niežulys – 33 (52,4 proc.), dilgėlinė – 25 (39,7 proc.) ir atopinio dermatito paūmėjimas – 22 (34,9 proc.), kitų reakcijų dažnis nurodytas 2 lentelėje.

2 lentelė. Dažniausiai tiriamųjų patiriami alerginių reakcijų simptomai

Simptomai	n (proc.)
Odos paraudimas	37 (58,7)
Odos niežulys	33 (52,4)
Dilgėlinė	25 (39,7)
Atopinio dermatito paūmėjimas	22 (34,9)
Akių paraudimas	19 (30,2)
Pilvo diegliai	17 (27,0)
Apsunkintas kvėpavimas	16 (25,4)
Užburkusi nosis	14 (22,2)
Akių niežulys	13 (20,6)
Sloga	13 (20,6)
Švokštimas	13 (20,6)
Kosulys	13 (20,6)
Vėmimas	13 (20,6)
Lūpų niežulys	12 (19,0)
Čiaudulys	12 (19,0)
Dusulys	12 (19,0)
Patinimas	12 (19,0)
Pykinimas	12 (19,0)
Burnos niežulys	9 (14,3)
Viduriavimas	9 (14,3)
Gerklės niežulys	7 (11,1)
Ašarojimas	7 (11,1)
Gerklės veržimas	7 (11,1)
Suglebimas	6 (9,5)
Apsunkintas rijimas	5 (7,9)
Užkimimas	5 (7,9)
Ausų niežulys	3 (4,8)
Dažnas širdies plakimas	3 (4,8)
Sąmonės netekimas	2 (3,2)
Galvos svaigimas	1 (1,6)

Iš viso vaikams buvo atlikti 59 POM, iš kurių 17 (28,8 proc.) buvo atlikti su gerai termiškai apdorotais kiaušiniais, 6 (10,2 proc.) – su kietai virtais

kiaušiniais, 5 (8,5 proc.) – su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais, 20 (33,9 proc.) – su mažai termiškai apdorotu pienu ir 11 (18,6 proc.) – su gerai termiškai apdorotu pienu. Iš viso nustatyta 15 (25,4 proc.) teigiamų ir 5 (8,5 proc.) abejotini mėginių rezultatai. Greitojo tipo reakcijos buvo nustatytos 10 (16,9 proc.), o lėtojo tipo – 7 (11,9 proc.) vaikams. Trys vaikai (5,1 proc.) nepabaigė POM dėl maisto aversijos ar atsisakymo valgyti maistą (du su gerai termiškai apdorotu kiaušiniu ir vienas su mažai termiškai apdorotu pienu). POM metu stebėtų reakcijų pasiskirstymas pateiktas 3 lentelėje.

3 lentelė. Provokacinių oralinių mėginių rezultatai

POM tipas	POM rezultatas	Neigiamas	Teigiamas	Abejotinas
Greito tipo reakcija				
Su gerai termiškai apdorotais kiaušiniais	n	13	2	0
	proc.	86,7	13,3	0,0
Su kietai virtais kiaušiniais	n	3	3	0
	proc.	50,0	50,0	0,0
Su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais	n	4	0	1
	proc.	80,0	0,0	20,0
Su gerai termiškai apdorotu pienu	n	10	1	0
	proc.	90,9	9,1	0,0
Su mažai termiškai apdorotu pienu	n	14	4	1
	proc.	73,7	21,1	5,3
Lėto tipo reakcija				
Su gerai termiškai apdorotais kiaušiniais	n	14	1	0
	proc.	93,3	6,7	0,0
Su kietai virtais kiaušiniais	n	6	0	0
	proc.	100,0	0,0	0,0
Su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais	n	5	0	0
	proc.	100,0	0,0	0,0
Su gerai termiškai apdorotu pienu	n	9	1	1
	proc.	81,8	9,1	9,1
Su mažai termiškai apdorotu pienu	n	14	5	0
	proc.	73,7	26,3	0,0

Vaikų ūgis buvo nuo 76,0 iki 148,0 cm ($\tilde{x}$ = 89,0 cm), svoris nuo 8,8 iki 37,0 kg ($\tilde{x}$ = 13,0 kg), KMI – nuo 13,3 iki 20,7 ($\tilde{x}$ = 15,9). Į išsamią antropometrinę analizę buvo įtraukti 44 vaikų iki 60 mėnesių amžiaus duomenys (dėl *WHO*

Anthro Survey Analyser programos apribojimų). Antropometrinių rodiklių Z verčių pasiskirstymas pagal amžių pateiktas 4 lentelėje.

4 lentelė. Antropometrinių rodiklių Z verčių pasiskirstymas pagal amžių

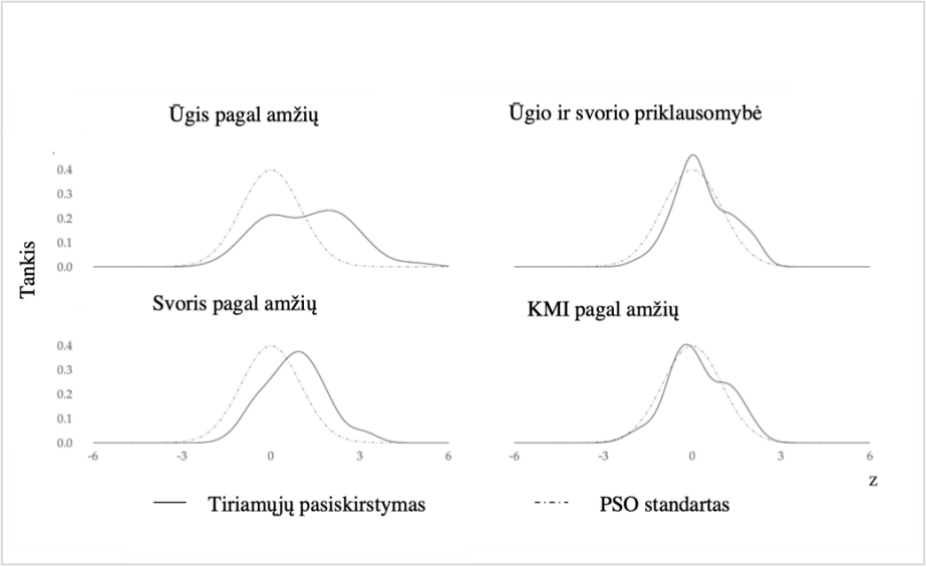
Amžiaus grupės (mėnesiai)	n	Ūgis	SD	Svoris	SD	KMI	SD	Svoris pagal ūgį	SD
				Z vertės ($\bar{x}$)					
6-11	5	2,54	0,47	1,29	1,07	-0,16	1,17	0,28	1,22
12-23	22	1,43	1,49	1,06	1,03	0,37	1,04	0,56	1,01
24-35	8	0,49	1,36	0,33	0,80	0,02	1,02	0,04	0,91
36-47	3	0,49	1,26	0,30	0,60	-0,03	0,49	0,04	0,38
48-59	6	0,54	1,19	0,43	1,12	0,20	0,77	0,10	0,65
Visi	44	1,20	1,44	0,82	1,02	0,20	0,97	0,34	0,94

Paaiškinimai: $\bar{x}$, vidurkis; SD, standartinis nuokrypis.

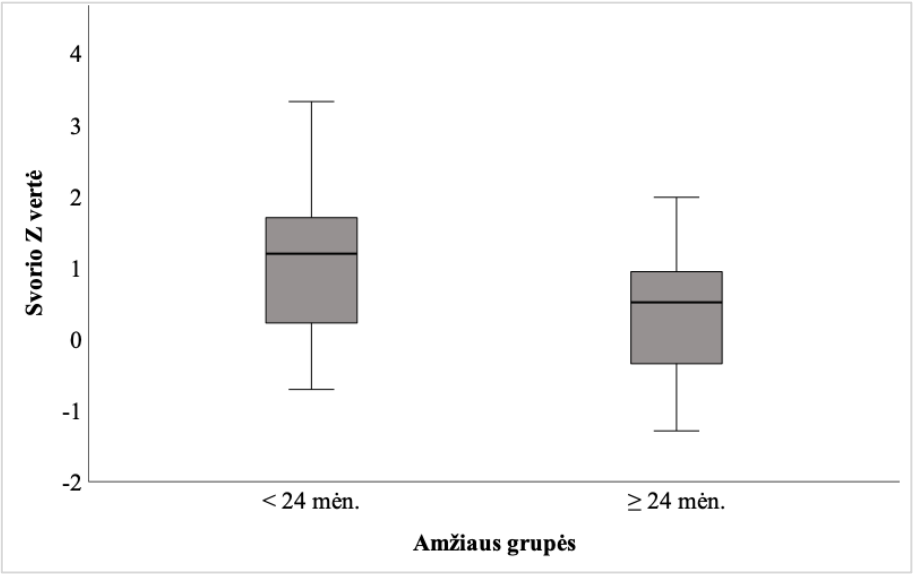
Nebuvo nė vieno vaiko, su per mažu svoriu pagal amžių, augimo sulėtėjimu ar išsekimu. Vieno vaiko (2,3 proc.) KMI Z įvertis buvo mažesnis nei 2 SD. Trys vaikai (6,8 proc.) 6 – 23 mėnesių amžiaus grupėje turėjo viršsvorį (svorio ir ūgio priklausomybės Z įverčiai buvo didesni nei 2 SD). Antropometrinių rodiklių Z verčių pasiskirstymas, palyginus su PSO standartais, pateiktas 2 paveiksle.

Vaikų iki 24 mėnesių amžiaus Z vertės buvo aukštesnės nei vyresnių vaikų. Šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi ūgio ir svorio Z vertėms. Vaikų (N = 27) iki 24 mėnesių amžiaus ūgio ($\bar{x}$ = 1,63, SD = 1,42) ir svorio ($\bar{x}$ = 1,10, SD = 1,02) Z vertės buvo didesnės, palyginus su vaikų (N = 17), vyresnių nei 24 mėnesių amžiaus, ūgio ir svorio vertėmis atitinkamai ($\bar{x}$ = 0,51, SD = 1,21) ir ($\bar{x}$ = 0,36, SD = 0,85); $t(42) = 2,7$, $p = 0,010$; $t(42) = 2,5$, $p = 0,017$. Svorio ir ūgio *Z* verčių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateiktas 3 ir 4 paveiksle.

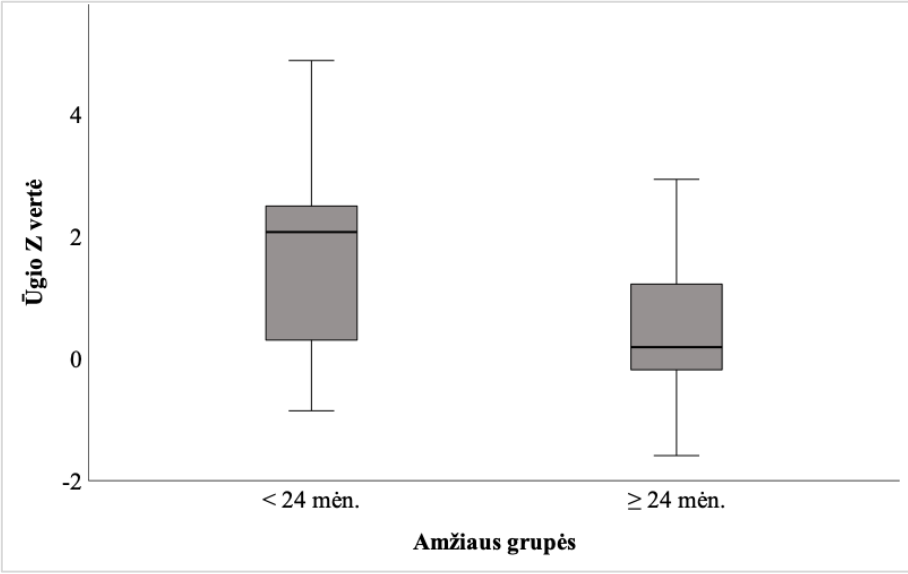
Mišiniais maitinti vaikai buvo didesnio svorio ($\bar{x}$ = 2,6, SD = 0,68) nei maitinami motinos pienu ($\bar{x}$ = 0,94, SD = 0,95), $t(17) = 2,22$, $p = 0,041$.



2 paveikslas. Antropometrinių rodiklių Z verčių pasiskirstymas, palyginus su PSO standartais



3 paveikslas. Svorio Z verčių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes

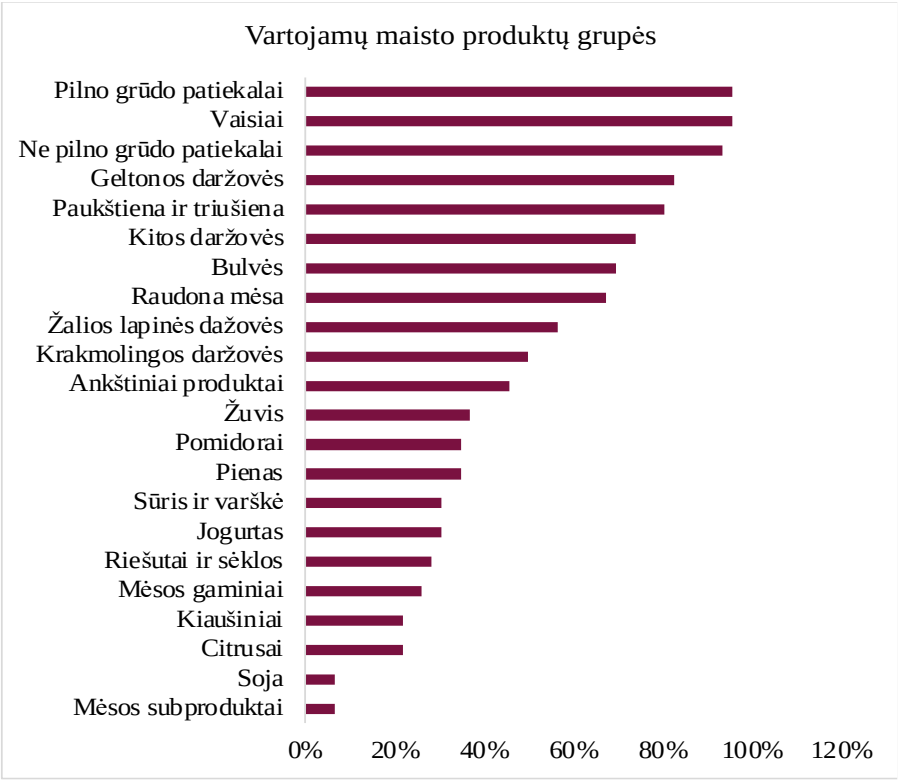


4 paveikslas. Ūgio Z verčių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes

Maisto grupių skaičius, kuriems vaikai buvo alergiški, ir mitybos įvairovė nekoreliavo su tiriamųjų antropometrinių rodiklių Z įverčiais. Alergijos maistui rūšis nebuvo susijusi su antropometrinių rodiklių skirtumais.

Vaikų mitybos įvairovei įvertinti, naudojantis 22 maisto piramidės pogrupių matmeniu, buvo išanalizuoti 46 trijų dienų maisto dienynai, o suvartotos energijos ir maisto medžiagų analizei atlikti – 42, nes ne visi tėvai pateikė dienynus ir dalis užpildytų dienynų netiko analizei, dėl nepakankamo dienynų išsamumo arba labai kompleksiškų patiekalų.

Vaikai vartojo nuo šešių iki šešiolikos ($\tilde{x}$ = 11) maisto produktų grupių, nurodytų 22-jų maisto piramidės pogrupių matmenyje. Dažniausiai vartojamos maisto produktų grupės buvo vaisiai nurodyti 44 (95,7 proc.), visų grūdo dalių ir ne visų grūdo dalių patiekalai, atitinkamai – 44 (95,7 proc.) ir 43 (93,5 proc.) vaikų dienynuose. Kitų maisto produktų vartojimo dažnis pateiktas 5 paveiksle. Vienuolika vaikų buvo žindomi, 5 naudojo hipoalergeninius mišinius ir 4 – įprastus mišinius.



5 paveikslas. Maisto produktų vartojimo dažnis pagal maisto grupes

Vidutinis energijos suvartojimas buvo 84,1 proc. RPN. Baltymai, angliavandeniai ir riebalai vidutiniškai sudarė atitinkamai 14,7, 53,7 ir 30,7 proc. paros maisto davinio energinės vertės (5 lentelė), visi vaikai suvartojo pakankamai baltymų ($\tilde{x}$ = 3,2 g/kg (nuo 2,2 iki 3,5 g/kg)). Vidutiniškai vaikų mityboje vitaminų A, B_{12}, E, biotino, folatų, cinko ir seleno suvartojimas pasiekė RPN, o vidutinis vitamino D, B_2, kalcio ir geležies suvartojimas buvo nepakankamas (5 lentelė). Dažniausiai vartojami papildai buvo vitaminas D – 10 (21,7 proc.), žuvų taukai (arba žuvų kepenų aliejus) – 10 (21,7 proc.) ir geležis – 4 (8,7 proc.).

Vaikų antropometriniai rodikliai teigiamai koreliavo su mikroelementų suvartojimo rodikliais. Ūgio Z vertė koreliavo su kalcio (ρ = 0,390, p = 0,028), vitamino A (ρ = 0,524, p = 0,002) ir biotino (ρ = 0,401, p = 0,023) suvartojimu. Svorio Z vertė koreliavo su kalcio (ρ = 0,558, p < 0,001), geležies (ρ = 0,525, p = 0,002), vitamino A (ρ = 0,393, p = 0,026), vitamino B_2 (ρ = 0,551, p = 0,001), biotino (ρ = 0,413, p = 0,019) ir vitamino B_{12} (ρ = 0,413, p = 0,019) suvartojimu. Vaikų ūgio ir svorio priklausomybės Z vertė koreliavo su geležies (ρ = 0,510, p = 0,003) ir vitamino B_2 (ρ = 0,491, p =

0,004) suvartojimu. Antropometriniai rodikliai nekoreliavo su kalorijų ar makroelementų suvartojimu.

5 lentelė. Energijos, makroelementų ir mikroelementų suvartojimas tiriamojoje grupėje, palyginus su vaikams rekomenduojamomis paros normomis

Energija ir makro-elementai		Energija (proc. RPN)	Energija iš baltymų (proc. energijos)	Energija iš angliavandenių (proc. energijos)	Energija iš riebalų (proc. energijos)
	$\tilde{x}$	84,1	14,7	53,7	30,7
	IR	27,9	5,7	8,8	10,2

		Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit. B2	Biotinas	Folatai	Vit. B12
Vitaminai (proc. RPN)	$\tilde{x}$	121,2	18,8	104,8	76,3	105,8	170,5	108,8
	IR	126,4	23,8	69,5	39,2	67,5	115,0	98,6

		Kalcis	Geležis	Cinkas	Selenas
Mineralai (proc. RPN)	$\tilde{x}$	50,0	81,5	108,9	138,6
	IR	26,7	43,7	50,8	60,8

Paaiškinimai: IR, interkvartilinis intervalas; RPN, rekomenduojama paros norma; $\tilde{x}$, mediana.

Fišerio tiksliuoju kriterijumi nustatytas reikšmingas ryšys tarp alergijos pienui, pieno ir fermentuotų pieno produktų vartojimo ir kalcio RPN pasiekimo (6 ir 7 lentelės). Alergenų, kuriems vaikai buvo alergiški, skaičius ir mitybos įvairovė nekoreliavo su mitybos rodikliais.

6 lentelė. Ryšys tarp alergijos pienui ir kalcio RPN pasiekimo

Alergija ir mikroelementas			Nepasiekta RPN	Pasiekta RPN	Patikimumas
Alergija pienui ir kalcio suvartojimas	-	n	12	4	p = 0,016
		proc.	75,0	25,0	
	+	n	26	0	
		proc.	100	0	

Paaiškinimai: +, alergija įtariama/patvirtinta; -, alergijos nėra; p, patikimumas.

7 lentelė. Ryšys tarp pieno, fermentuotų pieno produktų vartojimo ir kalcio RPN pasiekimo

Vartojamas produktas ir mikroelementas			Nepasiekta RPN	Pasiekta RPN	Patikimumas
Pienas ir kalcio suvartojimas	-	n	28	0	p = 0,009
		proc.	100	0	
	+	n	10	4	
		proc.	71,4	28,6	
Fermentuoti pieno produktai ir kalcio suvartojimas	-	n	29	0	p = 0,006
		proc.	100	0	
	+	n	9	4	
		proc.	69,2	30,8	

Paaiškinimai: + vartoja mityboje; - nevartoja mityboje; *p*, patikimumas.

4.1.2. Vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, gyvenimo kokybės ypatumai

FAQLQ-PF klausimyno ir FASE-P skalės patikimumas buvo geras, Cronbacho α buvo lygi atitinkamai 0,964 ir 0,875, tačiau FAIM patikimumas buvo mažas Cronbacho α – 0,578. Diskriminantinis konstrukto validumas nustatytas naudojant Mano ir Vitnio U kriterijų, lyginant klausimynų rezultatus tarp tiriamųjų grupių, patyrusių ir nepatyrusių anafilaksinių reakcijų (8 lentelė), ir vienfaktorinę dispersinę analizę, lyginant klausimynų rezultatus pagal POM atlikimo tikslą (9 lentelė).

Imčių skirstiniai statistiškai reikšmingai skyrėsi FAIM įvertinimui, FAQLQ-PF klausimyno bendram balui, emocinio poveikio bei nerimo dėl maisto subskalių balui, ir FASE-P skalės alerginės reakcijos valdymo ir alergenų identifikavimo subskalių įvertinimams (8 lentelė).

Kriterinis validumas nustatytas naudojant Spearmano koreliacijos testą, lyginant skirtingų klausimynų bendrus balus ir subskalių rezultatus. FAIM rezultatas silpnai koreliavo su FAQLQ-PF klausimyno ir FASE-P socialinių veiklų, susijusių su alergija maistui, valdymo subskalės rezultatais. Klausimynų ir skalių rezultatai patikimai koreliavo su savo subskalėmis, FAQLQ-PF koreliacijos koeficientai su šio klausimyno subskalėmis svyravo nuo 0,873 iki 0,916, o FASE-P – nuo 0,489 iki 0,823 (10 lentelė).

FAQLQ-PF klausimyno įvertinimo mediana buvo 1,3 balo, FASE-P skalės – 80 balų, FAIM – 3 balai. Aukščiausiais balais buvo įvertinta FAQLQ-PF socialinių ir mitybos apribojimų skalė, o FASE-P 10, 12, 14, 15 teiginiai buvo

įvertinti žemiausiai – maisto produktų kryžminio užterštumo įvertinimas, informacijos apie alergiją maistui gavimas iš šeimos gydytojo, maisto produktų tiekėjų ir internetinių svetainių (11 lentelė).

8 lentelė. Tyrime naudotų klausimynų ir skalių diskriminantinis konstrukto validumas

Klausimynas arba skalė	U kriterijus	*p*
FAIM	346,5	**0,005**
FAQLQ-PF		
Bendras balas	418,5	**0,026**
Emocinis poveikis	434,0	**0,011**
Nerimas dėl maisto	435,5	**0,008**
Socialiniai ir mitybos apribojimai	396,0	0,073
FASE-P		
Bendras balas	345,5	0,308
Atsargumo priemonės ir alerginių reakcijų prevencija (teiginiai 1 – 6)	345,0	0,312
Alerginės reakcijos valdymas (teiginiai 7 – 8)	420,5	**0,011**
Alergenų identifikavimas (teiginiai 9 – 11)	416,5	**0,014**
Informacijos apie alergiją maistui ieškojimas (teiginiai 12 – 15)	353,5	0,237
Socialinių veiklų, susijusių su alergija maistui, valdymas (teiginiai 16 – 21)	276,0	0,711

Paaiškinimai: *p*, patikimumas.

9 lentelė. Tyrime naudotų klausimynų ir skalių diskriminantinis konstrukto validumas

Klausimynas/skalė	POM tikslas	$\bar{x}$	SD	F	*p*
FAIM	I	3,2	1,1	1,996	0,15
	II	2,8	0,9		
	III	3,6	1,1		
	Visi	3,2	1,1		
FAQLQ-PF	I	1,0	0,8	3,737	**0,031**
	II	2,2	1,3		
	III	1,9	1,8		
	Visi	1,6	1,4		
Emocinis poveikis	I	1,0	1,1	4,269	**0,020**
	II	2,3	1,3		
	III	1,8	2,0		
	Visi	1,6	1,5		
Nerimas dėl maisto	I	0,6	0,7	5,00	**0,011**
	II	2,1	1,6		
	III	1,6	2,2		
	Visi	1,3	1,6		
Socialiniai ir mitybos apribojimai	I	1,7	1,2	1,112	0,338
	II	2,2	1,4		
	III	2,4	1,6		
	Visi	2,0	1,4		
FASE-P	I	74,8	12,5	6,813	**0,003**
	II	86,1	4,9		
	III	75,9	7,5		
	Visi	78,6	10,6		

Paaiškinimai: $\bar{x}$, vidurkis; SD, standartinis nuokrypis; F, F testo reikšmė; *p*, patikimumas; POM tikslas: I – Patvirtinti alergiją maistui; II – Įvertinti toleranciją; III – Termiškai apdoroto produkto tolerancijai įvertinti.

10 lentelė. Tyrime naudotų klausimynų ir skalių kriterinis validumas

		FAIM	FAQLQ - PF	EP	NM	SMA	FASE-P	FASE-P (1 – 6)	FASE-P (7 – 8)	FASE-P (9 –11)	FASE-P (12-15)
FAQLQ-PF	*ρ*	0,298									
	p	0,049									
EP	*ρ*	0,286	0,899								
	p	0,06	< 0,001								
NM	*ρ*	0,269	0,873	0,769							
	p	0,077	< 0,001	< 0,001							
SMA	*ρ*	0,306	0,916	0,733	0,714						
	p	0,044	< 0,001	< 0,001	< 0,001						
FASE-P	*ρ*	-0,191	0,061	0,158	0,209	-0,167					
	p	0,22	0,672	0,274	0,145	0,245					
FASE-P (1-6)	*ρ*	-0,183	0,058	0,083	0,184	-0,091	0,823				
	p	0,239	0,69	0,565	0,201	0,528	< 0,001				
FASE-P (7-8)	*ρ*	0,275	0,111	0,171	0,165	0,039	0,496	0,51			
	p	0,074	0,443	0,236	0,251	0,786	< 0,001	< 0,001			
FASE-P (9-11)	*ρ*	0,123	0,101	0,243	0,16	-0,034	0,489	0,505	0,639		
	p	0,432	0,484	0,089	0,268	0,815	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
FASE-P (12-15)	*ρ*	-0,078	0,153	0,112	0,217	0,023	0,656	0,537	0,397	0,292	
	p	0,621	0,288	0,44	0,13	0,872	< 0,001	< 0,001	0,004	0,04	
FASE-P (16-21)	*ρ*	-0,361	-0,117	0,028	0,03	-0,315	0,68	0,389	-0,012	0,079	0,095
	p	0,018	0,419	0,849	0,839	0,026	< 0,001	0,005	0,932	0,586	0,514

Paaiškinimai: EP, FAQLQ-PF emocinio poveikio subskalė; NM, FAQLQ-PF nerimo dėl maisto subskalė; SMA, FAQLQ-PF, socialinių ir mitybos apribojimų subskalė; ρ, koreliacijos koeficientas; *p*, patikimumas.

11 lentelė. Klausimynų ir skalių įvertinimų medianos ir minimalios bei maksimalios vertės

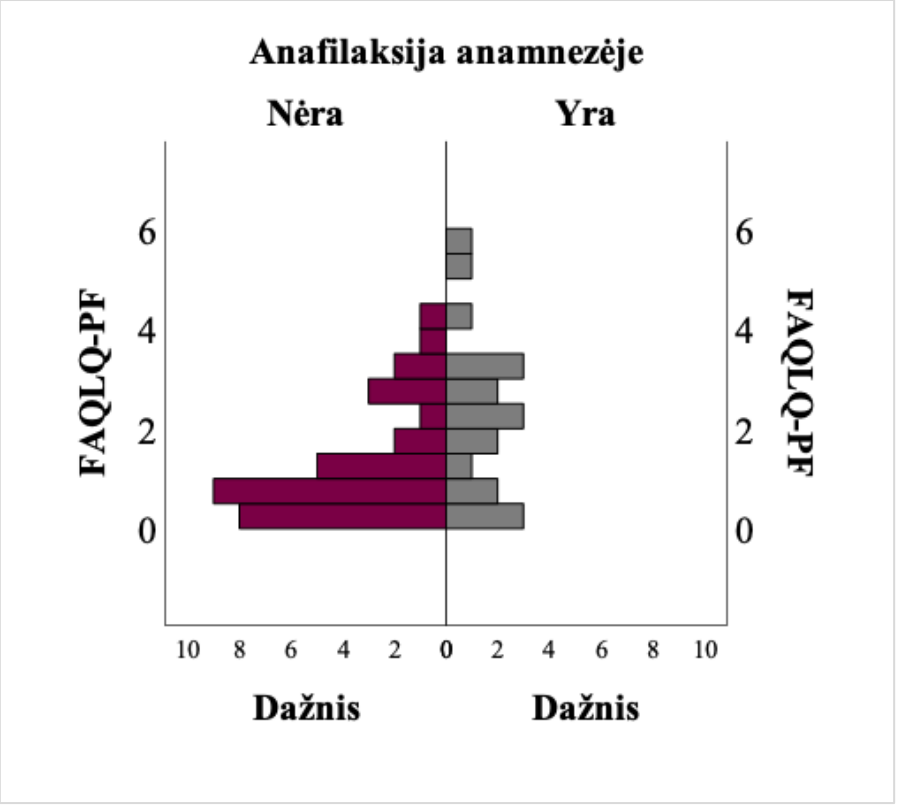
Klausimynas/skalė/klausimas	$\tilde{x}$	Min. – maks.
FAIM	3	1,5 - 5,5
FAQLQ-PF	1,3	0 - 5,5
Emocinio poveikis	1	0 - 5,7
Nerimas dėl maisto	0,7	0 - 5,6
Socialiniai ir mitybos apribojimai	2	0 - 5,3
FASE-P	80	47,6 - 92,9
FASE-P 1	100	70 - 100
FASE-P 2	75	0 - 100
FASE-P 3	80	0 - 100
FASE-P 4	80	10 - 100
FASE-P 5	90	10 - 100
FASE-P 6	80	10 - 100
FASE-P 7	90	10 - 100
FASE-P 8	90	10 - 100
FASE-P 9	100	70 - 100
FASE-P 10	70	0 - 100
FASE-P 11	100	80 - 100
FASE-P 12	70	0 - 100
FASE-P 13	100	80 - 100
FASE-P 14	50	0 - 100
FASE-P 15	70	10 - 100
FASE-P 16	90	20 - 100
FASE-P 17	80	0 - 100
FASE-P 18	100	50 - 100
FASE-P 19	90	50 - 100
FASE-P 20	75	0 - 100
FASE-P 21	75	0 - 100

Paaiškinimai: min., mažiausias įvertinimas; maks., didžiausias įvertinimas; $\tilde{x}$, mediana.

Norint patikrinti, ar vaikų gyvenimo kokybę (FAQLQ-PF įvertį) buvo galima prognozuoti pagal kitus rodiklius, pavyzdžiui, vaikų amžių, vengiamų alergenų skaičių ar tėvų užtikrintumą, buvo atlikta dauginė tiesinė regresija. Pritaikytas regresijos modelis: FAQLQ-PF = 0,425 + 0,030 * *amžius*. Bendra regresija buvo statistiškai reikšminga (R2 = 0,636, F(1, 49) = 85,755, p < 0,001). Nustatyta, kad amžius reikšmingai numatė vaikų gyvenimo kokybę (β = 0,030, p < 0,001). Ryšys su kitais rodikliais nebuvo nustatytas. Stipriausiai tiriamųjų amžius koreliavo su nerimo dėl maisto skale (ρ = 0,747, p < 0,001),

silpniau – su emocinio poveikio skale (ρ = 0,673, p < 0,001), o silpniausia koreliacija nustatyta su socialinių ir mitybos apribojimų skale (ρ = 0,573, p < 0,001).

Tarp vaikų, patyrusių ir nepatyrusių anafilaksinių reakcijų, FAQLQ-PF rezultatų imčių skirstiniai skyrėsi statistiškai reikšmingai (U = 418,5, p = 0,026) (6 paveikslas). Anafilaksinių reakcijų patyrusių vaikų FAQLQ-PF įverčio mediana buvo 2,3 balai, o nepatyrusių – 1,3, o emocinio poveikio, nerimo dėl maisto, socialinių ir mitybos apribojimų įverčiai tarp anafilaksiją patyrusių ir nepatyrusių vaikų atitinkamai buvo 2,4 ir 1,2, 2,0 ir 1,0, 2,5 ir 1,8 balo.



6 paveikslas. Anafilaksiją patyrusių ir nepatyrusių vaikų FAQLQ-PF rezultato imčių skirstiniai

Nustatyta reikšminga neigiama koreliacija tarp vaikų mitybos įvairovės, vengiamų alergenų skaičiaus (ρ = –0,343, p = 0,023) bei FAIM balo (ρ = –0,502, p = 0,001) ir teigiama koreliacija su tėvų užtikrintumu (FASE-P skalės įverčiu) (ρ = 0,365, p = 0,014). Septyni iš dvidešimt vieno FASE-P skalės

teiginio koreliavo su vaikų mitybos įvairove. FASE-P skalės koreliavimą nulėmę teiginiai pateikti 12 lentelėje.

Norint patikrinti, ar FAIM, FASE-P ir FAQLQ-PF įverčiai reikšmingai nuspėja mitybos įvairovę, buvo taikoma dauginė tiesinė regresija. Pritaikytas regresijos modelis buvo toks: mitybos įvairovė = 8,123 + 0,066 * FASE-P – 0,660 * FAIM. Bendra regresija buvo statistiškai reikšminga (R2 = 0,347, F(2, 36) = 9,545, $p < 0,001$). Nustatyta, kad FASE-P ir FAIM reikšmingai numatė mitybos įvairovę ($\beta = 0,066$, $p = 0,006$), ($\beta = –0,660$, $p = 0,009$).

12 lentelė. FASE-P skalės teiginiai, koreliuojantys su vaikų mitybos įvairove

FASE-P skalės teiginiai, koreliuojantys su vaikų mitybos įvairove	
3. Turėsiu planą, kaip užtikrinti, kad mano vaikas būtų saugus, kai jis yra su giminaičiais, draugais ar aukle	ρ = 0,327 *p* = 0,028
4. Galėsiu suplanuoti, kaip saugiai dalyvauti socialinėje veikloje, susijusioje su maisto vartojimu (pvz. šventėse)	ρ = 0,355 *p* = 0,017
5. Galėsiu mokyti kitus apie savo vaiko alergiją maistui	ρ = 0,428 *p* = 0,003
6. Galėsiu kontroliuoti savo vaiko aplinką, siekiant išvengti atsitiktinio kontakto su alergenu	ρ = 0,305 *p* = 0,042
9. Galėsiu patikrinti maisto produktų ženklinimo etiketes	ρ = 0,380 *p* = 0,010
13. Galėsiu gauti informacijos apie mano vaiko alergiją maistui iš vaikų ligų gydytojo ar gydytojo alergologo	ρ = 0,381 *p* = 0,010
14. Galėsiu gauti informacijos apie mano vaiko alergiją maistui iš maisto produktų tiekėjų (pvz. parduotuvių)	ρ = 0,398 *p* = 0,007

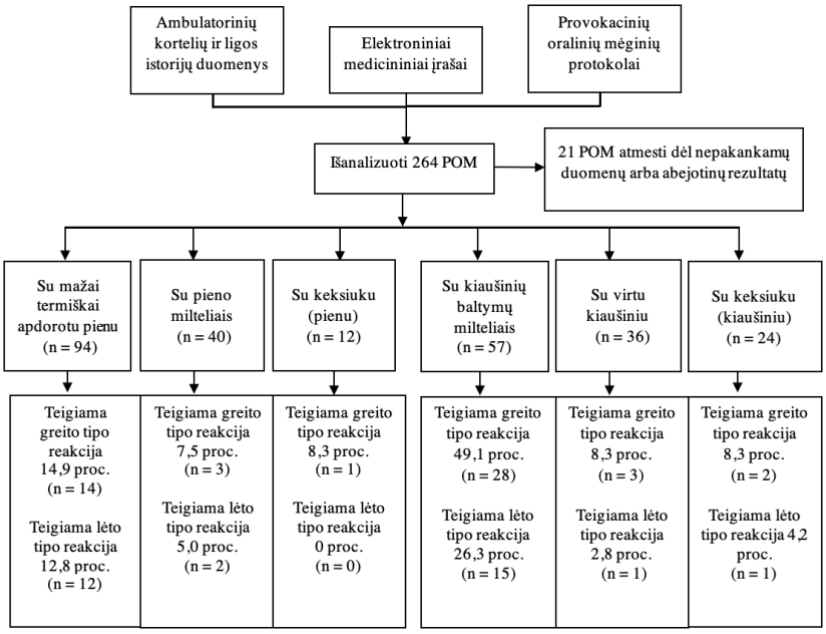
Paaiškinimai: ρ, koreliacijos koeficientas; *p*, patikimumas.

4.2. II etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė

4.2.1. Provokacinių oralinių mėginių ir tiriamosios populiacijos apibūdinimas

Išanalizuoti 284 POM su pienu ir kiaušiniais, atlikti vaikams nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus, kuriems buvo įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, rezultatai. Jie buvo palyginti su 3 mėnesių laikotarpiu atliktais įsijautrinimo tyrimų duomenimis. Į analizę neįtrauktas 21 mėginys dėl nepakankamų duomenų arba abejotinų mėginių rezultatų, į galutinę analizę pateko 263 mėginiai.

Su mažai termiškai apdorotu pienu atlikti 94 (35,7 proc.) mėginiai, kiaušinių baltymų milteliais – 57 (21,7 proc.), liesais pieno milteliais – 40 (15,2 proc.), virtais kiaušiniais – 36 (13,7 proc.), gerai termiškai apdorotais kiaušiniais (keksiuku) – 24 (9,1 proc.), gerai termiškai apdorotu pienu (keksiuku) – 12 (4,6 proc.). Grafinis išanalizuotų POM apibendrinimas pateiktas 7 paveiksle.



7 paveikslas. Grafinis išanalizuotų POM apibendrinimas

Kai kuriems vaikams buvo atlikta po kelis POM skirtingame amžiuje, todėl demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys pateikiami pagal POM atlikimo metu fiksuotus duomenis. Tiriamųjų amžius POM metu buvo nuo 6 iki 144 mėnesių (0,5–12 metų),($\tilde{x}$ = 30 mėn. (2,5 metų)). Tiriamųjų amžiaus medianos, minimalių ir maksimalių reikšmių pasiskirstymas pagal POM tipą nurodytas 13 lentelėje.

13 lentelė. Tiriamųjų amžiaus medianos, minimalių ir maksimalių reikšmių pasiskirstymas pagal POM tipą

Provokacinio oralinio mėginio tipas	Amžius ($\tilde{x}$) (mėn.)	Minimumas (mėn.)	Maksimumas (mėn.)
Mažai termiškai apdorotas pienas	22,5	6	129
Liesi pieno milteliai	33,5	15	112
Gerai termiškai apdorotas pienas	32	12	100
Mažai termiškai apdoroti kiaušiniai	28	12	144
Kietai virtas kiaušinis	34,5	12	122
Gerai termiškai apdorotas kiaušinis	42	15	102

Daugiau POM buvo atlikta berniukams – 170 (64,6 proc.). Dažniausia fiksuota gretutinė liga buvo atopinis dermatitas – 217 (82,5 proc.) atvejų. Keturiasdešimt POM (15,2 proc.) atvejų anamnezėje buvo įvykusi anafilaksinė reakcija. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai ypatumai POM atlikimo metu nurodyti 14 lentelėje.

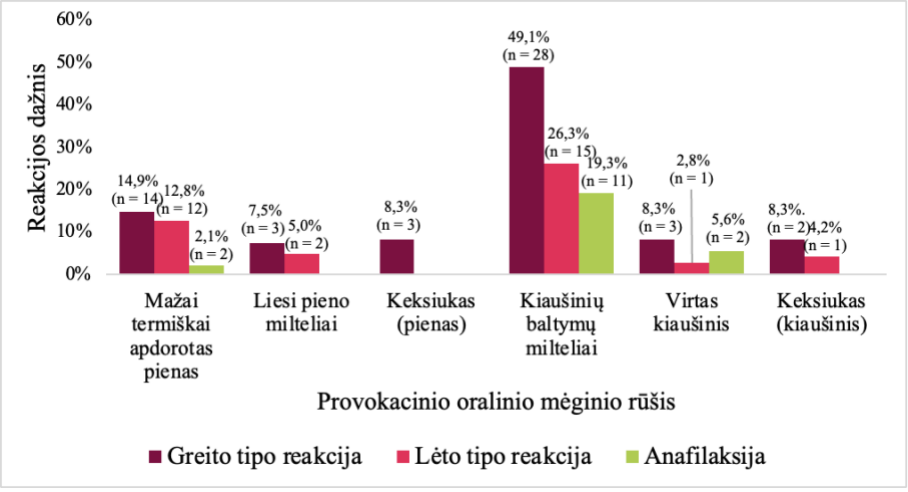
14 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai ypatumai

Charakteristika	n (proc.)
Provokacinių oralinių mėginių skaičius	263 (100,0)
Vyriška lytis	170 (64,6)
Gretutinės ligos	
Atopinis dermatitas	217 (82,5)
Astma	68 (25,9)
Alerginis rinitas	79 (30,0)
Anamnezėje nurodyti alergijos maistui simptomai	
Dilgėlinė arba angioedema	53 (20,2)
Anafilaksija	40 (15,2)
Virškinamojo trakto simptomai	51 (19,4)
Kita alergija maistui	163 (62,0)
Teigiama šeimos alergologinė anamnezė	112 (42,6)

Teigiamos greitojo, lėtojo tipo ir anafilaksinės reakcijos stebėtos statistiškai reikšmingai dažniau POM su kiaušinio baltymo milteliais metu nei kitų tipų POM, atitinkamai – 28 (49,1 proc.), $x^2(5, N = 263) = 42,7$, $p < 0,001$, $\varphi c = 0,403$, 15 (26,3 proc.), $x^2(5, N = 263) = 19,2$, $\varphi c = 0,270$, $p = 0,002$ ir 11 (19,3 proc.), POM $x^2(5, N = 263) = 26,42$, $p < 0,001$; $\varphi c = 0,317$. POM metu nustatytų teigiamų reakcijų dažnis pateiktas 8 paveiksle.

Teigiama greitojo tipo reakcija dažniau pasireiškė tiriamiesiems, turėjusiems kitą alergiją maistui $x^2(1, N = 263) = 4,9$, $p = 0,026$, $\varphi c = 0,141$; OR = 2,31, 95 proc. CI [1,09, 4,90], ir rečiau, jei anamnezėje buvo patirti virškinamojo trakto alerginiai simptomai $x^2(1, N = 263) = 3,7$, $p = 0,054$, φc = –0,119; OR = 0,39, 95 proc. CI [0,15, 1,04]. Kitos tiriamųjų gretutinės ligos (atopinis dermatitas, astma, alerginis rinitas), ūminė dilgėlinė, anafilaksinė reakcija anamnezėje ar teigiama šeiminė alergologinė anamnezė nebuvo susijusios su didesniu teigiamų greitojo tipo reakcijų dažniu.

Fišerio tiksliuoju kriterijumi nustatyta, kad anafilaksinės reakcijos POM metu pasireiškė statistiškai reikšmingai dažniau tiems, kurių anamnezėje buvo įvykusi ūminė dilgėlinė: $p < 0,001$; OR = 6,34, 95 proc. CI [2,15, 18,75]. Tiriamųjų gretutinės ligos (atopinis dermatitas, astma, alerginis rinitas, kita alergija maistui), buvusi anafilaksinė reakcija, teigiama šeiminė alergologinė anamnezė nebuvo susijusios su didesniu ar mažesniu anafilaksinių reakcijų dažniu POM metu. Lėtojo tipo reakcijos, kurios įvyko POM metu, nebuvo statistiškai reikšmingai susijusios su gretutinėmis ligomis ar kitais anamnezės duomenimis.



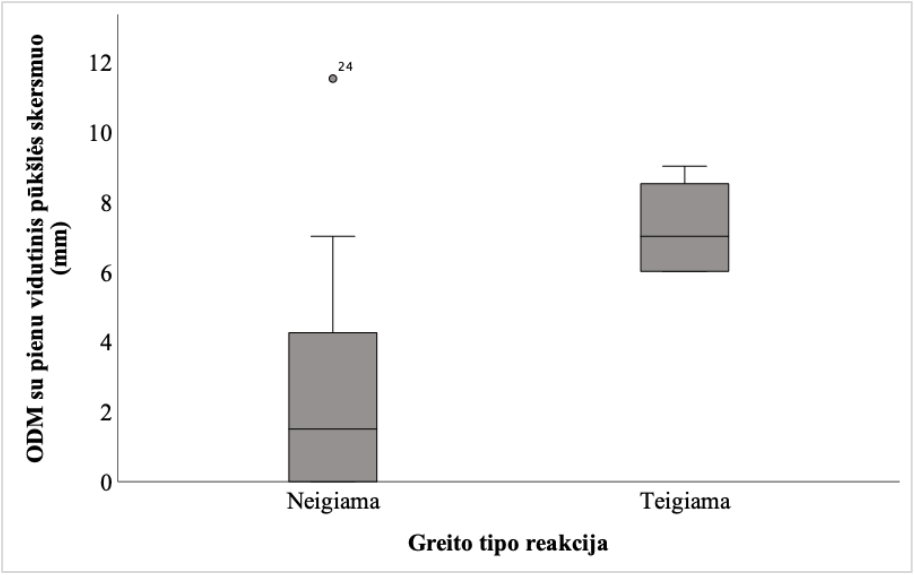
8 paveikslas. Teigiamų ir anafilaksinių reakcijų dažnis POM metu

4.2.2. Skirtingo pieno terminio apdorojimo įtaka provokacinio oralinio mėginio su karvių pienu rezultatui

Siekiant išanalizuoti skirtingo terminio apdorojimo įtaką POM su pienu rezultatui buvo atlikta 56 POM analizė, kurios metu dvidešimt aštuoniems tiriamiesiems paeiliui buvo atlikti POM su pasterizuotu pienu ir liesais pieno milteliais. Septyniolika (60,7 proc.) tiriamųjų buvo vyriškos lyties. Tirtų vaikų amžius buvo nuo 16 iki 105 mėnesių (nuo 1,3 iki 8,8 metų) ($\tilde{x}$ = 38,5 mėn. (3,2 metų)).

Visi provokaciniai mėginiai su karvių pieno milteliais buvo neigiami, o keturi (14,3 proc.) POM su pasterizuotu karvių pienu – teigiami, įskaitant vieną anafilaksinę reakciją (3,6 proc.).

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų sIgE pienui, kazeinui ir β-laktoglobulinui lygių nebuvo, tačiau pieno ODM vidutinis pūkšlės skersmuo buvo didesnis vaikų, kurių POM su pasterizuotu pienu buvo teigiamas (U = 7, p = 0,005; n1 = 24, n2 = 4). ODM su pienu vidutinio pūkšlės skersmens mediana buvo 7 mm (nuo 6 iki 9 mm) teigiamo POM grupėje ir 1,5 mm (nuo 0 iki 11,5 mm) neigiamo POM grupėje (9 paveikslas).



9 paveikslas. ODM su pienu vidutinio pūkšlės skersmens skirtumai tarp tiriamųjų su teigiamu ir neigiamu pasterizuoto pieno POM rezultatu

4.2.3. Vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė

Siekiant išsiaiškinti ODM su pasterizuotu pienu, sIgE pienui ir jo molekuliniams komponentams vertę greitojo tipo alergijos mažai termiškai apdorotam pienui diagnostikoje, buvo atlikta 98 POM su pienu ir tiriamiesiems atliktų įsijautrinimo tyrimų rezultatų analizė. Devyniasdešimt keturi POM buvo atlikti su mažai termiškai apdorotu pienu (pasterizuotu karvių pienu arba karvių pieno mišiniu), į analizę įtraukti trys teigiami POM su karvių pieno milteliais ir vienas su gerai termiškai apdorotu pienu, patvirtinantys alergiją ir mažiau termiškai apdorotam pienui.

Iš viso mėginiai atlikti 86 tiriamiesiems, kurių dauguma buvo vyriškos lyties – 59 (68,6 proc.). Tiriamųjų amžius buvo nuo 6 iki 129 mėnesių (nuo 0,5 iki 10,8 metų),($\tilde{x}$ = 23 mėn. (1,9 metų)). Penkiasdešimt du (53,1 proc.) POM buvo atlikti vaikams iki 24 mėnesių (imtinai), o 46 (46,9 proc.) – vyresniems kaip 24 mėnesių amžiaus vaikams. Iš viso POM metu buvo nustatyta 18 (18,4 proc.) teigiamų greitojo tipo reakcijų vaikams nuo 7 iki 100 mėnesių (0,6 iki 8,3 metų) amžiaus. Dažniausiai stebimi simptomai teigiamų mėginių metu buvo odos simptomai – 14 (77,8 proc.) atvejų. Anafilaksinės reakcijos pasireiškė dviejų POM metu (11,1 proc.). Tiriamųjų, kuriems atsirado klinikinės reakcijos POM metu, demografiniai, įsijautrinimo duomenys ir reakcijų pobūdžiai pateikti 15 lentelėje. Duomenys dalinai buvo publikuoti antrame disertantės straipsnyje žr. publikacijų sąrašą.

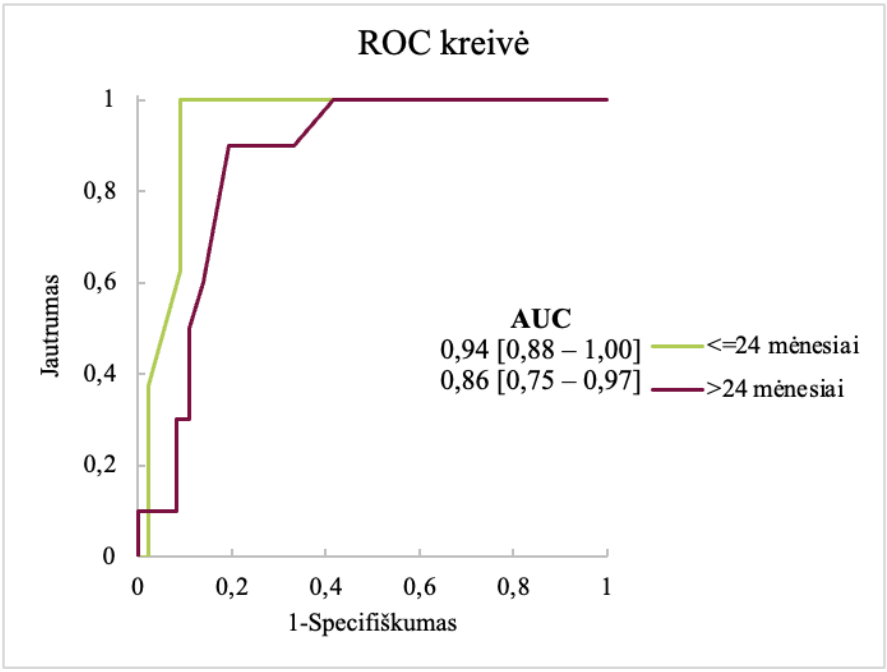
15 lentelė. Tiriamųjų, patyrusių teigiamas greito tipo reakcijas POM su pienu metu, ypatumai

Nr.	Amžius (mėn.)	sIgE pienui	sIgE kazeinui (kUA/L)	sIgE *β*LG	ODM su pienu (mm)	Baltymo dozė (g)	Simptomai
1.[1]	7	2,48	-	-	5,5	2,9	MP bėrimas, viduriavimas
2.[1]	12	1,14	0,74	0,64	7	0,2	MP bėrimas
3.[1]	12	0,86	1,00	0,10	9,5	2,9	MP bėrimas
4.[2]	19	1,37	0,09	0,24	9	4,4	Kosulys, švokštimas
5.	20	-	1,96	5,97	5,5	2,8	Difuzinė eritema, konjunktyvitas

Nr.	Amžius (mėn.)	sIgE pienui	sIgE kazeinui (kUA/L)	sIgE βLG	ODM su pienu (mm)	Baltymo dozė (g)	Simptomai
6.	21	0,15	0,02	0,03	6,5	6,8	MP bėrimas
7.	22	5,22	0,27	0,05	6,5	3,5	Dilgėlinė, kosulys
8.[2]	24	0,51	0,26	0,08	6	2,6	Odos eritema, viduriavimas, vangumas
9.	25	5,21	0,80	0,71	8	0,2	Anafilaksija
10.	28	0,44	-	-	7	1,8	Dilgėlinė
11.	29	0,56	0,46	0,30	6	0,4	Anafilaksija
12.	31	0,86	0,30	0,04	8	0,7	Dilgėlinė
13.[2]	31	0,53	0,51	0,23	4	2,6	Dilgėlinė
14.	33	5,31	0,18	1,17	9	6,8	Dilgėlinė
15.	42	2,89	-	-	9,5	0,2	MP bėrimas
16.	48	2,89	0,29	0,84	6	2,5	Difuzinė eritema
17.	64	0,92	0,11	0,30	6	6,8	Difuzinė eritema, konjunktyvitas
18.[3]	100	5,62	13,20	-	22,5	4,4	Kosulys, švokštimas

Paaiškinimai: [1] karvių pieno mišinys; [2] pieno milteliai; [3] gerai termiškai apdorotas pienas (keksiukas); βLG, β-laktoglobulinui; MP, makulopapulinis; ODM su pienu, odos dūrio mėginių su pienu vidutinis pūkšlės skersmuo.

Vidutinis ODM su pasterizuotu pienu pūkšlės skersmuo buvo nuo 0 iki 22,5 mm ($\tilde{x}$ = 3 mm). ROC analizės metu nustatyta, kad ODM su pienu buvo labai geras POM su pienu rezultato klasifikatorius, kurio AUC vertė buvo 0,94, 95 proc. CI [0,88–100] vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 0,86, 95 proc. CI [0,75–0,97] vaikų, vyresnių nei 24 mėnesių amžiaus, grupėje (10 paveikslas).



Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive, laužtiniuose skliaustuose nurodytas 95 proc. pasikliautinis intervalas.

10 paveikslas. ODM su pienu ROC kreivės analizė ≤ 24 ir > 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėse

Teigiamo ODM su pienu (≥ 3 mm vidutinio pūkšlės skersmuo) jautrumas buvo 100 proc. abiejose vaikų grupėse. Tiriamųjų iki 24 mėnesių amžiaus 7 mm vidutinis ODM su pienu pūkšlės skersmuo buvo 97,7 proc. specifiškas. Vidutinis ODM su pienu pūkšlės skersmuo, atspindintis 95 proc. teigiamo POM rezultato numatomą tikimybę, buvo 11 mm, jis buvo tiek pat specifiškas, kiek 7 mm vertė (16 lentelė).

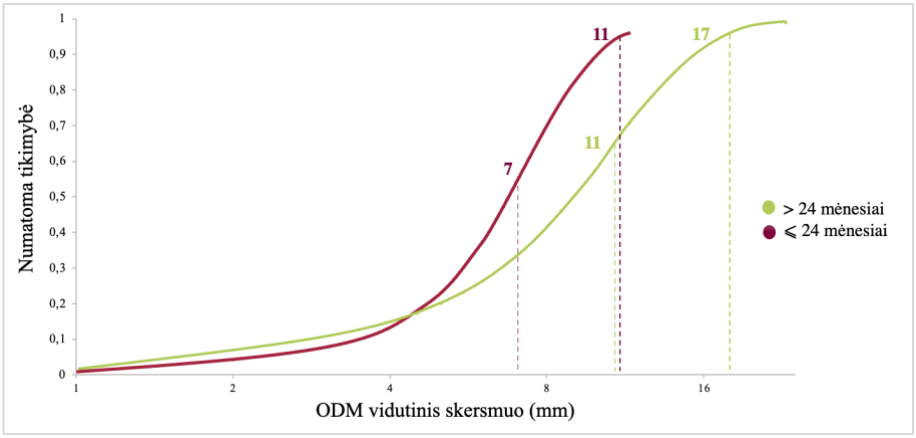
Vyresnių nei 24 mėnesių tiriamųjų 11 mm vidutinis ODM su pienu pūkšlės skersmuo buvo 94,4 proc. specifiškas. Vidutinis ODM su pienu pūkšlės skersmuo, atspindintis 95 proc. teigiamo POM rezultato numatomą tikimybę, buvo 17 mm ir buvo 100 proc. specifiškas (16 lentelė).

16 lentelė. Standartinių ribinių verčių, atspindinčių teigiamą ODM su pienu rezultatą, ir optimalių ribinių verčių, atspindinčių aukštą tyrimo specifiškumą ir numatomą teigiamo POM su mažai termiškai apdorotu pienu tikimybę, diagnostiniai rodikliai

Tiriamųjų amžius	≤ 24 mėnesiai		> 24 mėnesiai	
Statistiniai rodikliai	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI
AUC	0,94	0,88 – 1,00	0,86	0,75 – 0,97
p	<0,001		0,001	
Teigiama vertė	3 mm		3 mm	
Jautrumas (proc.)	100	63,1 – 100	100	69,2 -100
Specifiškumas (proc.)	68,2	52,4 – 81,4	50	32,9 – 67,1
LR+	3,1	2,0 – 4,8	2	1,4 – 2,8
LR-	0	-	0	-
Aukšto specifiškumo vertė	7 mm		11 mm	
Jautrumas (proc.)	37,5	8,5 – 75,5	10	0,3 – 44,5
Specifiškumas (proc.)	97,7	88 – 99,9	94,4	81,3 – 99,3
LR+	16,5	2 – 139,4	1,8	0,2 – 17,9
LR-	0,6	0,4 – 1,1	1	0,8 – 1,2
95 proc. numatomos tikimybės vertė	11 mm		17 mm	
Jautrumas (proc.)	0	0 – 36,9	10	0,3 – 44,5
Specifiškumas (proc.)	97,7	88 – 99,9	100	90,3 – 100
LR+	0	-	0	-
LR-	1,0	1 – 1,1	0,9	0,7 – 1,1

Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive; CI, pasikliautinis intervalas; LR+, teigiamo tikėtinumo santykis; LR-, neigiamo tikėtinumo santykis; *p*, patikimumas.

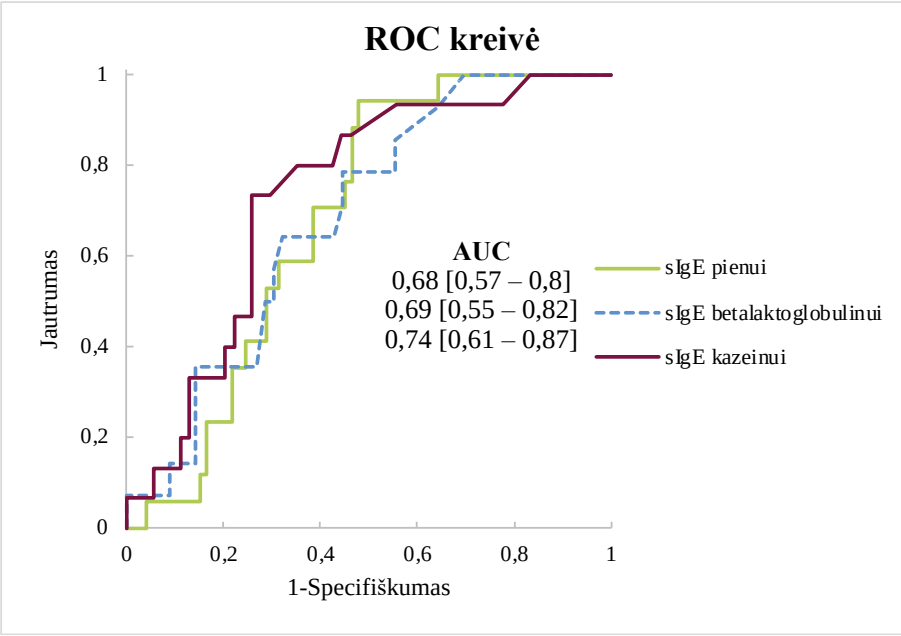
Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotu pienu rezultato tikimybę, priklausančią nuo ODM su pienu vidutinio pūkšlės skersmens, pateiktos 11 paveiksle.



11 paveikslas. Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotu pienu rezultato tikimybę, priklausančią nuo ODM su pienu vidutinio pūkšlės skersmens, ≤ 24 ir > 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėse

Specifinių IgE lygis pienui, β-laktoglobulinui ir kazeinui buvo atitinkamai nuo 0 iki 12,3 ($\tilde{x}$ = 0,60), nuo 0 iki 5,97 ($\tilde{x}$ = 0,09) ir nuo 0 iki 13,2 ($\tilde{x}$ = 0,12) kUA/L. Analizuojant sIgE pienui ir jo komponentams, nepavyko gauti statistiškai reikšmingų duomenų atskiroms vaikų amžiaus grupėms, todėl atlikta bendra tirtų vaikų duomenų analizė.

ROC analizės metu nustatytos AUC vertės sIgE pienui, β-laktoglobulinui ir kazeinui buvo atitinkamai 0,68, 95 proc. CI [0,57–0,8], 0,69, 95 proc. CI [0,55–0,82] ir 0,74, 95 proc. CI [0,61–0,87] (12 paveikslas).



Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive, laužtiniuose skliaustuose nurodytas 95 proc. pasikliautinis intervalas.

12 paveikslas. ROC kreivės analizė sIgE pienui ir jo molekuliniams komponentams

Padidėjusio sIgE pienui, *β*-laktoglobulinui ir kazeinui lygio (≥ 0,1 kUA/L) jautrumas buvo atitinkamai 100, 71,4 ir 86,7 proc. Apskaičiuotos aukšto specifiškumo vertės buvo 5,61 kUA/L sIgE pienui, 2,06 kUA/L sIgE *β*-laktoglobulinui ir 4,24 kUA/L sIgE kazeinui (17 lentelė). Statistiškai reikšmingų verčių, numatančių 95 proc. teigiamo POM rezultato tikimybę, nebuvo įmanoma apskaičiuoti.

17 lentelė. Standartinių ribinių verčių, atspindinčių padidėjusį sIgE pienui ir jo molekuliniams komponentams lygį, ir optimalių ribinių verčių, atspindinčių aukštą tyrimų specifiškumą, diagnostiniai rodikliai

Tyrimo tipas	sIgE pienui		sIgE *β*LG		sIgE kazeinui	
Statistiniai rodikliai	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI
AUC	0,68	0,57 – 0,8	0,69	0,55 – 0,82	0,74	0,61 – 0,87
p	0,019		0,032		0,005	
Teigiama vertė	0,1 kUA/L		0,1 kUA/L		0,1 kUA/L	
Jautrumas (proc.)	100	80,5 – 100	71,4	41,9 – 91,6	86,7	59,5 – 98,3
Specifiškumas (proc.)	30,1	19,9 – 42	55,4	41,5 – 68,7	53,7	39,6 – 67,4
LR+	1,4	1,2 – 1,7	1,6	1 – 2,5	1,9	1,3 – 2,7
LR-	0	-	0,5	0,2 – 1,2	0,3	0,1 – 0,9
Aukšto specifiškumo vertė	5,61 kUA/L		2,06 kUA/L		4,24 kUA/L	
Jautrumas (proc.)	5,9	0,2 – 28,7	7,1	0,2 – 33,9	6,7	0,2 – 32
Specifiškumas (proc.)	95,9	88,5 – 99,1	96,4	88,7 – 99,6	96,3	87,3 – 99,6
LR+	1,43	0,2 – 12,9	2	0,2 – 20,5	1,8	0,2 – 18,5
LR-	1	0,9 – 1,1	1	0,8 – 1,1	1	0,8 – 1,1

Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive; *β*LG, *β*-laktoglobulinui; CI, pasikliautinis intervalas; LR+, teigiamo tikėtinumo santykis; LR-, neigiamo tikėtinumo santykis; *p*, patikimumas.

4.2.4. Vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė

Siekiant išsiaiškinti ODM su žaliu kiaušinių baltymu, ODDM su virtu kiaušinio baltymu, sIgE kiaušinių baltymui ir jo molekuliniams komponentams vertę greitojo tipo alergijos mažai termiškai apdorotiems kiaušiniams diagnostikoje, buvo išanalizuoti 62 POM su kiaušiniais ir tiriamųjų įsijautrinimo tyrimų rezultatai. Penkiasdešimt septyni POM buvo atlikti su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais (kiaušinių baltymų milteliais),

į analizę įtraukti trys teigiami POM su kietai virtais ir du su gerai termiškai apdorotais kiaušiniais, šie POM patvirtina alergiją mažiau termiškai apdorotiems kiaušiniams.

Iš viso POM atlikti 53 tiriamiesiems, dauguma jų buvo vyriškos lyties – 31 (58,5 proc.). Tiriamųjų amžius POM atlikimo metu buvo nuo 12 iki 144 mėnesių (nuo 1 iki 12 metų), ($\tilde{x}$ = 29 mėn. (2,4 metai)). Dvidešimt keturi (38,7 proc.) POM buvo atlikti vaikams iki 24 mėnesių (imtinai), o 38 (61,3 proc.) – vyresniems nei 24 mėnesiai amžiaus vaikams. Iš viso POM metu buvo nustatytos 33 (53,2 proc.) teigiamos greitojo tipo reakcijos vaikams nuo 12 iki 144 mėnesių (nuo 1 iki 12 metų) amžiaus. Dažniausi simptomai teigiamų mėginių atveju buvo odos simptomai ir anafilaksinės reakcijos, atitinkamai – 15 (45,5 proc.) ir 13 (39,4 proc.) teigiamų POM. Tiriamųjų, kuriems išsivystė klinikinės reakcijos POM metu, demografiniai, įsijautrinimo duomenys ir reakcijų pobūdžiai pateikti 18 lentelėje.

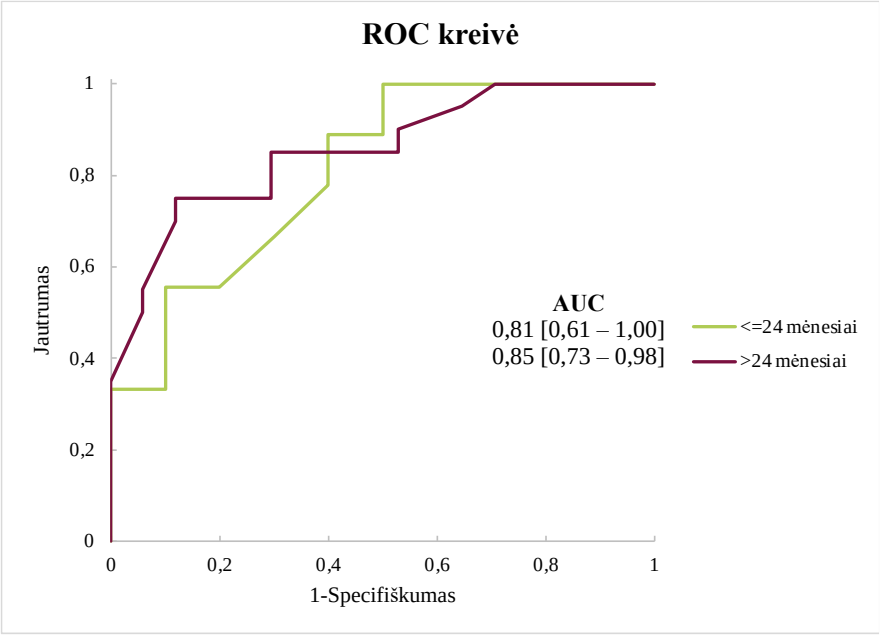
18 lentelė. Tiriamųjų, patyrusių teigiamas reakcijas POM su kiaušiniais metu, ypatumai

Nr.	Amžius	sIgE kiaušinių baltymui	sIgE OVO	sIgE OVA	ODM su žaliu kiaušinio baltymu	ODM su virtu kiaušinio baltymu	Baltymo dozė	Simptomai
	(mėn.)		(kUA/L)			(mm)	(g)	
1.	12	2,82	0	-	6	0	0,5	Dilgėlinė
2.	13	6,28	1,81	-	9	2,5	3,3	Anafilaksija
3.	13	0,24	0	-	3	0	0,9	Dilgėlinė
4.	15	20	37,3	-	12,25	-	5,6	Anafilaksija
5.	16	0,3	0,38	-	6,5	2	3,3	Dilgėlinė ir angioedema
6.	17	-	0,93	-	13,5	4,5	1,9	Vėmimas, viduriavimas
7.	19	1,38	1,58	0,99	-	8,5	1,7	Anafilaksija
8.	20	-	0,03	-	11,5	5,5	1,4	MP bėrimas, rinokonjunktyvitas, vangumas
9.	23	2,33	2,07	-	9,5	11	0,5	Anafilaksija
10.	23	1,89	0,46	-	4,5	-	3,3	Pilvo sk., vėmimas, viduriavimas
11.	24	0,25	0,7	0,09	12,5	4	8,5	Dilgėlinė
12.	28	1,37	0,01	1,46	-	-	0,5	Anafilaksija
13.	28	0,1	-	-	5	8	1,7	MP bėrimas
14.	28	0,19	0,18	-	6,5	2,5	2,4	Eritema, egzemos paūmėjimas
15.	29	3,55	0,05	3,68	10,5	2	8,5	Anafilaksija
16.	29	1,1	0	1,27	13,5	0	0,5	Anafilaksija

Nr.	Amžius (mėn.)	sIgE kiaušinių baltymui	sIgE OVO (kUA/L)	sIgE OVA	ODM su žaliu kiaušinio baltymu	ODM su virtu kiaušinio baltymu (mm)	Baltymo dozė (g)	Simptomai
17.	30	3,68	0,01	4,76	8	0	0,5	Pilvo sk., vėmimas
18.	30	0,8	0,23	-	4	3	1,4	Dilgėlinė
19.	34	1,33	0,39	0,85	9	4	4,2	MP bėrimas
20.	35	0,16	0,01	-	4,5	0	0,9	Anafilaksija
21.	41	-	1,86	18,4	12	6,5	3,3	Anafilaksija
22.	42	100	15,8	-	9	0	3,3	Dilgėlinė
23.	42	-	1,39	-	6,5	2,5	0,5	Dilgėlinė
24.	43	1,12	0,95	-	8	4,5	0,5	Anafilaksija
25.	47	14,3	1,77	2,55	13	9,5	0,5	Dilgėlinė
26.	48	5,18	0,55	4,31	7,5	-	0,5	Pykinimas, MP bėrimas
27. [1]	50	27,1	4,38	3,56	15	11	1,2	Intensyvus pilvo sk., pykinimas
28. [1]	50	2,16	1,96	0,64	9	10	1,2	MP bėrimas
29. [1]	52	-	2,87	0,67	-	-	6,5	Eritema, niežulys, rinitas
30. [2]	52	1,44	1,61	0,57	13,5	6	4,5	Anafilaksija
31. [2]	54	0,18	0,19	0,1	8	3	4,5	Anafilaksija
32.	55	0,53	0,39	-	8,5	4	1,9	Anafilaksija
33.	144	1,21	0,64	0,98	-	11	0,5	Dilgėlinė

Paaiškinimai: [1] kietai virtas kiaušinis; [2] gerai termiškai apdorotas kiaušinis (keksiukas); OVO, ovomukoidui; OVA, ovalbuminui; MP, makulopapulinis; ODM skersmuo, odos dūrio mėginių vidutinis pūkšlės skersmuo.

Vidutinis ODM su žaliu kiaušinių baltymu ir ODDM su virtu kiaušinio baltymu pūkšlės skersmuo buvo atitinkamai nuo 0 iki 15 mm ($\tilde{x}$ = 6,5 mm) ir nuo 0 iki 11 mm ($\tilde{x}$ = 0,8 mm). ROC analizės metu nustatyta, kad ODM su žaliu kiaušinių baltymu buvo labai geras POM rezultato klasifikatorius, kurio AUC vertė buvo 0,81, 95 proc. CI [0,61–1,00] vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 0,85, 95 proc. CI [0,73–0,98] vaikų, vyresnių nei 24 mėnesių amžiaus, grupėje (13 paveikslas).



Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive, laužtiniuose skliaustuose nurodytas 95 proc. pasikliautinis intervalas

13 paveikslas. ODM su žaliu kiaušinių baltymu ROC kreivės analizė ≤ 24 ir > 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėse

Teigiamo ODM su žaliu kiaušinių baltymu (≥ 3 mm vidutinio pūkšlės skersmens) jautrumas abiejose vaikų grupėse buvo 100 proc. Tiriamųjų iki 24 mėnesių amžiaus 12 mm vidutinis ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės skersmuo buvo 100 proc. specifiškas. Vidutinis ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės skersmuo, atspindintis 90 proc. teigiamo POM rezultato numatomą tikimybę, buvo 13 mm, jis buvo tiek pat specifiškas kaip ir 12 mm vertė (19 lentelė).

Tiriamųjų, vyresnių nei 24 mėnesių amžiaus, 10 mm vidutinis ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės skersmuo buvo 100 proc. specifiškas.

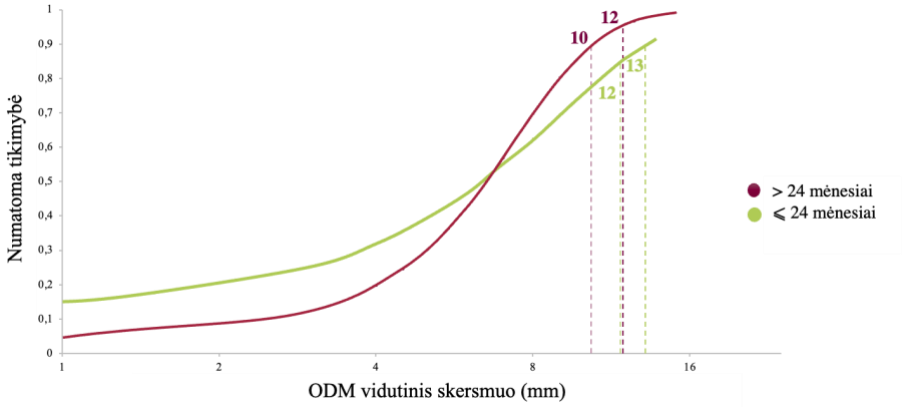
Vidutinis ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės skersmuo, atspindintis 95 proc. teigiamo POM rezultato numatomą tikimybę, buvo 12 mm ir buvo 100 proc. specifiškas (19 lentelė).

19 lentelė. Standartinių ribinių verčių, atspindinčių teigiamą ODM su žaliu kiaušinių baltymu rezultatą, ir optimalių ribinių verčių, atspindinčių aukštą tyrimo specifiškumą ir numatomą teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais tikimybę, diagnostiniai rodikliai

Tiriamųjų amžius	≤ 24 mėnesiai		> 24 mėnesiai	
Statistiniai rodikliai	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI
AUC	0,81	0,61 – 1,00	0,85	0,73 – 0,98
p	0,022		<0,001	
Teigiama vertė	3 mm		3 mm	
Jautrumas (proc.)	100	66,4 – 100	100	83,2 -100
Specifiškumas (proc.)	50	18,7 – 81,2	29,4	10,3 – 56
LR+	2	1,1 – 3,72	1,42	1 – 1,9
LR-	0	-	0	-
Aukšto specifiškumo vertė	12 mm		10 mm	
Jautrumas (proc.)	33,3	2,81 – 60	35	15,4 – 59,2
Specifiškumas (proc.)	100	69,2 – 100	100	80,5 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0,8	0,6 – 1,1	0,7	0,5 – 0,9
90*/95 proc. numatomos tikimybės vertė	13 mm*		12 mm	
Jautrumas (proc.)	11,1	0,3 – 48,3	30	11,9 – 54,3
Specifiškumas (proc.)	100	69,2 – 100	100	80,5 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0,9	0,7 – 1,1	0,7	0,5 – 0,9

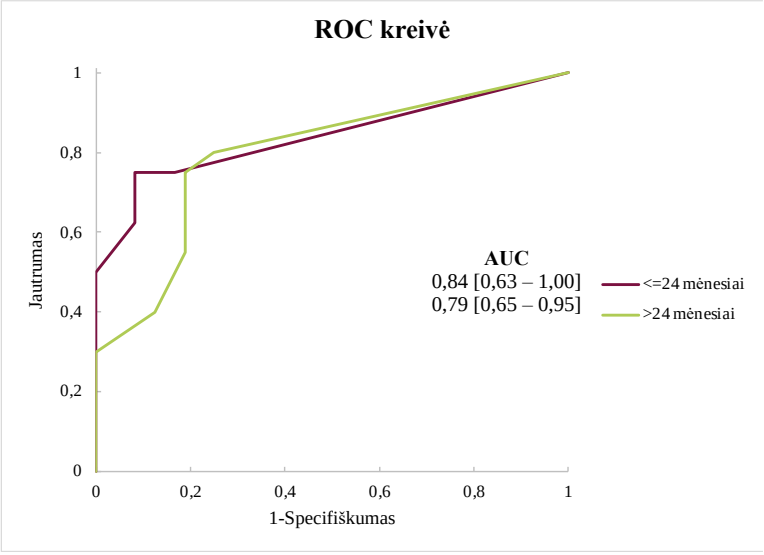
Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive; CI, pasikliautinis intervalas; LR+, teigiamo tikėtinumo santykis; LR-, neigiamo tikėtinumo santykis; *p*, patikimumas.

Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais rezultato tikimybę, priklausančią nuo ODM su žaliu kiaušinių baltymu vidutinio pūkšlės skersmens, pateiktas 14 paveiksle.



14 paveikslas. Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais rezultato tikimybę, priklausančią nuo ODM su žaliu kiaušinių baltymu vidutinio pūkšlės skersmens, ≤ 24 ir > 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėse

ROC analizės metu nustatytos ODDM su virtu kiaušinių baltymu AUC vertės buvo 0,84, 95 proc. CI [0,63–1,00] vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 0,79, 95 proc. CI [0,65–0,95] vaikų, vyresnių nei 24 mėnesių amžiaus, grupėje (15 paveikslas).



Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive, laužtiniuose skliaustuose nurodytas 95 proc. pasikliautinis intervalas.

15 paveikslas. ODDM su virtu kiaušinio baltymu ROC kreivės analizė ≤ 24 ir > 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėse

Tiriamųjų iki 24 mėnesių amžiaus teigiamo ODDM su virtu kiaušinio baltymu (≥ 3 mm vidutinio pūkšlės skersmens) jautrumas buvo 50 proc., o specifiškumas – 100 proc. Vidutinis ODDM su virtu kiaušinio baltymu pūkšlės skersmuo, atspindintis 95 proc. teigiamo POM rezultato numatomą tikimybę, buvo 5 mm, tačiau jis buvo tiek pat specifiškas, kiek 3 mm vertė (20 lentelė).

Tiriamųjų, vyresnių nei 24 mėnesių amžiaus, teigiamo ODDM su virtu kiaušinio baltymu jautrumas buvo 65 proc. Vidutinis 7 mm ODDM su virtu kiaušinio baltymu pūkšlės skersmuo buvo 100 proc. specifiškas. Vidutinis ODM su virtu kiaušinio baltymu pūkšlės skersmuo, atspindintis 95 proc. teigiamo POM rezultato numatomą tikimybę, buvo 8 mm ir 100 proc. specifiškas (20 lentelė).

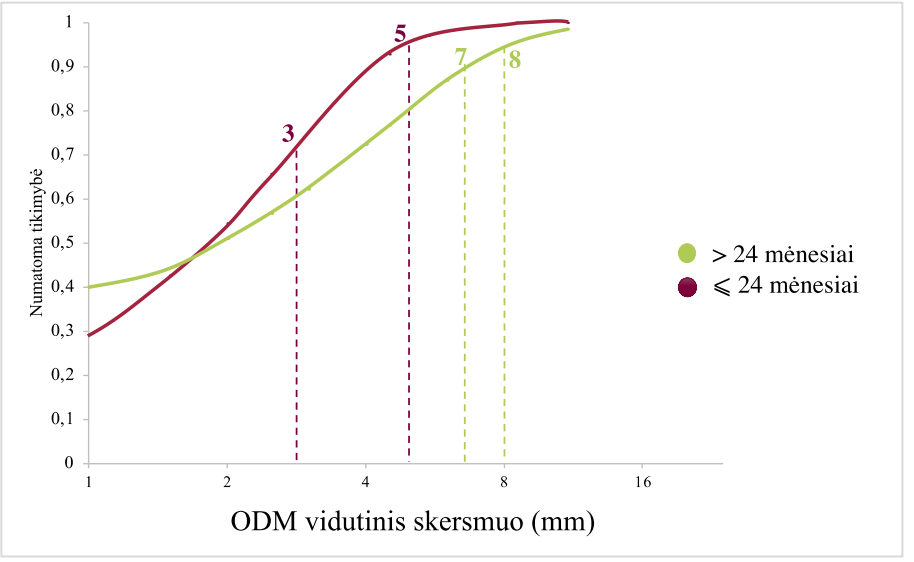
Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais rezultato tikimybę, priklausančią nuo ODDM su virtu kiaušinių baltymu vidutinio pūkšlės skersmens, pateiktos 16 paveiksle.

20 lentelė. Standartinių ribinių verčių, atspindinčių teigiamą ODDM su virtu kiaušinio baltymu rezultatą, ir optimalių ribinių verčių, atspindinčių aukštą tyrimo specifiškumą ir numatomą teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais tikimybę, diagnostiniai rodikliai

Tiriamųjų amžius	≤24 mėnesiai		>24 mėnesiai	
Statistiniai rodikliai	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI
AUC	0,84	0,63 – 1,00	0,79	0,65 – 0,95
p	0,012		0,002	
Teigiama vertė	3 mm		3 mm	
Jautrumas (proc.)	50	15,7 – 84,3	65	40,8 -84,6
Specifiškumas (proc.)	100	73,5 – 100	81,3	54,4 – 96
LR+	-	-	3,5	1,2 – 10,1
LR-	0,5	0,3 – 1	0,4	0,2 – 0,8
Aukšto specifiškumo vertė	3 mm		7 mm	
Jautrumas (proc.)	50	15,7 – 84,3	25	8,7 – 49,1
Specifiškumas (proc.)	100	73,5 – 100	100	79,4 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0,5	0,3 – 1	0,8	0,6 – 1

Tiriamųjų amžius	≤24 mėnesiai		>24 mėnesiai	
Statistiniai rodikliai	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI
95 proc. numatomos tikimybės vertė	5 mm		8 mm	
Jautrumas (proc.)	37,5	8,5 – 75,5	25	8,7 – 49,1
Specifiškumas (proc.)	100	73,5 – 100	100	79,4 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0,6	0,4 – 1,1	0,8	0,6 – 1

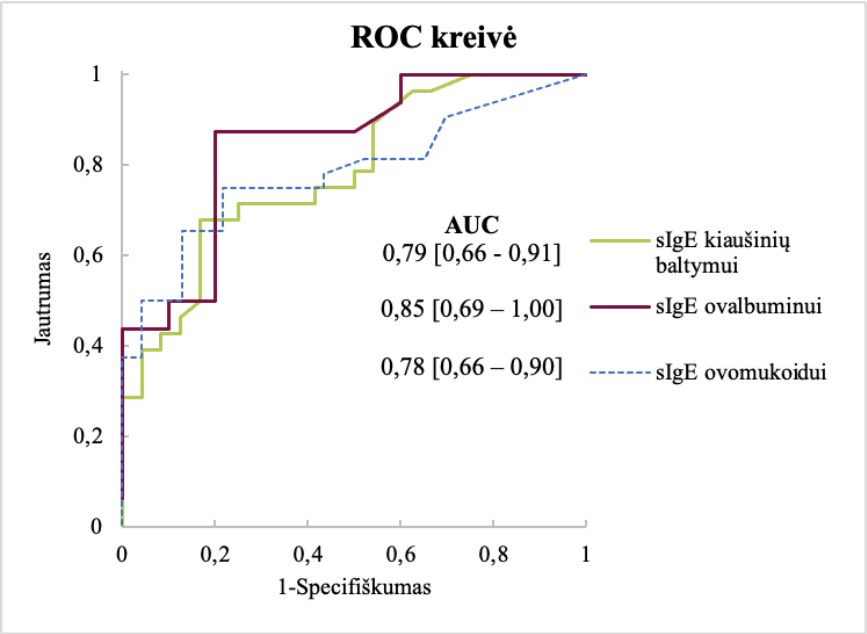
Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive; LR+, teigiamo tikėtinumo santykis; LR-, neigiamo tikėtinumo santykis; CI, pasikliautinis intervalas.



16 paveikslas. Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais rezultato tikimybę, priklausančią nuo ODDM su virtu kiaušinio baltymu vidutinio pūkšlės skersmens, ≤ 24 ir > 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėse

Specifinių IgE lygis kiaušinių baltymui, ovalbuminui ir ovomukoidui atitinkamai buvo nuo 0,01 iki 100 ($\tilde{x}$ = 0,79), nuo 0 iki 18,4 ($\tilde{x}$ = 0,76) ir nuo 0 iki 37,3 ($\tilde{x}$ = 0,19) kUA/L. Analizuojant sIgE kiaušinių baltymui ir jo komponentams, nepavyko gauti statistiškai reikšmingų duomenų atskiroms vaikų amžiaus grupėms, todėl tyrime dalyvavusiems vaikams analizė atlikta bendrai. ROC analizės metu nustatytos AUC vertės sIgE kiaušinių baltymui,

ovalbuminui ir ovomukoidui atitinkamai buvo 0,79, 95 proc. CI [0,66–0,91], 0,85, 95 proc. CI [0,69–1,00] ir 0,78, 95 proc. CI [0,66–0,90] (17 paveikslas).



Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive, laužtiniuose skliaustuose nurodytas 95 proc. pasikliautinis intervalas.

17 paveikslas. ROC kreivės analizė sIgE kiaušinių baltymui ir jo molekuliniams komponentams

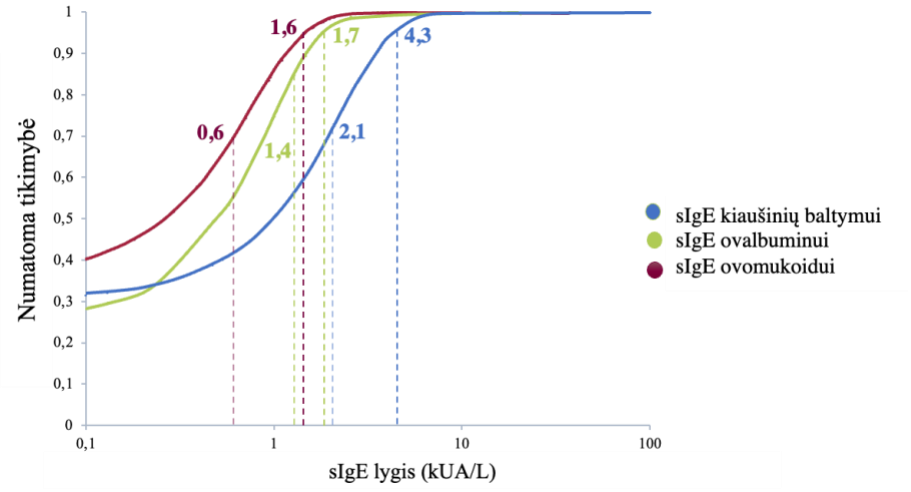
Padidėjusio sIgE kiaušinių baltymui, ovalbuminui ir ovomukoidui lygio (≥ 0,1 kUA/L) jautrumas buvo atitinkamai 100, 93,8 ir 75,0 proc. Aukštos sIgE specifiškumo vertės diagnozuoti alergiją kiaušiniams buvo tokios: 2,1 kUA/L kiaušinių baltymui, 1,38 kUA/L ovalbuminui ir 0,62 kUA/L ovomukoidui, kurių specifiškumas buvo 95,7–100 proc., o 95 proc. numatomos tikimybės vertės atitinkamai 4,34, 1,74 ir 1,56 kUA/L, kurių specifiškumas 100 proc. (21 lentelė).

21 lentelė. Standartinių ribinių verčių, atspindinčių padidėjusį sIgE kiaušinių baltymui ir jo molekuliniams komponentams lygį, ir optimalių ribinių verčių, atspindinčių aukštą tyrimų specifiškumą ir numatomą teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais tikimybę, diagnostiniai rodikliai

Tyrimo tipas	sIgE kiaušinių baltymui		sIgE OVA		sIgE OVM	
Statistiniai rodikliai	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI	Vertė	95 proc. CI
AUC	0,79	0,66 - 0,91	0,85	0,69 – 1,00	0,78	0,66 – 0,90
p	<0,001		0,003		<0,001	
Teigiama vertė	0,1 kUA/L		0,1 kUA/L		0,1 kUA/L	
Jautrumas (proc.)	100	87,7 – 100	93,8	69,8 – 99,8	75	56,6 – 88,5
Specifiškumas (proc.)	25,0	9,8 – 46,7	40	12,2 – 73,8	69,6	47,1 – 86,8
LR+	1,3	1,1 – 1,7	1,6	0,9 – 2,6	2,5	1,3 – 0,7
LR-	0	-	0,2	0,02 – 1,21	0,4	0,2 – 0,7
Aukšto specifiškumo vertė	2,1 kUA/L		1,38 kUA/L		0,62 kUA/L	
Jautrumas (proc.)	39,3	21,5 – 59,4	43,8	19,8 – 70,1	50	31,9 – 68,1
Specifiškumas (proc.)	95,8	78,9 – 99,9	100	69,2 – 100	95,7	78,1 – 99,9
LR+	9,4	1,3 – 67,8	-	-	11,5	1,6 – 80,7
LR-	0,6	0,5 – 0,9	0,6	0,4 – 0,9	0,5	0,4 – 0,8
95 proc. numatomos tikimybės vertė	4,34 kUA/L		1,74 kUA/L		1,56 kUA/L	
Jautrumas (proc.)	21,4	8,3 - 41	37,5	15,2 – 64,6	34,4	18,6 – 53,2
Specifiškumas (proc.)	100	85,8 – 100	100	69,2 – 100	100	85,2 – 100
LR+	-	-	-	-	-	-
LR-	0,8	0,7 – 1	0,6	0,4 – 0,9	0,7	44,1 – 71,4

Paaiškinimai: AUC, plotas po kreive; CI, pasikliautinis intervalas; OVM, ovomukoidui; OVA, ovalbuminui; LR+, teigiamo tikėtinumo santykis; LR-, neigiamo tikėtinumo santykis; *p*, patikimumas.

Numatomųjų tikimybių kreivės, rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais rezultato tikimybę, priklausančią nuo sIgE kiaušinių baltymui, ovalbuminui ir ovomukoidui lygio, pateiktos 18 paveiksle.



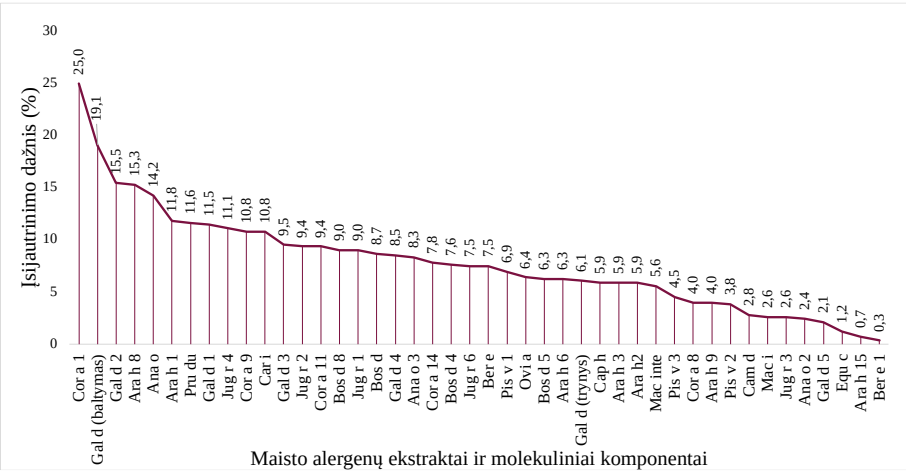
18 paveikslas. Numatomųjų tikimybių kreivės rodančios teigiamo POM su mažai termiškai apdorotais kiaušiniais rezultato tikimybę, priklausančią nuo sIgE kiaušinių baltymui, ovalbuminui ir ovomukoidui lygio

4.3. III etapas – vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profiliai

Išanalizuoti 576 vaikų duomenys, kuriems buvo atliktas išplėstinis alergenų, jų komponentų ir bendrojo IgE tyrimas – ALEX² *Allergy Explorer*. Devyniasdešimt vienas vaikas (15,8 proc.) pateko į 0–2 metų, 241 (41,8 proc.) – į 3–6, 159 (27,6 proc.) – į 7–12 ir 85 (14,8 proc.) – į 13–18 metų amžiaus grupę. Apie pusę tiriamųjų buvo vyriškos lyties – 332 (57,6 proc.). Informacijos apie tiriamųjų klinikinį reaktyvumą maistui nebuvo įmanoma gauti.

Iš viso 271 vaikas (47,0 proc.) buvo įsijautrinęs bent vienam gyvulinio pieno, kiaušinių arba riešutų alergenui ar molekuliniam komponentui. Bendroje tiriamųjų populiacijoje dažniausiai nustatytas įsijautrinimas lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui – 144 (25,0 proc.), kiaušinių baltymo ekstraktui Gal d – 110 (19,1 proc.), ovalbuminui – 89 (15,5 proc.), žemės riešutų Ara h

8 komponentui – 88 (15,3 proc.) ir anakardžių ekstraktui Ana o – 82 (14,2 proc.) (19 paveikslas).



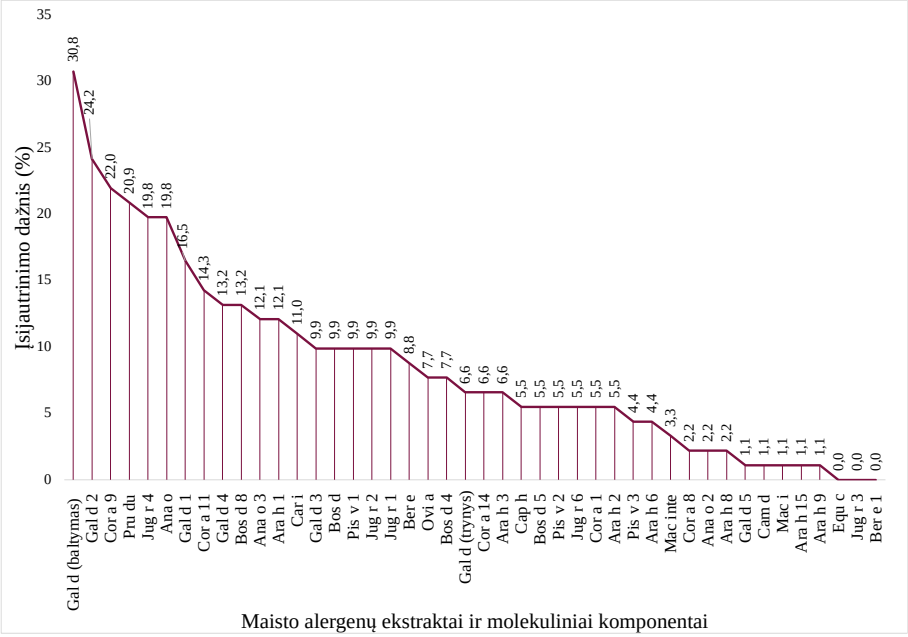
19 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis maisto alergenams ir jų molekuliniams komponentams bendroje tiriamųjų grupėje

Vaikams iki trejų metų amžiaus (N = 91) dažniausiai sensibilizacija nustatyta kiaušinių baltymo ekstraktui Gal d – 28 (30,8 proc.), ovalbuminui Gal d 2 – 22 (24,2 proc.), lazdynų riešutų Cor a 9 komponentui – 20 (22,0 proc.), migdolų ekstraktui Pru du – 19 (20,9 proc.) ir graikinių riešutų komponentui Jug r 4 – 18 (19,8 proc.) vaikų (20 paveikslas).

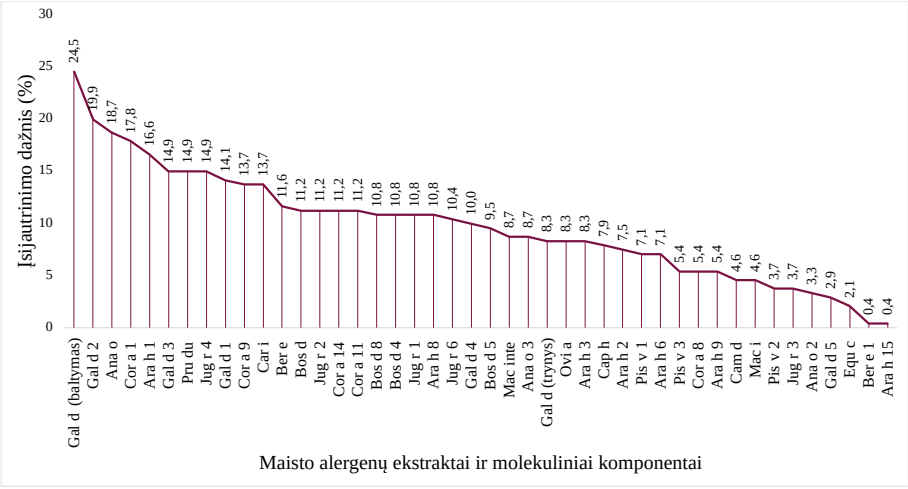
Nuo 3 iki 6 metų amžiaus vaikų grupėje (N = 241) įsijautrinimas dažniausiai nustatytas kiaušinių ekstraktui Gal d – 59 (24,5 proc.), ovalbuminui Gal d 2 – 48 (19,9 proc.), anakardžių ekstraktui Ana o – 45 (18,7 proc.), lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui – 43 (17,8 proc.) ir žemės riešutų Ara h 1 komponentui – 40 (16,6 proc.) vaikų (21 paveikslas).

Vaikų nuo 7 iki 12 metų amžiaus grupėje (N = 159) įsijautrinimas dažniausiai stebėtas lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui – 59 (37,1 proc.), žemės riešutų Ara h 8 komponentui – 39 (24,5 proc.), kiaušinių baltymo ekstraktui Gal d – 20 (12,6 proc.), ovalbuminui Gal d 2 – 16 (10,1 proc.) ir ovomukoidui Gal d 1 – 14 (8,8 proc.) vaikų (22 paveikslas).

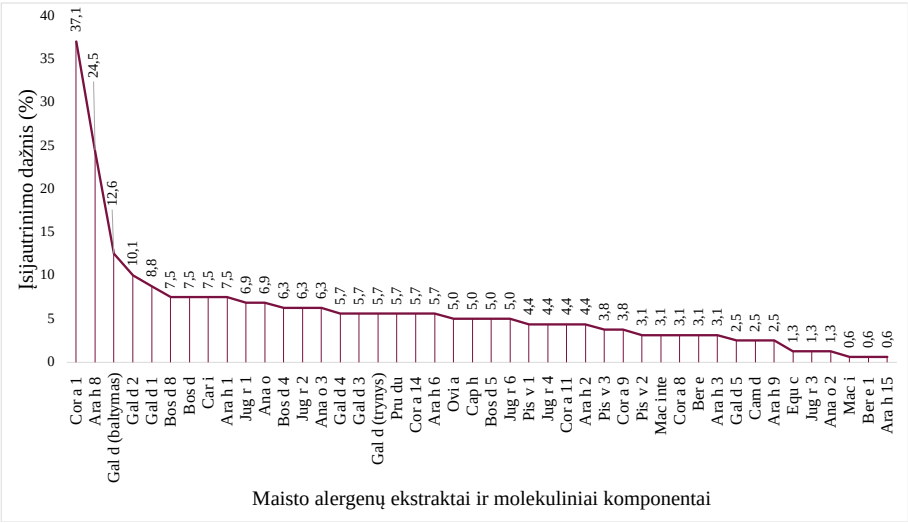
Paaugliai nuo 13 iki 18 metų (N = 85) dažniausiai buvo įsijautrinę lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui – 37 (43,5 proc.), žemės riešutų Ara h 8 komponentui – 21 (24,7 proc.), graikinių riešutų Jug r 2 komponentui – 8 (9,4 proc.), anakardžių ekstraktui Ana o – 8 (9,4 proc.) ir pistacijų Pis v 1 komponentui – 7 (8,2 proc.) (23 paveikslas).



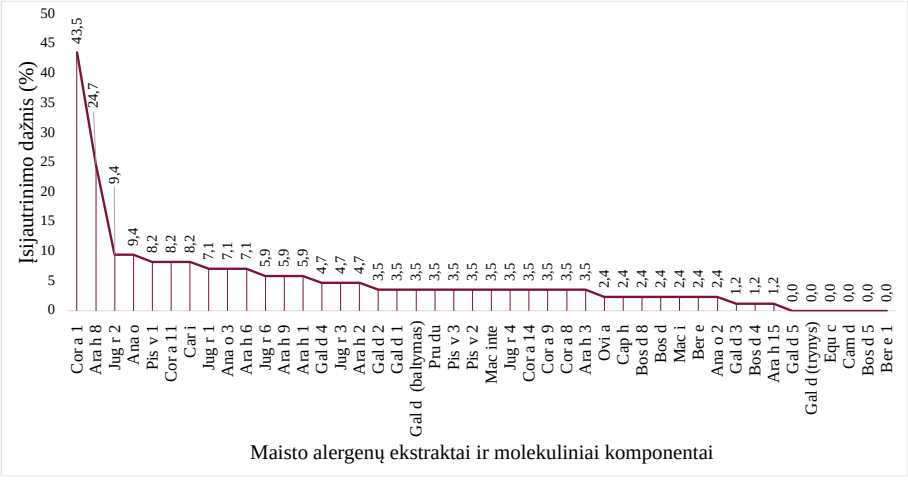
20 paveikslas. Vaikų iki trejų metų amžiaus įsijautrinimo dažnis maisto alergenams ir jų molekuliniams komponentams



21 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis maisto alergenams ir jų molekuliniams komponentams 3–6 metų amžiaus vaikų grupėje



22 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis maisto alergenams ir jų molekuliniams komponentams 7–12 metų amžiaus vaikų grupėje



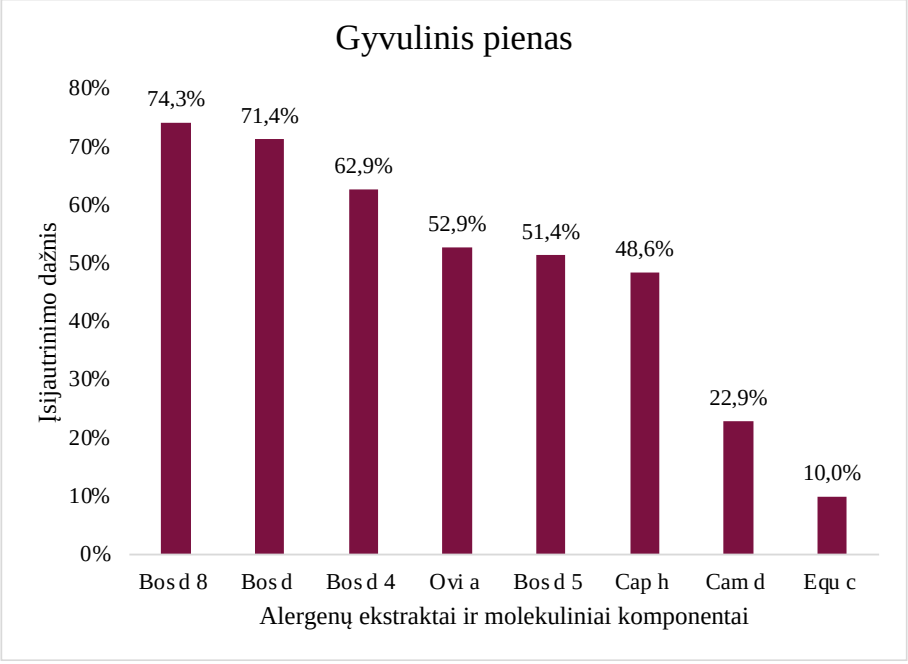
23 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis maisto alergenams ir jų molekuliniams komponentams 13–18 metų amžiaus vaikų grupėje

Tarp gyvuliniam pienui sensibilizuotų vaikų (N = 70) dažniausiai įsijautrinimas buvo nustatytas kazeinui Bos d 8 – 52 (74,3 proc.), karvių pieno ekstraktui Bos d – 50 (71,4 proc.), α-laktalbuminui Bos d 4 – 44 (62,9 proc.), avių pieno ekstraktui Ovi a – 37 (52,9 proc.) ir β-laktoglobulinui Bos d 5 – 36 (51,4 proc.) tiriamiesiems. Įsijautrinimo kitiems alergenams ir molekuliniams komponentams dažnis gyvulinio pieno grupėje pateiktas 24 paveiksle.

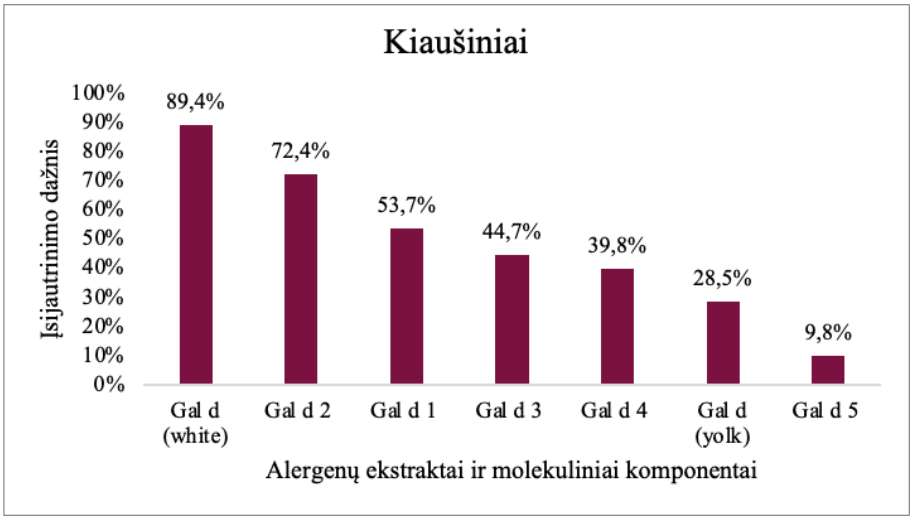
Tarp kiaušiniams sensibilizuotų vaikų (N = 123) dažniausiai stebėtas įsijautrinimas kiaušinių baltymo ekstraktui Gal d – 110 (89,4 proc.), ovalbuminui Gal d 2 – 89 (72,4 proc.), ovomukoidui Gal d 1 – 66 (53,7 proc.), ovotransferinui Gal d 3 – 55 (44,7 proc.) ir lizocimui C Gal d 4 – 49 (39,8 proc.). Įsijautrinimo kitiems kiaušinio alergenams ir molekuliniams komponentams dažnis pateiktas 25 paveiksle.

Tarp žemės riešutams sensibilizuotų vaikų (N = 148) dažniausiai nustatytas įsijautrinimas Ara h 8 – 88 (59,5 proc.), Ara h 1 – 68 (45,9 proc.), Ara h 6 – 36 (24,3 proc.), Ara h 2 – 34 (23,0 proc.) ir Ara h 3 – 34 (23,0 proc.) komponentams. Įsijautrinimo kitiems žemės riešutų molekuliniams komponentams dažnis pateiktas 26 paveiksle.

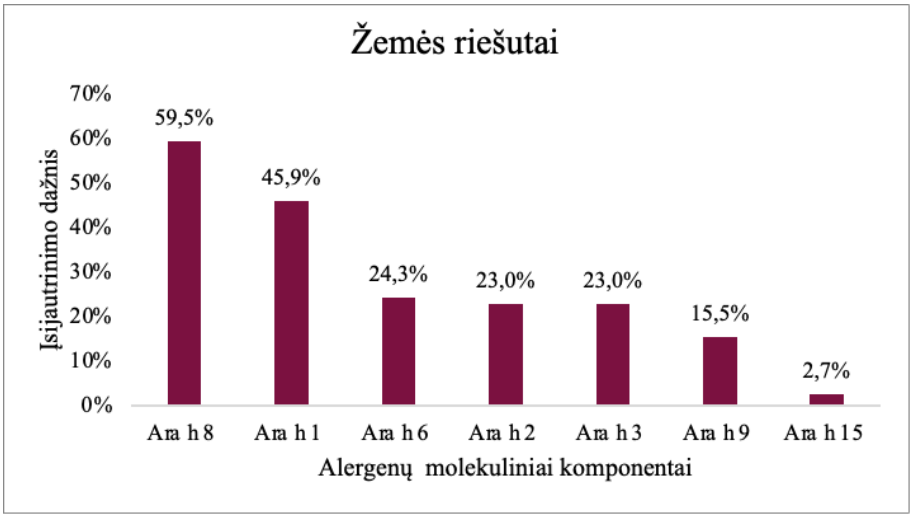
Medžių riešutų grupėje (N = 233) tiriamieji dažniausiai buvo įsijautrinę lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui – 144 (61,8 proc.), anakardžių ekstraktui Ana o – 82 (35,2 proc.), migdolų ekstraktui Pru du – 67 (28,8 proc.), graikinių riešutų komponentui Jug r 4 – 64 (27,5 proc.) ir karijų riešutų ekstraktui Car i – 62 (26,6 proc.). Įsijautrinimo kitiems medžių riešutų alergenams ir molekuliniams komponentams dažnis pateiktas 27 paveiksle.



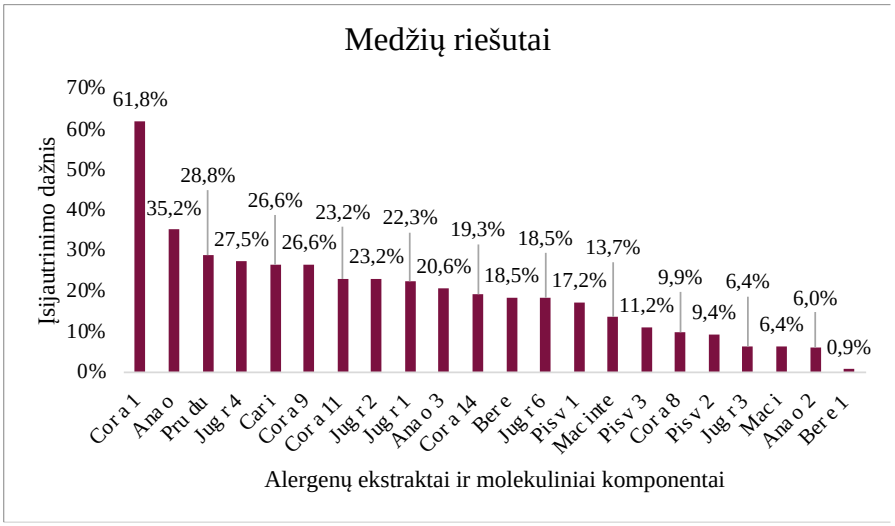
24 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis gyvulinio pieno ekstraktams ir molekuliniams komponentams tarp gyvuliniam pienui sensibilizuotų vaikų



25 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis kiaušinių ekstraktams ir molekuliniams komponentams tarp kiaušiniams sensibilizuotų vaikų



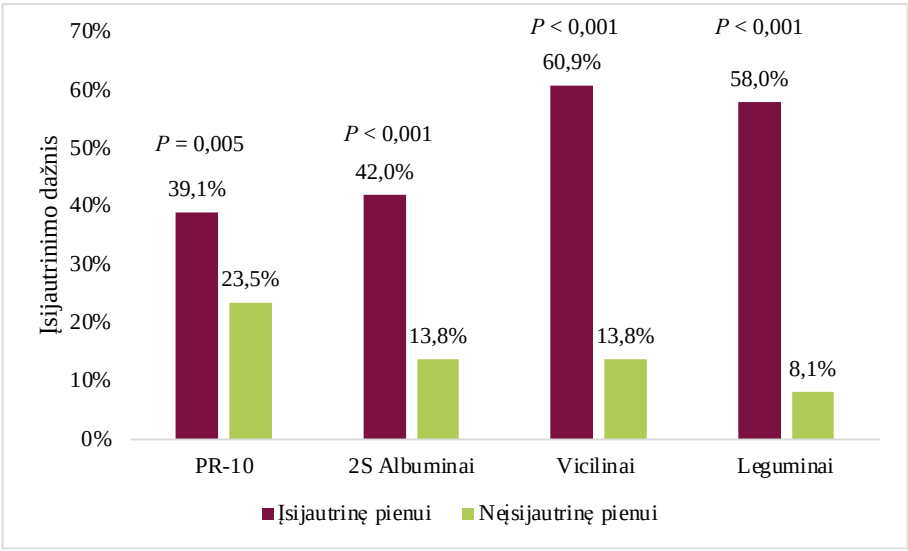
26 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis žemės riešutų molekuliniams komponentams tarp žemės riešutams sensibilizuotų vaikų



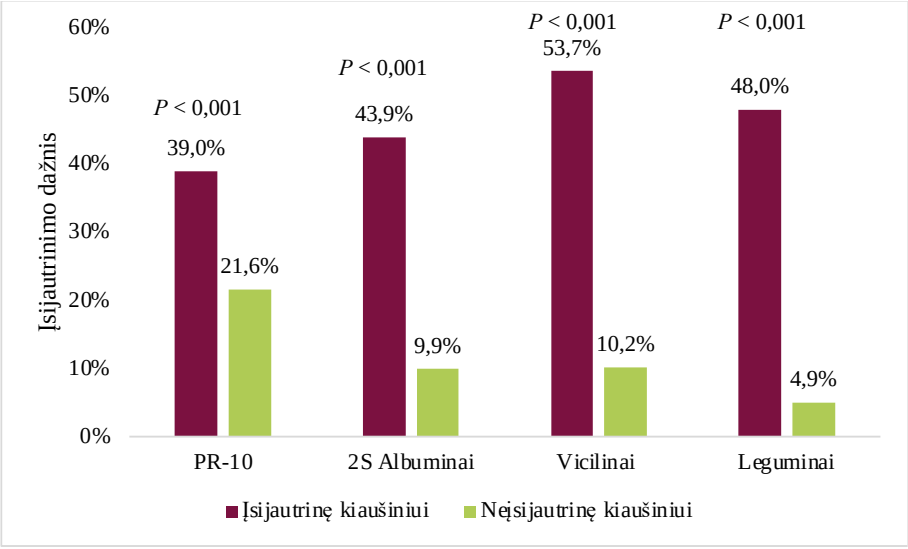
27 paveikslas. Įsijautrinimo dažnis riešutų ekstraktams ir molekuliniams komponentams tarp medžių riešutams sensibilizuotų vaikų

Įsijautrinimas pienui buvo statistiškai reikšmingai susijęs su įsijautrinimu riešutų PR-10 klasės alergenams $x^2(1, N = 576) = 7,9$, $p = 0,005$, $\varphi = 0,117$; OR = 2,1, 95 proc. CI [1,24, 3,54], 2S albuminams $x^2(1, N = 576) = 34,0$ $p < 0,001$, $\varphi = 0,243$; OR = 4,53, 95 proc. CI [2,64, 7,77], vicilinams $x^2(1, N = 576) = 85,9$ $p < 0,001$, $\varphi = 0,386$; OR = 9,71, 95 proc. CI [5,63, 16,75] ir leguminams $x^2(1, N = 576) = 125,1$, $p < 0,001$, $\varphi = 0,466$; OR = 15,68, 95 proc. CI [8,82, 27,86] (28 paveikslas).

Įsijautrinimas kiaušiniams buvo statistiškai reikšmingai susijęs su įsijautrinimu riešutų PR-10 klasės alergenams $x^2(1, N = 576) = 15,4$, $p < 0,001$, $\varphi = 0,164$; OR = 2,32, 95 proc. CI [1,52, 3,55], 2S albuminams $x^2(1, N = 576) = 78,4$, $p < 0,001$, $\varphi = 0,369$; OR = 7,1, 95 proc. CI [4,43, 11,36], vicilinams $x^2(1, N = 576) = 116,9$ $p < 0,001$, $\varphi = 0,450$; OR = 10,25, 95 proc. CI [6,42, 16,35] ir leguminams $x^2(1, N = 576) = 148,8$, $p < 0,001$, $\varphi = 0,508$; OR = 18,06, 95 proc. CI [10,36, 31,48] (29 paveikslas).



28 paveikslas. Įsijautrinimo pienui ir skirtingoms riešutų baltymų šeimoms ryšys



29 paveikslas. Įsijautrinimo kiaušiniams ir skirtingoms riešutų baltymų šeimoms ryšys

Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp tiriamųjų amžiaus ir įsijautrinimo maisto alergenų ekstraktams bei jų molekuliniams komponentams. Vaikai iki trejų metų buvo dažniau įsijautrinę lazdynų riešutų Cor a 9 ir Cor a 11 komponentams, graikinių riešutų Jug r 4 komponentui,

migdolų ekstraktui Pru du, kazeinui Bos d 8, kiaušinių baltymo ekstraktui Gal d, ovomukoidui Gal d 1 ir ovalbuminui Gal d 2. Vaikai nuo 3 iki 6 metų amžiaus buvo dažniau įsijautrinę žemės riešutų Ara h 1 komponentui, anakardžių ekstraktui Ana o, bertoletijų ekstraktui Ber e, makadamijų riešutų ekstraktui Mac inte, *α*-laktalbuminui Bos d 4, *β*-laktoglobulinui Bos d 5, kiaušinių baltymo ekstraktui Gal d, ovalbuminui Gal d 2 ir ovotransferinui Gal d 3. Vaikai nuo 7 iki 18 metų amžiaus buvo dažniau įsijautrinę žemės riešutų Ara h 8 ir lazdynų riešutų Cor a 1 komponentams (22 lentelė). Įsijautrinimas beržų Bet v 1 komponentui buvo statistiškai reikšmingai susijęs su įsijautrinimu PR-10 klasės riešutų alergenams: $x^2(1, N = 576) = 345,1$, $p < 0,001$, $\varphi = 0,772$; OR = 451,38, 95 proc. CI [108,91, 1870,73].

22 lentelė. Įsijautrinimo maisto alergenams ir jų komponentams amžinės tendencijos

Alergenas	Įsijautrinimas		Amžiaus grupė				Statistiniai rodikliai
			0-2 m.	3-6 m.	7-12 m.	13-18 m.	
Ara h 1	-	n	80	201	147	80	$\chi2 = 10,956$ $p = 0,012$ $\varphi c = 0,138$
		proc.	87,9	83,4	92,5	94,1	
	+	n	11	40	12	5	
		proc.	12,1	16,6	7,5	5,9	
Ara h 8	-	n	89	215	120	64	$\chi2 = 32,13$ $p < 0,001$ $\varphi c = 0,236$
		proc.	97,8	89,2	75,5	75,3	
	+	n	2	26	39	21	
		proc.	2,2	10,8	24,5	24,7	
Ana o	-	n	73	196	148	77	$\chi2 = 14,769$ $p = 0,002$ $\varphi c = 0,16$
		proc.	80,2	81,3	93,1	90,6	
	+	n	18	45	11	8	
		proc.	19,8	18,7	6,9	9,4	
Ber e	-	n	83	213	154	83	$\chi2 = 13,761$ $p = 0,003$ $\varphi c = 0,155$
		proc.	91,2	88,4	96,9	97,6	
	+	n	8	28	5	2	
		proc.	8,8	11,6	3,1	2,4	
Cor a 1	-	n	86	198	100	48	$\chi2 = 53,045$ $p < 0,001$ $\varphi c = 0,303$
		proc.	94,5	82,2	62,9	56,5	
	+	n	5	43	59	37	
		proc.	5,5	17,8	37,1	43,5	
Cor a 9	-	n	71	208	153	82	$\chi2 = 26,787$ $p < 0,001$ $\varphi c = 0,216$
		proc.	78,0	86,3	96,2	96,5	
	+	n	20	33	6	3	
		proc.	22,0	13,7	3,8	3,5	
Cor a 11	-	n	78	214	152	78	$\chi2 = 8,288$ $p = 0,04$ $\varphi c = 0,12$
		proc.	85,7	88,8	95,6	91,8	
	+	n	13	27	7	7	
		proc.	14,3	11,2	4,4	8,2	
Jug r 4	-	n	73	205	152	82	$\chi2 = 22,69$

Alergenas	Įsijautrinimas		Amžiaus grupė				Statistiniai rodikliai
			0-2 m.	3-6 m.	7-12 m.	13-18 m.	
		proc.	80,2	85,1	95,6	96,5	$p < 0,001$ φc = 0,198
	+	n	18	36	7	3	
		proc.	19,8	14,9	4,4	3,5	
Mac inte	-	n	88	220	154	82	$\chi2 = 7,893$ $p = 0,048$ φc = 0,117
		proc.	96,7	91,3	96,9	96,5	
	+	n	3	21	5	3	
		proc.	3,3	8,7	3,1	3,5	
Pru du	-	n	72	205	150	82	$\chi2 = 21,077$ $p < 0,001$ φc = 0,191
		proc.	79,1	85,1	94,3	96,5	
	+	n	19	36	9	3	
		proc.	20,9	14,9	5,7	3,5	
Bos d 4	-	n	84	215	149	84	$\chi2 = 8,831$ $p = 0,032$ φc = 0,124
		proc.	92,3	89,2	93,7	98,8	
	+	n	7	26	10	1	
		proc.	7,7	10,8	6,3	1,2	
Bos d 5	-	n	86	218	151	85	$\chi2 = 10,62$ $p = 0,014$ φc = 0,136
		proc.	94,5	90,5	95,0	100,0	
	+	n	5	23	8	0	
		proc.	5,5	9,5	5,0	0,0	
Bos d 8	-	n	79	215	147	83	$\chi2 = 7,862$ $p = 0,049$ φc = 0,117
		proc.	86,8	89,2	92,5	97,6	
	+	n	12	26	12	2	
		proc.	13,2	10,8	7,5	2,4	
Gal d baltymas	-	n	63	182	139	82	$\chi2 = 30,252$ $p < 0,001$ φc = 0,229
		proc.	69,2	75,5	87,4	96,5	
	+	n	28	59	20	3	
		proc.	30,8	24,5	12,6	3,5	
Gal d 1	-	n	76	207	145	82	$\chi2 = 10,303$ $p = 0,016$ φc = 0,134
		proc.	83,5	85,9	91,2	96,5	
	+	n	15	34	14	3	
		proc.	16,5	14,1	8,8	3,5	
Gal d 2	-	n	69	193	143	82	$\chi2 = 21,763$ $p < 0,001$ φc = 0,194
		proc.	75,8	80,1	89,9	96,5	
	+	n	22	48	16	3	
		proc.	24,2	19,9	10,1	3,5	
Gal d 3	-	n	82	205	150	84	$\chi2 = 17,798$ $p < 0,001$ φc = 0,176
		proc.	90,1	85,1	94,3	98,8	
	+	n	9	36	9	1	
		proc.	9,9	14,9	5,7	1,2	

Paaiškinimai: $\chi2$, chi kvadrato įvertis; p, patikimumas; φc, Kramerio V.

Standartizuotos liekamosios paklaidos*

-3	-2	-1	0	1	2	3

*Ryškiai rožinė spalva rodo, kad stebima vertė yra didesnė už numatomą vertę, šviesiai rožinė spalva nurodo, kad stebima vertė yra mažesnė už numatomą vertę.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. I etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumai

Siekiant įvertinti vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos ir gyvenimo kokybės ypatumus į tyrimą įtraukti 63 vaikai nuo 6 mėnesių iki 12 metų amžiaus. Tarp tiriamųjų nebuvo nė vieno vaiko, kuris buvo išsekęs, per mažo svorio pagal amžių ar sulėtėjusio augimo remiantis PSO standartais, tačiau vieno vaiko (2,3 proc.) KMI Z įvertis buvo mažesnis nei 2 SD.

Kitų mokslininkų tyrimuose alergiškų maistui vaikų augimo sutrikimai stebėti dažniau, pavyzdžiui, R. M. Boaventura ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad beveik 4 proc. vaikų, turinčių nuo IgE priklausančią alergiją pienui, buvo per mažo svorio vertinant vaikų KMI (113). R. Meyer ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad apie 3 proc. vaikų, turinčių nuo IgE nepriklausančią virškinimo trakto alergiją maistui ir dažniausiai besilaikę eliminacinės dietos be pieno, sojų, kiaušinių ir kviečių, buvo išsekę, o sulėtėjęs augimas buvo nustatytas 9 proc. vaikų (111). S. Flammarion ir kolegos nustatė, kad 9 proc. vaikų, turinčių nuo IgE priklausančią alergiją maistui, buvo per mažo svorio pagal amžių, o sulėtėjęs augimas nustatytas 7 proc. vaikų (112). M. C. Vieira ir kolegos nustatė, kad apie 15 proc. ir 11 proc. vaikų iki 24 mėn. amžiaus, turinčių alergijos pienui simptomus, atitinkamai buvo per mažo svorio pagal amžių ir išsekę, o 24 proc. vaikų augimas buvo sulėtėjęs (114). Keliuose tyrimuose augimo sutrikimų nebuvo nustatyta, pavyzdžiui, L. Christie ir kolegų tyrime vaikų, kuriems alergija buvo diagnozuota POM arba įsijautrinimo tyrimais, ūgio pagal amžių pasiskirstymas buvo normalus (122). J. M. Tiainen ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad vaikų, kuriems POM patvirtino alergiją pienui, ūgio vidurkis buvo normalus, tačiau buvo mažesnis nei sveikų vaikų (118). Nemažai tyrimų nustatė mažesnius alergiškų vaikų antropometrinius rodiklius, palyginus su kontrolinės grupės duomenimis (102, 113, 115-117). Nors mūsų tyrime pagal PSO standartus per mažas svoris pagal KMI buvo nustatytas tik vienam vaikui, ateityje alergiškų vaikų mitybos tyrimai turėtų būti tęsiami, o jų rezultatai lyginami su kontrolinės grupės (sveikų vaikų) duomenimis, siekiant išsiaiškinti, ar mūsų populiacijoje alergiškų maistui ir sveikų vaikų antropometriniai rodikliai skiriasi.

Mūsų ir aptartų tyrimų rezultatų skirtumus galėjo lemti įvairūs veiksniai, vienas tokių – tiriamųjų populiacijos skirtumai, pavyzdžiui R. Meyer tyrime

dalyvavo vaikai, kuriems nustatyta nuo IgE nepriklausanti virškinimo trakto alergija maistui (111), o kituose – nuo IgE priklausanti alergija maistui (112, 113). Taip pat skyrėsi ir alergijos maistui diagnozės nustatymo metodai – M. C. Vieira tyrime buvo remtasi tik tiriamųjų simptomatika (114), o kituose tyrimuose alergija maistui buvo patvirtinta POM arba įsijautrinimo tyrimais (118, 122). Tyrimuose skyrėsi antropometrinių rodiklių įvertinimas, vieni tyrimai rėmėsi PSO gairėmis, pavyzdžiui, R. Meyer ir R. M. Boaventura (111, 113), o M. C. Vieira ir L. Christie tyrimuose naudotasi Ligų kontrolės nacionalinio centro augimo lentelėmis (114, 122). Be to, įtakos rezultatams galėjo turėti konsultavimas dėl dietinės mitybos, kuris buvo taikomas ne visuose tyrimuose (111).

Daugelyje tyrimų stebėta tendencija tarp blogesnių antropometrinių rodiklių ir eliminuojamų alergenų skaičiaus (112, 115, 120-122). Mūsų atliktame tyrime nei maisto grupių skaičius, kuriems vaikai buvo alergiški, nei mitybos įvairovė nekoreliavo su tiriamųjų antropometrinių rodiklių Z įverčiais. Be pieno ir kiaušinių, mūsų tiriamųjų populiacijoje dažniausi produktai, kurių buvo vengiama, – riešutai. Riešutų įtraukimas į kūdikių maisto racioną anksčiau nebuvo dažnas (172), be to, riešutų vartojimas yra retesnis, nei rekomenduojama suaugusiesiems Lietuvoje (173). Tikėtina, kad tradiciškai mityboje rečiau vartojamų produktų, tokių kaip riešutai, eliminavimas nesukėlė didesnių mitybos apribojimų, sukeliančių vaikų augimo sutrikimų.

Tiriamojoje populiacijoje nustatyta, kad vaikai iki 24 mėnesių amžiaus turėjo didesnes ūgio ir svorio Z vertes nei vyresni vaikai. C. B. Hobbs ir kolegų tyrime, kuriame buvo analizuojama alergijos maistui įtaka vaikų augimui, nustatyti panašūs duomenys – vaikų, kuriems buvo įtariama alergija maistui iki dvejų metų amžiaus, ūgio procentilės buvo didesnės nei sveikų vaikų, o vyresnių vaikų amžiaus grupėje tokio skirtumo nebuvo nustatyta (115). Mūsų tyrime aukštesnės svorio Z vertės nustatytos vaikams, maitinamiems mišiniais, palyginus su motinos pienu maitinamais vaikais. Žinoma, kad maitinimas pieno mišiniais, ypač dideliais kiekiais, yra siejamas su didesniu ūgio ir masės prieaugiu (174). Kadangi visi mišiniais maitinti vaikai priklausė vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupei, tai galėtų paaiškinti mūsų tyrime stebėtą amžinį svorio Z rodiklių skirtumą. Skirtingo amžiaus alergiškų maistui vaikų ūgio ir svorio Z verčių skirtumai turėtų būti toliau analizuojami, siekiant įvertinti, ar jaunesni vaikai susiduria su mitybos nepakankamumu rečiau nei vyresni vaikai ir kokie veiksniai tai lemia.

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad vidutinis tiriamosios grupės energijos suvartojimas buvo per mažas ir sudarė 84,1 proc. RPN. Paros maisto energinę

vertę vidutiniškai sudarė 14,7 proc. baltymų, 53,7 proc. angliavandenių ir 30,7 proc. riebalų – tai atitinka vaikams rekomenduojamas normas pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą Nr. 510 „Dėl rekomenduojamų paros maistinių medžiagų ir energijos normų patvirtinimo“ (165). Visi vaikai suvartojo pakankamai baltymų – 3,2 g/kg. Nors tai yra ženkliai daugiau už rekomenduojamą baltymų normą, E. K. Arnesen ir kolegų atliktoje metaanalizėje, kurioje buvo siekta nustatyti ryšį tarp vaikų suvartojamo baltymų kiekio ir antsvorio ar nutukimo rizikos Šiaurės šalyse, kaip ir mūsų tyrime nustatyta, kad daugumoje išanalizuotų tyrimų vaikai suvartojo daugiau baltymų kilogramui svorio, tačiau neviršijo rekomenduojamos paros energinės vertės (175).

Vidutiniškai mūsų tyrimo dalyvių mityboje vitaminų A, B_{12}, E, biotino, folatų, cinko ir seleno suvartojimas pasiekė RPN, o vidutinis vitamino D, B_2, kalcio ir geležies suvartojimas buvo nepakankamas. Kituose tyrimuose gauti besiskiriantys rezultatai, pavyzdžiui, M. J. Berry ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad alergiškų maistui vaikų vidutinis maisto medžiagų suvartojimas buvo normalus (123). S. Flammarion ir bendraautoriai nustatė, kad alergiškų vaikų energijos, makroelementų, fosforo, kalcio ir geležies suvartojimas nesiskyrė nuo sveikų vaikų ir kad šios abi vaikų grupės suvartojo per mažai vitamino D (112). L. Nachshon ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad paaugliai ir jauni suaugusieji, turintys nuo IgE priklausančią alergiją karvių pienui, suvartojo tiek pat kalorijų ir makroelementų kaip kontrolinės grupės asmenys (119). R. B. Canani ir kolegų tyrime nustatyta, kad alergiški maistui vaikai suvartojo mažiau energijos, baltymų, kalcio ir cinko, palyginus su sveikais vaikais (102). J. M. Tiainen ir kolegos nustatė, kad pienui alergiški vaikai suvartojo mažiau baltymų, tačiau vidutinis energijos, cinko suvartojimas buvo per mažas tiek alergiškų, tiek sveikų vaikų grupėse (118).

Mūsų tiriamojoje grupėje nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys tarp pieno, fermentuotų pieno produktų vartojimo ir neigiamas ryšys tarp alergijos pienui ir kalcio RPN pasiekimo. Panašūs duomenys gauti ir kituose tyrimuose, kuriuose nustatyta, kad karvių pienui alergiški vaikai su maistu suvartojo mažiau kalcio (112, 113, 119, 122).

Maisto medžiagų suvartojimas analizuotuose tyrimuose, kaip ir tiriant antropometrinius rodiklius, galėjo skirtis dėl tyrimų metodikos ir tiriamųjų skirtumų. Mitybos analizei pasitelkiami metodai taip pat galėjo turėti įtakos rezultatams, pavyzdžiui, vienuose tyrimuose buvo naudojamas perspektyvus trijų dienų maisto dienynas (111-113, 123), kituose – retrospektyvus 24 valandų dienynas (119). Skirtingi maisto medžiagų suvartojimo vertimo metodai gali būti susiję su analizės rezultatų skirtumais (176), be to, maisto

medžiagų suvartojimas tyrimuose buvo lyginamas su skirtingomis maisto medžiagų normomis, tai dar labiau apsunkina tyrimų rezultatų palyginimą (11).

Mūsų tiriamųjų antropometriniai rodikliai teigiamai koreliavo su mikroelementų suvartojimu: ūgis koreliavo su kalcio, vitamino A ir biotino suvartojimu, svoris – su kalcio, geležies, vitamino A, vitamino B_2, biotino ir vitamino B_{12} suvartojimu, o ūgio ir svorio priklausomybė koreliavo su geležies ir vitamino B_2 suvartojimu, tačiau antropometriniai rodikliai nekoreliavo su suvartotu kalorijų ar makroelementų kiekiu. Tam tikri vitaminai ir mineralai, ypač vitaminas A, cinkas, ir multimikroelementų skyrimas, į kuriuos be jau minėtų elementų dažnai įeina geležis, B grupės vitaminai ir folio rūgštis, turi teigiamos įtakos vaikų augimui (177, 178). Žinoma, kad maistinių medžiagų tankis maiste lemia mitybos kokybę (179, 180). Galima svarstyti, kad galimai tokios koreliacijos atspindi labiau pilnavertiškos mitybos įtaką vaikų augimui, nors tai patvirtinti reikia išsamesnių tyrimų su kontrolinėmis grupėmis.

Tiriamosios grupės vidutinis FAQLQ-PF klausimyno įvertinimas buvo 1,3 balo, vidutinis emocinio poveikio skalės įvertinimas – 1 balas, nerimo dėl maisto skalės – 0,7 balo, o socialinių ir mitybos apribojimų skalė vidutiniškai įvertina 2 balais. Įdomu, kad mūsų tiriamojoje grupėje su sveikata susijusi vaikų gyvenimo kokybė buvo ženkliai geresnė, nei aprašyta Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose. FAQLQ-PF klausimyno balai skirtingose amžiaus grupėse buvo nuo 2,6 iki 3,8 Europoje ir nuo 3,1 iki 4,3 Jungtinėse Amerikos Valstijose (181). Tokį skirtumą galėjo lemti mūsų tyrime dalyvavusių vaikų jaunesnis amžius ir didesnis įtrauktųjų su lengvesniu išaugamos alergijos maistui fenotipu arba įsijautrinusių kliniškai nereaktyvių vaikų skaičius. Kaip ir mūsų tyrime, Jungtinėse Amerikos Valstijose vaikų iki šešerių metų amžiaus grupėse stebėti aukščiausi įvertinimai FAQLQ-PF klausimyno socialinių ir mitybos apribojimų skalėje.

Mūsų tyrimo dalyvių, patyrusių anafilaksines reakcijas, gyvenimo kokybė buvo beveik dukart prastesnė, nei jos nepatyrusių – FAQLQ-PF įverčio mediana buvo vienu balu didesnė. Emocinio poveikio, nerimo dėl maisto įvertinimai taip pat buvo dukart didesni (1,2 ir 1 balu), o socialiniai ir mitybos apribojimai įvertinti 0,7 balo daugiau. Anafilaksinių reakcijų įtaka vaikų gyvenimo kokybei buvo nustatyta ir kituose tyrimuose (181, 182), nors Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame tyrime skirtumas tarp anafilaksiją patyrusių ir nepatyrusių vaikų buvo mažesnis – 0,5 balo (181).

Su prastesne gyvenimo kokybe buvo susijęs ir didesnis mūsų tiriamųjų amžius. Šie duomenys sutampa su kituose tyrimuose gautais duomenimis

(181-183). Stipriausiai tiriamųjų amžius koreliavo su nerimo dėl maisto skale, silpniau – su emocinio poveikio skale, o silpniausia koreliacija nustatyta su socialinių ir mitybos apribojimų skale. Panašūs rezultatai gauti ir V. Thörnqvist ir kolegų tyrime, kuriame vyresnių vaikų nerimo dėl maisto ir emocinio poveikio skalės, bet ne socialinių ir mitybos apribojimų skalė, buvo įvertintos prasčiau (183).

Mūsų tyrime FASE-P įvertinimo mediana buvo 80, žemiausiais balais buvo įvertinti FASE-P teiginiai: maisto produktų kryžminio užterštumo įvertinimas, informacijos apie alergiją maistui gavimas iš šeimos gydytojo, maisto produktų tiekėjų ir internetinių svetainių. Neseniai Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame tyrime FASE-P vidutinis įvertinimas buvo panašus kaip ir mūsų tiriamojoje grupėje – 82 balai, dalis dažniausių sunkumų, su kuriais susiduria tėvai, sutapo: tėvai buvo mažiausiai užtikrinti įvertindami kryžminį alergenų užterštumą ir gaudami informacijos iš maisto produktų tiekėjų, taip pat žemai įvertintas užtikrintumas apsaugant savo vaiką nuo atsitiktinio alergeno suvartojimo ir galimybė atostogauti užsienyje su savo maistui alergišku vaiku (184).

Mūsų tyrime nustatyta reikšminga neigiama koreliacija tarp vaikų mitybos įvairovės ir vengiamų alergenų kiekio, FAIM balo ir teigiama koreliacija su FASE-P skalės įverčiu. FASE-P ir FAIM reikšmingai prognozavo vaikų mitybos įvairovę. Iki šiol nebuvo analizuojamos mitybos įvairovės sąsajos su tėvų užtikrintumu alergijos maistui srityje. Tačiau teigiama tėvų užtikrintumo įtaka vaikų mitybos kokybei buvo stebima primaitinimo, nutukimo ir bendruose vaikų mitybos tyrimuose (14-16). Neseniai atlikto tyrimo metu patvirtinta, kad internetinė maisto alergijos ir anafilaksijos valdymo mokymo programa reikšmingai pagerino besimokiusiųjų užtikrintumą, vertintą FASE-P skale, palyginus su kontroline grupe (152). Ateityje tėvų užtikrintumo didinimas pasitelkiant internetinius mokymo šaltinius galėtų būti tiriamas kaip galimas būdas padidinti maistui alergiškų vaikų mitybos įvairovę.

5.2. II etapas – vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinė vertė

Provokaciniai oraliniai mėginiai yra nepakeičiami diagnozuojant alergiją maistui (73), nors reikalauja didelių finansinių išteklių ir sukelia alerginių reakcijų riziką (5). Nors laikomi saugiais (31), POM metu pacientams gali išsivystyti gyvybei grėsmingos alerginės reakcijos (30, 31), todėl stengiamasi atrasti, kaip galima būtų sumažinti jų poreikį pasitelkiant saugesnius ir patogesnius diagnostikos metodus.

Dauguma alerginių tyrimų, kurie įprastai atliekami diagnozuojant alergiją maistui, yra jautrūs, bet mažai specifiški (22, 23), tai gali lemti alergijos maistui hiperdiagnostiką. Šių tyrimų specifiškumas gali būti padidinamas apskaičiuojant aukšto specifiškumo ar numatomos tikimybės prognostines vertes, kurios gali padėti tiksliau prognozuoti POM rezultatą ir sumažinti klaidingai teigiamai diagnozuojamų alergijų skaičių (32, 33).

Prognostines tyrimų vertes lemia daugelis veiksnių, pavyzdžiui, alergijos maistui dažnis, pacientų, diagnostinių tyrimų ir POM ypatumai, todėl skirtingose įstaigose apskaičiuoti slenksčiai gali skirtis (22, 23), dėl to vieno centro duomenys negali būti pritaikomi kitoms populiacijoms (23). Prognostinės vertės gali skirtis priklausomai nuo statistinės analizės ypatumų – jos gali būti apskaičiuojamos naudojant aukšto specifiškumo vertes arba dvinarės logistinės regresijos būdu nustatytas aukštas numatomos tikimybės vertes (185). Pirmenybė teikiama vertėms, atspindinčioms aukštą testo specifiškumą, o ne numatomą tikimybę, kadangi tyrimo specifiškumas nepriklauso nuo ligos paplitimo dažnio (185).

Siekiant išsiaiškinti vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, dažniausiai atliekamų alerginių tyrimų diagnostinę vertę ir apskaičiuoti jų prognostines vertes buvo palyginti VULSK dažniausiai naudojamų įsijautrinimo tyrimų ir POM rezultatai. Apskaičiuotos prognostinės vertės, atspindinčios aukštą tyrimo specifiškumą (apie 95 proc.), ir 95 proc. numatomos tikimybės vertės, jei tai buvo įmanoma, – kad būtų lengviau palyginti rezultatus.

Remiantis įsijautrinimo faktą patvirtinančiu ODM su pienu rezultatu ($\geq$ 3 mm vidutiniu skersinio pūkšlės skersmens dydžiu), 31,8 proc. vaikų iki 24 mėnesių amžiaus ir 50 proc. vyresnių vaikų būtų klaidingai nustatyta alergija pienui.

Atlikus ROC analizę nustatyta, kad ODM su pienu yra vertingiausias tyrimas alergijos mažai termiškai apdorotam pienui diagnostikoje, kurio AUC vertė buvo 0,94 vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 0,86 vyresnių vaikų grupėje. A. Verstege ir kolegų atliktame tyrime (tiriamųjų amžiaus mediana 22 mėn. (nuo 3 mėn. iki 14,5 metų)) apskaičiuota AUC vertė buvo 0,82, remiantis M. Calvani ir kolegų duomenimis (vidutinis pacientų amžius 3,6 $\pm$ 2,9 metai), nustatyta 0,87 vertė, o R. Onesimo ir kolegos (tiriamųjų amžiaus mediana 2,7 metai (nuo 1 mėn. iki 15 metų)) apskaičiavo 0,83 AUC vertę (33, 186, 187). Šiuose tyrimuose AUC vertės atskiroms vaikų amžiaus grupėms nebuvo skaičiuotos, todėl jos yra panašesnės į mūsų tyrime gautą AUC vertę vyresnių vaikų grupėje.

Mūsų tyrime nustatyta, kad įsijautrinimą atspindintis ODM su pienu buvo 100 proc. jautrus abiejose vaikų grupėse. Kituose tyrimuose ODM su pienu jautrumas buvo nuo 85 iki 96,4 proc. (33, 186-188). Žemiausią jautrumą nustačiusiame tyrime ODM rezultatai buvo lyginami su greitojo ir lėtojo tipo reakcijomis (188), todėl šiame tyrime galėjo būti apskaičiuota mažesnė jautrumo vertė.

Aukšto specifiškumo ODM su pienu vidutinio pūkšlės skersmens vertė buvo 7 mm iki 24 mėnesių amžiaus vaikų grupėje ir 11 mm – vyresnių vaikų grupėje, o 95 proc. numatomos tikimybės vertės atitinkamai – 11 ir 17 mm. A. Verstege ir kolegų atliktame tyrime 95 proc. numatomos tikimybės ODM su pienu vertė buvo 9,7 mm vaikų iki vienerių metų amžiaus ir 15,7 mm – vyresnių vaikų grupėje (33). Kituose tyrimuose apskaičiuotos 95 proc. numatomos tikimybės vertės buvo tarp 10 ir 15 mm, nekategorizuojant pagal tiriamųjų amžių (186, 188, 189).

Sisteminėje apžvalgoje, kurioje buvo analizuojama tyrimų vertė diagnozuojant alergiją mažai termiškai apdorotam pienui, vidutinis ODM su natyviniu pienu pūkšlės skersmuo didesnis nei 8 mm buvo nurodytas kaip prognostinis jaunesniems nei dvejų metų amžiaus vaikams, o vyresniems vaikams rekomenduojama prognostinė vertė nenurodyta dėl duomenų trūkumo (23). Mūsų tyrime apskaičiuota 7 mm prognostinė vertė vaikams iki 24 mėnesių amžiaus yra panaši į nurodytą šioje sisteminėje apžvalgoje.

Remiantis padidėjusiu sIgE pienui, *β*-laktoglobulinui ir kazeinui lygiu (≥ 0,1 kUA/L), būtų klaidingai teigiamai diagnozuojami – atitinkamai 69,9, 44,6 ir 46,3 proc. vaikų bendroje tiriamojoje grupėje. Atlikus ROC analizę nustatyta, kad sIgE pienui, *β*-laktoglobulinui ir kazeinui AUC vertės atitinkamai buvo 0,68, 0,69 ir 0,74. A. P. Castro ir kolegų atliktame tyrime (tiriamųjų amžiaus mediana 1,9 metų (nuo 3,5 mėn. iki to 13,2 metų)) jos atitinkamai buvo 0,93, 0,86 ir 0,85 (190).

Specifinių IgE pienui jautrumas buvo 100 proc., o *β*-laktoglobulinui ir kazeinui atitinkamai – 71,4 ir 86,7 proc. H. A. Sampson ir kolegų atliktame tyrime (tiriamųjų amžiaus vidurkis 5,2 metų (nuo 0,6 iki 17,9 metų)); sIgE pienui 0,35 kUA/L lygio jautrumas buvo 100 proc. (191), o A. Mehl ir kolegų atliktame tyrime (tiriamųjų amžiaus mediana 13 mėn. (nuo 3 iki 14 metų)) – 87 proc. Šiame tyrime diagnostiniai rodikliai apskaičiuoti, palyginus tyrimus su bendru POM rezultatu, o ne tik greitojo tipo reakcijomis, todėl tyrimo jautrumas galėjo būti mažesnis (188).

Bendroje tiriamųjų grupėje apskaičiuotos sIgE aukšto specifiškumo vertės buvo tokios: 5,61 kUA/L pienui, 2,06 kUA/L *β*-laktoglobulinui ir 4,24 kUA/L kazeinui, statistiškai patikimų 95 proc. numatomos tikimybės verčių nebuvo

įmanoma apskaičiuoti. M. A. Tosca ir kolegos (amžiaus vidurkis 6 ± 4,7 metai) publikavo panašius rezultatus, jų apskaičiuotos prognostinės vertės buvo 5,13 kUA/L sIgE pienui, 1,35 kUA/L *β*-laktoglobulinui ir 4,87 kUA/L kazeinui (192). A. P. Castro ir kolegų atliktame tyrime nustatytos panašios 98,4 proc. specifiškumą atspindinčios vertės: 3,06 kUA/L pienui, 1,85 kUA/L *β*-laktoglobulinui ir 1,47 kUA/L kazeinui (190). M. C. García-Ara ir kolegų (tiriamųjų amžius nuo 1 iki 11 mėn. (vidurkis 4,8 mėn.)) nustatytos 90–100 proc. specifiškumo vertės buvo nuo 2,7 iki 24 kUA/L pienui ir 2–9 kUA/L kazeinui skirtingose amžiaus grupėse (193). Anksčiau minėtoje sisteminėje apžvalgoje išanalizuotų tyrimų siūlomos sIgE pienui prognostinės vertės labai skyrėsi – nuo 0,35 iki 88,8 kUA/L, pasiūlyta prognostinė vertė buvo 5 kUA/L jaunesniems nei dvejų metų amžiaus vaikams alergijos neapdorotam pienui diagnostikoje (23), kuri beveik sutapo su mūsų tyrime apskaičiuota sIgE pienui aukšto specifiškumo verte 5,61 kUA/L.

Remiantis įsijautrinimą atspindinčiu ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės dydžiu, alergija mažai termiškai apdorotiems kiaušiniams būtų klaidingai diagnozuota atitinkamai 50 proc. vaikų iki 24 mėnesių amžiaus ir 70,6 proc. vyresnių vaikų. Atlikus ROC analizę, nustatyta ODM su žaliu kiaušinių baltymu AUC vertė buvo 0,81 vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 0,85 – vyresnių vaikų grupėje. A. Verstege ir kolegų atliktame tyrime nustatyta ODM su žaliais kiaušiniais AUC vertė buvo 0,83 (33).

ODM su žaliu kiaušinių baltymu abiejose amžiaus grupėse buvo 100 proc. jautrus. A. Mehl ir kolegų tyrime apskaičiuotas ODM su žaliais kiaušiniais jautrumas buvo 93 proc., palyginus tyrimo vertes su bendru POM rezultatu (greitojo ir lėtojo tipo reakcijomis) (188).

Aukšto specifiškumo ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės vidutinio skersmens vertė buvo 12 mm vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 10 mm – vyresnių vaikų grupėje. Apskaičiuota 90 proc. numatomos tikimybės vertė vaikams iki 24 mėnesių amžiaus buvo 13 mm ir 95 proc. numatomos tikimybės vertė vyresniems vaikams – 12 mm. A. Verstege ir kolegų atliktame tyrime nustatyta ODM su žaliais kiaušiniais 95 proc. numatomos tikimybės vertė buvo 13 mm (33), o A. Mehl ir kolegos apskaičiavo 14 mm reikšmę (188). Sisteminėje apžvalgoje išanalizavus skirtinguose tyrimuose nustatytus alergijos mažai termiškai apdorotiems kiaušiniams prognostinius slenksčius, ODM su žaliu kiaušinių baltymu pūkšlės skersmuo lygus ar didesnis už 14 mm vaikams, vyresniems nei dvejų metų amžiaus, buvo rekomenduojamas kaip prognostinis (22).

Remiantis teigiamu ODDM su virtu kiaušinio baltymu rezultatu, nė vienam vaikui iki 24 mėnesių amžiaus nebūtų klaidingai teigiamai

diagnozuota alergija, tačiau 18,7 proc. vyresnių vaikų būtų klaidingai identifikuoti kaip alergiški mažai termiškai apdorotiems kiaušiniams. Šio tyrimo AUC vertė buvo 0,84 vaikų iki 24 mėnesių amžiaus grupėje ir 0,79 – vyresnių vaikų grupėje. ODDM su virtu kiaušinio baltymu buvo 50 proc. jautrus vaikams iki 24 mėnesių amžiaus ir 65 proc. – vyresniems vaikams.

Aukšto specifiškumo ODDM su virtu kiaušinių baltymu pūkšlės vidutinio skersmens vertė buvo 3 mm vaikams iki 24 mėnesių amžiaus ir 7 mm – vyresniems vaikams. Apskaičiuota 95 proc. numatomos tikimybės vertė atitinkamai šioms grupėms buvo 5 ir 8 mm. Kiek žinoma, nebuvo tyrimų, vertinusių diagnostinę ODDM su virtu kiaušinių baltymu vertę diagnozuojant alergiją termiškai mažai apdorotiems kiaušiniams ir apskaičiavusių aukšto specifiškumo vertes, su kuriais būtų galima palyginti šio tyrimo metu gautus rezultatus.

Remiantis padidėjusiu sIgE lygiu kiaušinių baltymui, ovalbuminui ir ovomukoidui būtų klaidingai diagnozuojami atitinkamai 75,0, 60,0 ir 30,4 proc. vaikų bendroje tiriamojoje grupėje. Šių tyrimų AUC vertės atitinkamai buvo 0,79, 0,85 ir 0,78. R. L. Peters ir kolegos (tiriamųjų amžius nuo 11 iki 15 mėn.) nustatė AUC vertę sIgE kiaušinių baltymui, lygią 0,85 (194), o M. Vazquez Ortiz ir kolegos (vidutinis tiriamųjų amžius 8,2 metų (nuo 5 iki 18 metų)) apskaičiavo sIgE kiaušinių baltymui, ovalbuminui ir ovomukoidui AUC vertes, atitinkamai – 0,85, 0,86 ir 0,83 (195).

Specifiniai IgE kiaušinių baltymui bendroje tirtų vaikų grupėje buvo 100 proc. jautrūs, o sIgE ovalbuminui ir ovomukoidui jautrumas buvo atitinkamai 93,8 ir 75,0 proc. alergijos termiškai mažai apdorotiems kiaušiniams diagnostikoje. A. Mehl ir kolegų apskaičiuotas sIgE kiaušinių baltymui jautrumas buvo 96 proc., lyginant tyrimo vertes su bendru POM rezultatu (188). H. A. Sampson ir kolegų atliktame tyrime sIgE kiaušinių baltymui 0,35 kUA/L lygio jautrumas buvo 98 proc. (191).

Aukštos sIgE specifiškumo vertės diagnozuoti alergiją termiškai mažai apdorotiems kiaušiniams buvo tokios: 2,1 kUA/L kiaušinių baltymui, 1,38 kUA/L ovalbuminui ir 0,62 kUA/L ovomukoidui, o 95 proc. numatomos tikimybės vertės – atitinkamai 4,34, 1,74 ir 1,56 kUA/L. M. Vazquez Ortiz ir kolegos apskaičiavo panašias 95 proc. specifiškumo vertes – 3,69 kUA/L sIgE kiaušinių baltymui, 3,7 kUA/L ovomukoidui ir 2,01 kUA/L ovalbuminui (195). H. Ando ir kolegos (amžiaus mediana 34,5 mėn. (nuo 14 mėn. iki 13 metų)) pasiūlė šiek tiek didesnes vertes, pagrįstas 95 proc. specifiškumu: 7,38 kUA/L sIgE kiaušinių baltymui, 9,84 kUA/L sIgE ovalbuminui ir 5,2 kUA/L sIgE ovomukoidui (185).

Sisteminėje apžvalgoje išanalizuoti sIgE kiaušinių baltymui prognostiniai slenksčiai labai skyrėsi – nuo 1,3 iki > 99 kUA/L, o pasiūlytos kertinės sIgE prognostinės vertės buvo 1,7 kUA/L sIgE kiaušinių baltymui vaikams iki dvejų metų ir 7,3 kUA/L – vyresniems nei dvejų metų amžiaus vaikams, diagnozuojant alergiją mažai termiškai apdorotiems kiaušiniams (22).

Palyginus su sisteminėse apžvalgose aprašytais tyrimų skirtumais, šiame tyrime apskaičiuotos aukšto specifiškumo ir numatomos tikimybės vertės yra gana panašios į pasiūlytąsias sisteminėse apžvalgose (22, 23). Mūsų tyrime nustatyta, kad ODM su karvių pienu ir sIgE pienui yra labai jautrūs tyrimai greitojo tipo alergijos mažai apdorotam karvių pienui diagnostikoje, o ODM su žaliu kiaušinių baltymu ir sIgE kiaušinių baltymui yra labai jautrūs greitojo tipo alergijos mažai apdorotiems kiaušiniams diagnostikoje. Nesant būdingų alerginės reakcijos simptomų anamnezėje ir ODM su pienu ar žaliais kiaušiniais pūkšlės vidutiniam skersmeniui < 3 mm arba sIgE pienui arba kiaušinių baltymui lygiui < 0,1 kUA/L greitojo tipo alergija karvių pienui ir kiaušiniams gali būti atmesta.

Aukšto specifiškumo ir numatomos tikimybės vertės gali būti naudojamos kaip sprendimo ribos atidėti POM su termiškai mažai apdorotu karvių pienu ir kiaušiniais, ypač vaikams iki 24 mėnesių amžiaus, kurie turi didelę alergijos išaugimo tikimybę (196). Kaip alternatyva tokiems pacientams galėtų būti siūloma atlikti POM su gerai termiškai apdorotu karvių pienu ar kiaušiniais, kadangi dauguma alergiškų vaikų gali toleruoti tokius produktus ir jų įtraukimas į mitybą gali paskatinti alergijos išaugimą (103-106, 197).

Vyresniems vaikams tokios vertės turėtų būti naudojamos atsakingai, ypač vyresniems nei ketverių metų amžiaus vaikams, kuriems gali būti taikoma oralinė imunoterapija su pienu ir kiaušiniais (198). Dėl šios priežasties net ir teigiamas POM rezultatas galėtų būti naudingas, nes užuot vengus alergeno, leistų pritaikyti intervenciją.

Pritaikant aukštas jautrumo ir specifiškumo ar numatomos tikimybės vertes, dalis pacientų papuola į „pilkąją zoną“, kai jų įsijautrinimo tyrimų rezultatai nėra tokie maži, kad būtų galima atmesti alergijos maistui diagnozę, bet nėra tokie dideli, kad to pakaktų diagnozuoti alergiją maistui remiantis tyrimo rezultatu. Tokiems pacientams POM išlieka vienintelis patikimas būdas išsiaiškinti jų reaktyvumą maisto alergenui, tačiau net ir tokiu atveju prognostinės vertės gali būti naudojamos informuoti alergiškų vaikų tėvus ar globėjus siekiant priimti sprendimus dėl alergijos maistui valdymo ir POM atlikimo.

5.3. III etapas – vaikų įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams profiliai

Atlikus 576 vaikų sIgE prieš alergenus ir jų molekulinius komponentus analizę, nustatyta, kad 47,0 proc. tiriamųjų buvo įsijautrinę bent vienam gyvulinio pieno, kiaušinių arba riešutų alergenui arba molekuliniam komponentui. Šis dažnis yra gerokai didesnis nei vaikų taškinis įsijautrinimo maisto alergenams dažnis Europoje (199), nes mūsų tiriamoji populiacija atspindi ne bendros populiacijos, o vaikų, kuriems įtariama alerginė liga, įsijautrinimo svarbiausiems maisto alergenams dažnį.

Bendroje tiriamųjų populiacijoje dažniausiai nustatytas įsijautrinimas lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui – 25,0 proc., kiaušinių baltymo ekstraktui – 19,1 proc., ovalbuminui – 15,5 proc., žemės riešutų Ara h 8 komponentui – 15,3 proc. ir anakardžių ekstraktui – 14,2 proc. vaikų. Cor a 1 ir Ara h 8 priklauso PR-10 baltymų grupei (24), dažnas įsijautrinimas šios grupės baltymams nustatytas ir kituose tyrimuose. Neseniai atliktoje metaanalizėje nustatyta, kad dauguma asmenų Europoje yra įsijautrinę PR-10 klasės baltymams (200). Genujoje riešutų komponentai, kuriems dažniausiai buvo įsijautrinę Bet v 1 komponentui sensibilizuoti vaikai, buvo Cor a 1 ir Ara h 8 (201). Rusijoje atliktame tyrime šiems komponentams sensibilizacija buvo iš dažniausių alergenų trejetuko tarp pacientų, patiriančių alerginių simptomų, o dažniausias kiaušinių komponentas, kuriam buvo įsijautrinę vaikai, buvo ovotransferinas (202).

Mūsų tyrime vaikams iki trejų metų amžiaus dažniausiai nustatyta sensibilizacija buvo kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui, lazdynų riešutų Cor a 9 komponentui, migdolų riešutų ekstraktui ir graikinių riešutų Jug r 4 komponentui, 3–6 metų amžiaus grupėje – kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui, anakardžių ekstraktui, lazdynų riešutų Cor a 1 ir žemės riešutų Ara h 1 komponentams, 7–12 metų amžiaus grupėje – Cor a 1, žemės riešutų Ara h 8 komponentams, kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui ir ovomukoidui, o vaikams nuo 13 metų amžiaus – Cor a 1, Ara h 8, graikinių riešutų Jug r 2 komponentams, anakardžių ekstraktui ir pistacijų Pis v 1 komponentui. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp tiriamųjų amžiaus ir įsijautrinimo maisto alergenų ekstraktams bei jų molekuliniams komponentams. Vaikai iki trejų metų buvo dažniau įsijautrinę Cor a 9, Cor a 11, Jug r 4 komponentams, migdolų ekstraktui, kazeinui, kiaušinių baltymo ekstraktui, ovomukoidui ir ovalbuminui. Vaikai 3–6 metų amžiaus grupėje buvo dažniau įsijautrinę Ara h 1 komponentui, anakardžių, bertoletijų, makadamijų riešutų ekstraktui, α-laktalbuminui, β-laktoglobulinui, kiaušinių

baltymo ekstraktui, ovalbuminui ir ovotransferinui. Vaikai nuo 7 iki 18 metų amžiaus buvo dažniau įsijautrinę Ara h 8 ir Cor a 1 komponentams. Tokie amžiniai ypatumai yra tipiški, kadangi vaikų įsijautrinimo pirmojo tipo maisto alergenams dažnis paprastai mažėja didėjant jų amžiui, o įsijautrinimo įkvepiamiesiems alergenams dažnis didėja (203). Žinoma, kad įsijautrinimas PR-10 baltymams yra priklausomas nuo sensibilizacijos beržinių medžių žiedadulkėms (61), o mūsų tiriamojoje populiacijoje įsijautrinimas beržų Bet v 1 komponentui buvo statistiškai reikšmingai susijęs su įsijautrinimu PR-10 klasės riešutų alergenams.

Alergijos beržiniams medžiams įtaka įsijautrinimui maisto alergenams akivaizdi analizuojant šalių, kurios pasidalina į beržų žiedadulkių ekspoziciją turinčius ir neturinčius regionus, įsijautrinimo maisto alergenams tyrimus, pavyzdžiui, šiaurinių Italijos regionų gyventojai yra dažniau įsijautrinę beržiniams medžiams nei pietinių (204). Įsijautrinimas tarp 8 metų amžiaus vaikų šiaurinėje Italijos dalyje esančioje Bolonijoje dažnai nustatomas PR-10 baltymams priklausantiems maisto alergenams – obuolių Mal d 1, kivių Act d 8 ir persikų Pru p 1 alergenams, o pietiniame Romos regione – lipidų pernašos baltymams – persikų Pru p 3, žemės riešutų Ara h 9 ir graikinių riešutų Jug r 3 komponentams. Panašios tendencijos stebimos Ispanijoje, kurioje beržų žiedadulkės labiausiai paplitusios šiaurės vakarų dalyje (205). Įsijautrinimas tarp ketverių metų amžiaus vaikų šiaurės vakarų Baskos regione dažniausiai stebėtas PR-10 baltymams – lazdynų riešutų Cor a 1, obuolių Mal d 1, persikų Pru p 1 ir žemės riešutų Ara h 8 komponentams, o šiaurės rytų Katalonijos regione – lipidų pernašos baltymui Pru p 3 ir kitiems alergenams, pavyzdžiui, ovomukoidui, kivių Act d 1, graikinių riešutų Jug r 2 ir krevečių Pen m 1 komponentams (206).

Panašios į mūsų tyrime nustatytąsias amžinės tendencijos stebėtos ir kituose Europos regionuose. Nyderlanduose atliktame tyrime tarp vienerių metų amžiaus vaikų dominavo įsijautrinimas pirmos klasės alergenams – ovomukoidui, žemės riešutų Ara h 6, Ara h 1 ir kivių Act d 1 komponentams bei anakardžių ekstraktui. Ketverių metų amžiaus populiacijoje pirmos klasės alergenų vyravimas išliko – dažniausiai nustatytas įsijautrinimas anakardžių Ana o 2, graikinių riešutų Jug r 1, anakardžių Ana o 3, kivių Act d 1 ir žemės riešutų Ara h 6 komponentams. O dvylikos metų amžiaus vaikų populiacijoje dažniausiai nustatytas įsijautrinimas buvo PR-10 baltymams – lazdynų riešutų Cor a 1, obuolių Mal d 1, žemės riešutų Ara h 8, persikų Pru p 1 ir sojų Gly m 4 komponentams (206).

Geografiškai į Lietuvą panašioje Švedijoje tarp ketverių metų amžiaus vaikų dažniausiai nustatytas įsijautrinimas PR-10 baltymams: lazdynų riešutų

Cor a 1, obuolių Mal d 1, persikų Pru p 1 ir žemės riešutų Ara h 8 bei sėklų kaupimo baltymui Ara h 3, panašios įsijautrinimo tendencijos išliko tarp aštuonerių ir šešiolikos metų amžiaus vaikų, kuriems dažniausiai nustatytas įsijautrinimas obuolių Mal d 1, lazdynų riešutų Cor a 1, žemės riešutų Ara h 8 ir persikų Pru p 1 PR-10 baltymams, taip pat šio amžiaus vaikams dažnai nustatytas įsijautrinimas žemės riešutų sėklų kaupimo baltymui Ara h 1 (206). Norvegijoje tarp dešimties metų amžiaus vaikų taip pat vyravo įsijautrinimas PR-10 baltymams – obuolių Mal d 1, lazdynų riešutų Cor a 1, žemės riešutų Ara h 8, persikų Pru p 1 ir sojų Gly m 4 komponentams, kuris tarp šešiolikos metų amžiaus vaikų išliko panašus, dažniausiai nustatytas Mal d 1, Cor a 1, Ara h 8, Pru p 1 ir graikinių riešutų sėklų kaupimo baltymui Jug r 2 (206). Taigi Europoje stebimos įsijautrinimo tendencijos yra panašios į nustatytas mūsų tiriamiesiems – įsijautrinimas pirmojo tipo alergenams buvo paplitęs tarp mažų vaikų, o įsijautrinimas PR-10 baltymams – vyresnių vaikų grupėse.

Įdomu, kad mūsų tyrime vaikai iki trejų metų amžiaus buvo dažniau įsijautrinę ovalbuminui, ovomukoidui ir kazeinui, o 3–6 metų amžiaus grupės vaikai – α-laktalbuminui, β-laktoglobulinui, ovalbuminui ir ovotransferinui. Tai gali būti interpretuojama kaip „molekulinis plitimas“ – įsijautrinimo alergeno šaltinio komponentams plitimas bėgant laikui (207). Tokie rezultatai galimi dėl šioje amžiaus grupėje didesnio vaikų, neišaugančių alergijos maistui, skaičiaus. Nustatyta, kad vaikams, kurie yra įsijautrinę keturiems kiaušinių molekuliniams komponentams, yra keturis kartus didesnė rizika neišaugti alergijos kiaušiniams (208), o įsijautrinimas keliems pieno alergenams taip pat yra susijęs su blogesne prognoze (209). Siekiant tai patvirtinti reikėtų atlikti išsamesnius tyrimus sekant įsijautrinimo tendencijų kitimą toje pačioje vaikų grupėje.

Mūsų tirtų vaikų įsijautrinimo molekuliniai profiliai yra panašūs į kitus beržų ekspoziciją turinčius regionus ir patvirtina įprastas amžines tendencijas. Tačiau Lietuvos populiacija turi savų ypatumų, tokių kaip dažnesnis įsijautrinimas kiaušiniams nei pienui. Šie duomenys atitinka *Europrevall* tyrime nustatytus skirtumus – alergijos kiaušiniams dažnis Lietuvoje vaikų iki dvejų metų amžiaus grupėje buvo 0,92 proc. (210), o pienui – mažesnis nei 0,3 proc. (75). Nors įsijautrinimas pienui bendroje populiacijoje neužėmė aukštų pozicijų, visgi įsijautrinimas kazeinui nustatytas pakankamai dažnai – 9 proc. vaikų bendroje populiacijoje.

Įsijautrinimas riešutams, konkrečiai jų sėklų kaupimo baltymams, dažnai nustatytas tarp jaunesnių vaikų. Lietuvos *Alergemol* kohortoje vaikų iki 2,5 metų amžiaus įsijautrinimas maistui dažniausiai buvo nustatytas karvių pienui, kiaušiniams, o kviečiams, žemės riešutams, sojoms, medžių riešutams

ir žuviai – rečiau (172). Kadangi iki šiol Lietuvoje nebuvo atliktas tyrimas, analizuojantis vaikų įsijautrinimo molekulinius profilius, neaišku, ar toks dažnas mažų vaikų įsijautrinimas riešutams yra didėjančio alergijos riešutams dažnio pasekmė, ar natūrali amžinė tendencija, todėl panašūs tyrimai turėtų būti kartojami ateityje, siekiant išsiaiškinti įsijautrinimo profilių kitimą Lietuvoje.

Tarp gyvuliniam pienui sensibilizuotų vaikų dažniausiai įsijautrinimas buvo nustatytas kazeinui, pieno ekstraktui, α-laktalbuminui, avių pieno ekstraktui ir β-laktoglobulinui – atitinkamai 74,3–51,4 proc. tiriamųjų. Įsijautrinimas kazeinams yra susijęs su didesne reakcijos į gerai termiškai apdorotą pieną tikimybe nei įsijautrinimas išrūgų baltymams – β-laktoglobulinui ir α-laktalbuminui (24). Be to, kazeinas yra žinomas kaip persistuoti linkusios alergijos pienui žymuo (211). Tikėtina dažno įsijautrinimo avių pienui priežastis yra kryžminis reaktyvumas su karvių pienu, kadangi skirtingų rūšių žinduolių kazeinai pasižymi dideliu kryžminiu reaktyvumu (60).

Tarp kiaušiniams sensibilizuotų vaikų dažniausiai stebėtas įsijautrinimas kiaušinių baltymo ekstraktui, ovalbuminui, ovomukoidui, ovotransferinui ir lizocimui – nuo 89,4 iki 39,8 proc. vaikų. Įsijautrinimas ovalbuminui yra klinikinės reakcijos neapdorotiems kiaušiniams, o ovomukoidui – visoms kiaušinių apdorojimo formoms žymuo (24). Kaip ir ovalbuminui, įsijautrinimas ovotransferinui ir lizocimui reprezentuoja alergiją termiškai neapdorotiems kiaušiniams, nors jų reikšmė alergijos diagnostikoje nėra visiškai aiški (212). Įsijautrinimas ovomukoidui yra persistuojančios alergijos kiaušiniams žymuo (213).

Tarp žemės riešutams įsijautrinusių vaikų dažniausiai įsijautrinimas nustatytas Ara h 8 komponentui – 59,5 proc., kuris yra Bet v 1 homologas (24), pasižymintis jautrumu karščiui ir virškinimo fermentams, todėl šio alergeno sukelta alerginių reakcijų simptomatika dažniausiai apsiriboja vietiniais burnos simptomais (214). Monosensibilizacija Ara h 8 neretai būna besimptomė, A. Asarnoj ir kolegų tyrime buvo nustatyta, kad apie 90 proc. Ara h 8 komponentui įsijautrinusių asmenų nepatyrė jokių simptomų vartojant žemės riešutus (66). Antras pagal dažnį įsijautrinimas stebėtas Ara h 1 komponentui, kuris yra kaupimo baltymas ir priklauso vicilinams (7S globulinams) (60), jam buvo įsijautrinę 45,9 proc. tiriamųjų. Įsijautrinimas žemės riešutų Ara h 1 komponentui yra dažniausia pirmosios klasės alergijos maistui priežastis Šiaurės ir Vakarų Europoje (206). Įsijautrinimas šiam žemės riešutų komponentui yra susijęs su klinikiniu reikšmingumu ir gali įvykti net iki žemės riešutų įvedimo į atopiniu dermatitu sergančių kūdikių ir mažų vaikų

mitybą (215). Rečiau nustatyta sensibilizacija kitiems sėklų kaupimo baltymams – Ara h 6, Ara h 2 ir Ara h 3 komponentams, atitinkamai – 24,3, 23,0 ir 23,0 proc. Esant alergijai kaupimo baltymams būdingos greitojo tipo reakcijos, pasireiškiančios odoje, virškinimo trakte, kvėpavimo takų ar kardiovaskuliniais simptomais (24). Įsijautrinimas Ara h 2 ir Ara h 6 komponentams geriausiai nuspėja kliniškai reikšmingą alergiją riešutams, ypač jei sensibilizacija jiems nustatoma drauge (216).

Medžių riešutų grupėje 61,8 proc. vaikų buvo įsijautrinę lazdynų riešutų Cor a 1 komponentui, kuris yra vienas iš dažniausiai nustatomų kryžminių alergenų esant pirminiam įsijautrinimui Bet v 1 komponentui (201). Kaip ir kiti PR-10 baltymams priklausantys alergenai, Cor a 1 yra neatsparus karščiui ir virškinimui, todėl įprastai alerginiai simptomai jam įsijautrinusiems asmenims pasireiškia vietiniais burnos simptomais (24), nors kai kuriems pacientams gali pasireikšti ir sunkesniais simptomais (65). Rečiau nustatytas įsijautrinimas anakardžių ir migdolų ekstraktams, atitinkamai – 35,2 ir 28,8 proc. vaikų. Specifiniai IgE migdolų ekstraktui yra jautrus, bet labai nespecifiškas tyrimas, todėl, kai remiamasi tik įsijautrinimo migdolų ekstraktui duomenimis, galima alergijos migdolams hiperdiagnostika (217). Panašūs ypatumai būdingi ir anakardžių ekstraktui, kuris yra mažiau specifiškas nei 2S albuminas – Ana o 3 komponentas (65), kuriam tiriamojoje populiacijoje nustatytasis įsijautrinimas buvo retesnis. Įsijautrinimas graikinių riešutų kaupimo baltymui (11S globulinui) Jug r 4 nustatytas 27,5 proc., o karijų riešutų ekstraktui – 26,6 proc. vaikų. Karijų ir graikiniai riešutai pasižymi ypač dideliu kryžminiu reaktyvumu, kuris dažniausiai pasireiškia kliniškai. Padidėjęs sIgE kiekis Jug r 4 komponentui yra kombinuotos alergijos graikiniams riešutams ir pekanams žymuo (65). Alergija riešutams yra reikšminga ir gali sukelti rimtų, kartais net mirtinų reakcijų (65).

Tyrimo metu nustatėme, kad pienui sensibilizuotų vaikų šansas įsijautrinti riešutų PR-10 klasės alergenams buvo 2,1, 2S albuminams – 4,5, vicilinams – 9,7 ir leguminams – 15,7 kartų didesnis, o kiaušiniams atitinkamai – 2,3, 7,1, 10,3 ir 18,1 kartų didesnis. Nors ryšys tarp alergijos pienui ir kiaušiniams su alergija žemės riešutams jau buvo nustatytas (218). Mūsų žiniomis, iki šiol įsijautrinimo pienui ir kiaušiniams ryšys su riešutų baltymų šeimomis nebuvo ištirtas. Šis ryšys yra svarbus siekiant geriau suprasti įsijautrinimą riešutams ir ieškant būdų, kaip jį sumažinti. Vis dėlto svarbu paminėti, kad reikia atlikti daugiau tyrimų, siekiant gauti išsamesnių duomenų apie klinikinius veiksnius, lemiančius įsijautrinimą riešutų kaupimo baltymams, tai būtų dar vienas žingsnis siekiant geriau suprasti alergijos maistui patogenezę bei užtikrinti alergiškų vaikų sveikatą ir gerovę.

IŠVADOS

1. Tėvų užtikrintumas yra nepriklausomas vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, mitybos įvairovės veiksnys. Eliminacinė dieta be pieno siejama su nepakankamu kalcio vartojimu.

2. Vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, gyvenimo kokybei didžiausią įtaką daro socialiniai ir mitybos apribojimai. Vyresnių ir anafilaksiją patyrusių vaikų gyvenimo kokybė yra blogesnė.

3. Didžiausiu jautrumu pasižymi odos dūrio mėginys su pienu ir žaliu kiaušinių baltymu, kurių prognostinės vertės yra ≥ 7 ir 11 mm bei ≥ 12 ir 10 mm imtinai iki 24 mėnesių amžiaus ir vyresniems vaikams, taip pat sIgE pienui ir kiaušinių baltymui, kurių prognostinės vertės atitinkamai yra 5,6 ir 2,1 kUA/L. Prognostinės molekulinių komponentų vertės yra 2,1 kUA/L *β*-laktoglobulinui, 4,2 kUA/L kazeinui, 1,4 kUA/L ovalbuminui ir 0,6 kUA/L ovomukoidui.

4. Vaikai iki septynerių metų amžiaus yra dažniausiai įsijautrinę kiaušiniams, o vyresni – PR-10 klasės riešutų baltymams. Pienui įsijautrinę vaikai dažniausiai sensibilizuoti kazeinui ir *α*-laktalbuminui, kiaušiniams – ovalbuminui ir ovomukoidui, žemės riešutams – Ara h 8 ir Ara h 1 ir medžių riešutams – Cor a 1 ir Jug r 4 komponentams. Šansas įsijautrinti skirtingiems sėklų kaupimo baltymams, vaikams, sensibilizuotiems pienui, yra 4,5–15,7, o kiaušiniams – 7,1–18,1 kartų didesnis.

REKOMENDACIJOS

1. Vaikų, besilaikančių eliminacinės dietos be pieno, mityba turi būti papildyta kalciu. Reikia tyrimų, analizuojančių tėvų užtikrintumą stiprinančių intervencijų veiksmingumą didinant vaikų mitybos įvairovę.

2. Vaikų, kuriems įtariama arba patvirtinta alergija pienui arba kiaušiniams, su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas turėtų papildyti standartinį alergologinį konsultavimą. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas vyresnio amžiaus vaikų ir vaikų, patyrusių anafilaksinių reakcijų, gyvenimo kokybės vertinimui bei socialinių ir mitybos apribojimų mažinimui.

3. Kai nėra nuo IgE priklausančios alergijos maistui simptomatikos ir odos dūrio mėginiai su natyviniu pienu ir žaliu kiaušinių baltymu, sIgE pienui ir kiaušinių baltymui yra neigiami, nuo IgE priklausanti alergija pienui ir kiaušiniams gali būti atmesta. Kai įsijautrinimo tyrimų rezultatai yra lygūs ar didesni už apskaičiuotąsias prognostines vertes, alergija maistui gali būti diagnozuojama neatliekant provokacinio oralinio mėginio.

4. Vaikus, įsijautrinusius pienui arba kiaušiniams, patartina tirti dėl įsijautrinimo riešutams, siekiant pritaikyti alergijos riešutams ankstyvąsias prevencijos priemones.

DARBO TĘSTINUMAS

Atsižvelgus į tėvų užtikrintumo skalės įvertinimus, buvo sukurta internetinė mokymo sistema, skirta alergiškų maistui vaikų tėvams. Sistema apima alergenų ženklinimo, vengimo, įskaitant ne maisto produktuose (92), rekomendacijas, mitybos rekomendacijas. Internetinės mokymo sistemos efektyvumas, padedantis gerinti tėvų pasitikėjimą, bus vertinamas tolesniuose tyrimuose. Toliau planuojama lyginti įsijautrinimo tyrimų ir provokacinių oralinių mėginių rezultatus ir analizuoti vaikų įsijautrinimo molekulinius alergenų profilius.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. Nutr Res. 2011;31(1):61-75.
2. De Onis M, Blössner M, World Health Organization. Programme of N. WHO global database on child growth and malnutrition / compiled by Mercedis de Onis and Monika Blössner. Geneva: World Health Organization; 1997.
3. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):668-76 e1-2.
4. Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(9).
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):41-58.
6. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2020;20(2):6.
7. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1128-37 e1.
8. Kansen HM, Le T-M, Meijer Y, Flokstra-de Blok BMJ, Welsing PMJ, van der Ent CK, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. Pediatric Allergy and Immunology. 2018;29(5):527-37.
9. Drakouli AE, Kontele I, Poulimeneas D, Saripanagiotou S, Grammatikopoulou MG, Sergentanis TN, et al. Food Allergies and Quality of Life among School-Aged Children and Adolescents: A Systematic Review. Children (Basel). 2023;10(3).
10. Cheon J, Cho CM, Kim HJ, Kim DH. Effectiveness of educational interventions for quality of life of parents and children with food allergy: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2022;101(36):e30404.
11. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(7):689-704.
12. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014;69(8):1008-25.

13. Verger EO, Le Port A, Borderon A, Bourbon G, Moursi M, Savy M, et al. Dietary Diversity Indicators and Their Associations with Dietary Adequacy and Health Outcomes: A Systematic Scoping Review. Adv Nutr. 2021;12(5):1659-72.
14. Möhler R, Wartha O, Steinacker JM, Szagun B, Kobel S. Parental Self-Efficacy as a Predictor of Children's Nutrition and the Potential Mediator Effect between the Health Promotion Program "Join the Healthy Boat" and Children's Nutrition. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(24).
15. Spyreli E, McKinley MC, Dean M. An online survey of dietary quality during complementary feeding; associations with maternal feeding self-efficacy and adherence to dietary recommendations. BMC Nutr. 2022;8(1):100.
16. Rohde JF, Bohman B, Berglind D, Hansson LM, Frederiksen P, Mortensen EL, et al. Cross-sectional associations between maternal self-efficacy and dietary intake and physical activity in four-year-old children of first-time Swedish mothers. Appetite. 2018;125:131-8.
17. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69(8):992-1007.
18. Santos AF, Kulis MD, Sampson HA. Bringing the Next Generation of Food Allergy Diagnostics Into the Clinic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(1):1-9.
19. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):71-80.
20. Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional Issues in Food Allergy. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;57(2):166-78.
21. Berin MC. Mechanisms that define transient versus persistent food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):453-7.
22. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A, et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26(6):509-21.
23. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. Ital J Pediatr. 2017;43(1):93.
24. Hoffmann-Sommergruber K, Santos AF, Breiteneder H. The Molecular Allergology User's Guide version 2.0 is freely available! Allergy. 2023.
25. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J. 2020;13(2):100080.

26. de Weger WW, Sprikkelman AB, Herpertz CEM, van der Meulen GN, Vonk JM, Kamps AWA, et al. The dilemma of open or double-blind food challenges in diagnosing food allergy in children: Design of the ALDORADO trial. Pediatr Allergy Immunol. 2022;33(1):e13654.
27. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1016-25 e43.
28. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. Medicina (Kaunas). 2019;55(10).
29. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1260-74.
30. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. Current Allergy and Asthma Reports. 2018;18(12):74.
31. Upton J, Alvaro M, Nadeau K. A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network. Allergy. 2019;74(6):1035-6.
32. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(5):891-6.
33. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy. 2005;35(9):1220-6.
34. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(5):1272-4.
35. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
36. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(4):906-20.
37. Alpan O, Wasserman RL, Kim T, Darter A, Shah A, Jones D, et al. Towards an FDA-cleared basophil activation test. Front Allergy. 2022;3:1009437.
38. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, Groetch M, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. Clin Transl Allergy. 2015;5:7.
39. Davis N, Egan M, Sicherer SH. Factors resulting in deferral of diagnostic oral food challenges. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(5):811-2 e1.

40. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):56.
41. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(3):245-53.
42. Deschildre A, Lejeune S, Cap M, Flammarion S, Jouannic L, Amat F, et al. Food allergy phenotypes: The key to personalized therapy. Clin Exp Allergy. 2017;47(9):1125-37.
43. Tripodi S, Businco AD, Alessandri C, Panetta V, Restani P, Matricardi PM. Predicting the outcome of oral food challenges with hen's egg through skin test end-point titration. Clin Exp Allergy. 2009;39(8):1225-33.
44. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):3.
45. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. The incidence and features of systemic reactions to skin prick tests. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(3):229-33.
46. Rudzevičienė O. Alergija maistui: studijų kursas. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2021. 222 p.
47. Carr WW, Martin B, Howard RS, Cox L, Borish L, the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy A, et al. Comparison of test devices for skin prick testing. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005;116(2):341-6.
48. Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, Demoly P, Werfel T, Matricardi PM, et al. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European Perspective. Allergy. 2015;70(10):1329-31.
49. Chen M, Sutherland A, Birrueta G, Laubach S, Leonard S, Peters B, et al. Analysis of Allergen-Specific T Cell and IgE Reactivity to Different Preparations of Cow's Milk-Containing Food Extracts. Cells. 2019;8(7).
50. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):61-76.
51. Wide L, Bennich H, Johansson SGO. DIAGNOSIS OF ALLERGY BY AN IN-VITRO TEST FOR ALLERGEN ANTIBODIES. The Lancet. 1967;290(7526):1105-7.
52. Spekhorst LS, van der Rijst LP, de Graaf M, van Megen M, Zuithoff NPA, Knulst AC, et al. Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients. Allergy. 2023;78(3):875-8.
53. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):974-7.
54. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document

on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. World Allergy Organization Journal. 2020;13(2):100091.
55. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. World Allergy Organization Journal. 2018;11(1):7.
56. Celakovska J, Bukac J, Cermakova E, Vankova R, Skalska H, Krejsek J, et al. Analysis of Results of Specific IgE in 100 Atopic Dermatitis Patients with the Use of Multiplex Examination ALEX2-Allergy Explorer. Int J Mol Sci. 2021;22(10).
57. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, Brusca I, et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. Clinica Chimica Acta. 2019;493:73-8.
58. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1399-405.
59. Swaisgood HE. Chemistry of the Caseins. In: Fox PF, McSweeney PLH, editors. Advanced Dairy Chemistry—1 Proteins: Part A / Part B. Boston, MA: Springer US; 2003. p. 139-201.
60. Kleine-Tebbe J, Jakob T, SpringerLink. Molecular Allergy Diagnostics : Innovation for a Better Patient Management. 1st 2017. ed. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2017.
61. Hoffmann-Sommergruber K, Mills EN. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. Anal Bioanal Chem. 2009;395(1):25-35.
62. Sirvent S, Canto B, Gomez F, Blanca N, Cuesta-Herranz J, Canto G, et al. Detailed characterization of Act d 12 and Act d 13 from kiwi seeds: implication in IgE cross-reactivity with peanut and tree nuts. Allergy. 2014;69(11):1481-8.
63. Astwood JD, Silvanovich A, Bannon GA. Vicilins: a case study in allergen pedigrees. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(1):26-7.
64. Bublin M, Kostadinova M, Radauer C, Hafner C, Szépfalusi Z, Varga EM, et al. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and the non-homologous allergens Ara h 1 and Ara h 3. Clinical and Translational Allergy. 2013;3(3):P85.
65. Borres MP, Sato S, Ebisawa M. Recent advances in diagnosing and managing nut allergies with focus on hazelnuts, walnuts, and cashew nuts. World Allergy Organ J. 2022;15(4):100641.
66. Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Ostblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(2):468-72.
67. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quaratino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for

a Mediterranean allergic population. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4):771-8.e5.
68. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. Clin Transl Allergy. 2021;11(3):e12010.
69. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. J Immunol. 1997;159(4):2026-32.
70. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. Allergy. 2021;76(8):2420-32.
71. Jaumdally H, Kwok M, Jama Z, Hesse-Lamptey R, McKendry R, Galvez O, et al. Basophil activation test has high reproducibility and is feasible in the clinical setting. Pediatr Allergy Immunol. 2022;33(11):e13870.
72. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):75-90 e17.
73. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
74. Nachshon L, Zipper O, Levy MB, Goldberg MR, Epstein-Rigby N, Elizur A. Subjective oral symptoms are insufficient predictors of a positive oral food challenge. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(2):342-8.
75. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. Allergy. 2015;70(8):963-72.
76. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. Allergy. 2011;66(7):948-54.
77. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Del Vescovo E, Bersani G. Food Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis in pediatric age. Can we trust the oral food challenge with exercise and acetylsalicylic acid? Acta Biomed. 2020;92(1):e2021068.
78. Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, Trendelenburg V, Sprikkelman AB, Roberts G, et al. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. Allergy. 2017;72(3):453-61.
79. Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. Children (Basel). 2018;5(6).

80. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(5):1195-201.
81. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. Pediatr Allergy Immunol. 2006;17(8):601-5.
82. Beigelman A. To Eat or Not to Eat? Introduction of Food After Negative Oral Food Challenge. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(2):477-8.
83. Greiwe J, Oppenheimer J, Bird JA, Fleischer DM, Pongracic JA, Greenhawt M, et al. AAAAI Work Group Report: Trends in Oral Food Challenge Practices Among Allergists in the United States. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(10):3348-55.
84. D'Auria E, Pendezza E, Zuccotti GV. Personalized Nutrition in Food Allergy: Tips for Clinical Practice. Front Pediatr. 2020;8:113.
85. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community. Allergy. 2014;69(8):1046-57.
86. EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS REGLAMENTAS (ES) Nr. 1169/2011, (2011).
87. Venter C, Groetch M, Netting M, Meyer R. A patient-specific approach to develop an exclusion diet to manage food allergy in infants and children. Clin Exp Allergy. 2018;48(2):121-37.
88. Durban R, Groetch M, Meyer R, Coleman Collins S, Elverson W, Friebert A, et al. Dietary Management of Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2021;41(2):233-70.
89. Graham F, Caubet JC, Eigenmann PA. Can my child with IgE-mediated peanut allergy introduce foods labeled with "may contain traces"? Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(6):601-7.
90. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, Taylor SL. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(1):171-6.
91. Grimshaw KE. Dietary management of food allergy in children. Proc Nutr Soc. 2006;65(4):412-7.
92. Adomaite I, Vitkuviene A, Petraitiene S, Rudzeviciene O. Food allergens in skincare products marketed for children. Contact Dermatitis. 2020;83(4):271-6.
93. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. Allergy. 2007;62(11):1251-6.
94. Wright K, Feeney M, Yerlett N, Meyer R. Nutritional Management of Children with Food Allergies. Current Treatment Options in Allergy. 2022;9(4):375-93.

95. Koletzko B. 2.2 Formula Feeding. World Rev Nutr Diet. 2022;124:139-50.
96. Maryniak NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. Foods. 2022;11(7).
97. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. World Allergy Organ J. 2022;15(9):100687.
98. Fiocchi A, Barrio-Torres J, Dupont C, Howells HE, Shamir R, Venter C, et al. Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy. World Allergy Organ J. 2022;15(12):100717.
99. Ortiz-Andrellucchi A, Henríquez-Sánchez P, Sánchez-Villegas A, Peña-Quintana L, Mendez M, Serra-Majem L. Dietary assessment methods for micronutrient intake in infants, children and adolescents: a systematic review. British Journal of Nutrition. 2009;102(S1):S87-S117.
100. Tricon S, Willers S, Smit HA, Burney PG, Devereux G, Frew AJ, et al. Nutrition and allergic disease. Clinical & Experimental Allergy Reviews. 2006;6(5):117-88.
101. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Skrapac AK, Godwin H, Reeve K, et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. Clin Transl Allergy. 2015;5:11.
102. Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, Riva E, Nocerino R, Ruotolo S, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multicenter intervention study. J Acad Nutr Diet. 2014;114(9):1432-9.
103. Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. Allergy. 2006;61(7):900-1.
104. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(2):342-7, 7 e1-2.
105. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):125-31 e2.
106. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(2):473-80 e1.
107. Esmaeilzadeh H, Alyasin S, Haghighat M, Nabavizadeh H, Esmaeilzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(7):747-53.

108. Netting M, Gold M, Quinn P, El-Merhibi A, Penttila I, Makrides M. Randomised controlled trial of a baked egg intervention in young children allergic to raw egg but not baked egg. World Allergy Organ J. 2017;10(1):22.
109. Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2017;47(6):829-37.
110. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. Nutr Clin Pract. 2013;28(6):669-75.
111. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. Clin Transl Allergy. 2016;6:25.
112. Flammarion S, Santos C, Guimber D, Jouannic L, Thumerelle C, Gottrand F, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. Pediatric Allergy and Immunology. 2011;22(2):161-5.
113. Boaventura RM, Mendonça RB, Fonseca FA, Mallozi M, Souza FS, Sarni ROS. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy. Allergol Immunopathol (Madr). 2019;47(6):544-50.
114. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. BMC Pediatrics. 2010;10(1):25.
115. Hobbs CB, Skinner AC, Burks AW, Vickery BP. Food allergies affect growth in children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(1):133-4.e1.
116. Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB, Mølgaard C, Prahl P. Bone mineral status in children with cow milk allergy. Pediatric Allergy and Immunology. 2004;15(6):562-5.
117. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(6):1466-8.e6.
118. Tiainen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. Eur J Clin Nutr. 1995;49(8):605-12.
119. Nachshon L, Goldberg MR, Schwartz N, Sinai T, Amitzur-Levy R, Elizur A, et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1108-13 e3.
120. Cho HN, Hong S, Lee SH, Yum HY. Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3(1):53-7.
121. Navarrete-Rodríguez EM, Del Río-Navarro BE, García-Aranda JA, Medeiros M, Enciso Peláez S, García Hernández HR, et al. [Nutritional

implications of elimination diets]. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(2):112-7.
122. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food Allergies in Children Affect Nutrient Intake and Growth. Journal of the American Dietetic Association. 2002;102(11):1648-51.
123. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Järvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. Pediatric Allergy and Immunology. 2015;26(2):133-8.
124. Greenhawt M. Food allergy quality of life and living with food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(3):284-90.
125. Birdi G, Cooke R, Knibb R. Quality of Life, Stress, and Mental Health in Parents of Children with Parentally Diagnosed Food Allergy Compared to Medically Diagnosed and Healthy Controls. J Allergy (Cairo). 2016;2016:1497375.
126. Antolín-Amérigo D, Manso L, Caminati M, de la Hoz Caballer B, Cerecedo I, Muriel A, et al. Quality of life in patients with food allergy. Clin Mol Allergy. 2016;14:4.
127. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. Allergo J Int. 2014;23(7):252-60.
128. Walkner M, Warren C, Gupta RS. Quality of Life in Food Allergy Patients and Their Families. Pediatr Clin North Am. 2015;62(6):1453-61.
129. Fong AT, Katelaris CH, Wainstein B. Bullying and quality of life in children and adolescents with food allergy. J Paediatr Child Health. 2017;53(7):630-5.
130. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. Child and Parental Reports of Bullying in a Consecutive Sample of Children With Food Allergy. Pediatrics. 2013;131(1):e10-e7.
131. Lieberman JA, Weiss C, Furlong TJ, Sicherer M, Sicherer SH. Bullying among pediatric patients with food allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2010;105(4):282-6.
132. Nowak-Wegrzyn A, Conover-Walker MK, Wood RA. Food-Allergic Reactions in Schools and Preschools. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2001;155(7):790-5.
133. Prevention CfDCa. Voluntary Guidelines for Managing Food Allergies in Schools and Early Care and Education Programs. Washington, DC, USA: US Department of Health and Human Services; 2013.
134. Abrams EM, Greenhawt M. The role of peanut-free school policies in the protection of children with peanut allergy. Journal of Public Health Policy. 2020;41(2):206-13.
135. Bartnikas LM, Huffaker MF, Sheehan WJ, Kanchongkittiphon W, Petty CR, Leibowitz R, et al. Impact of school peanut-free policies on

epinephrine administration. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(2):465-73.
136. Ganaha Y, Kobayashi M, Asikin Y, Gushiken T, Shinjo S. The Relationship Between the Status of Unnecessary Accommodations Being Made to Unconfirmed Food Allergy Students and the Presence or Absence of a Doctor's Diagnosis. Children. 2015;2(2):228-43.
137. Polloni L, Lazzarotto F, Toniolo A, Ducolin G, Muraro A. What do school personnel know, think and feel about food allergies? Clinical and Translational Allergy. 2013;3(1):39.
138. Mustafa SS, Russell AF, Kagan O, Kao LM, Houdek DV, Smith BM, et al. Parent perspectives on school food allergy policy. BMC Pediatrics. 2018;18(1):164.
139. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. Allergy. 2010;65(8):933-45.
140. Gupta RS, Kim JS, Barnathan JA, Amsden LB, Tummala LS, Holl JL. Food allergy knowledge, attitudes and beliefs: focus groups of parents, physicians and the general public. BMC Pediatr. 2008;8:36.
141. King RM, Knibb RC, Hourihane JOB. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. Allergy. 2009;64(3):461-8.
142. Gillespie CA, Woodgate RL, Chalmers KI, Watson WT. "Living with risk": mothering a child with food-induced anaphylaxis. J Pediatr Nurs. 2007;22(1):30-42.
143. Ravid NL, Annunziato RA, Ambrose MA, Chuang K, Mullarkey C, Sicherer SH, et al. Mental health and quality-of-life concerns related to the burden of food allergy. Psychiatr Clin North Am. 2015;38(1):77-89.
144. Polloni L, Muraro A. Anxiety and food allergy: A review of the last two decades. Clin Exp Allergy. 2020;50(4):420-41.
145. DunnGalvin A, de BlokFlokstra BM, Burks AW, Dubois AE, Hourihane JO. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. Clin Exp Allergy. 2008;38(6):977-86.
146. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(1):139-44, 44.e1-2.
147. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. Clin Exp Allergy. 2009;39(1):127-37.
148. Flokstra-de Blok BM, van der Meulen GN, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, et al. Development and

validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form. Allergy. 2009;64(8):1209-17.
149. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, Hourihane JO, et al. Development, validity and reliability of the food allergy independent measure (FAIM). Allergy. 2010;65(5):630-5.
150. Knibb RC, Barnes C, Stalker C. Parental confidence in managing food allergy: development and validation of the Food Allergy Self-Efficacy Scale for Parents (FASE-P). Clin Exp Allergy. 2015;45(11):1681-9.
151. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. Clin Exp Allergy. 2010;40(3):476-85.
152. Kwen H, Oh PJ. Development and Evaluation of a Mobile Web-based Food Allergy and Anaphylaxis Management Educational Program for Parents of School-aged Children with Food Allergy: A Randomized Controlled Trial. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci). 2022;16(5):265-74.
153. Halls A, Nunes D, Muller I, Angier E, Grimshaw K, Santer M. 'Hope you find your 'eureka' moment soon': a qualitative study of parents/carers' online discussions around allergy, allergy tests and eczema. BMJ Open. 2018;8(11):e022861.
154. Dyer O. Lack of allergy specialists drives patients to alternative treatments. BMJ. 2003;326(7404):1415.
155. Glassberg B, Nowak-Wegrzyn A, Wang J. Factors contributing to underuse of epinephrine autoinjectors in pediatric patients with food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126(2):175-9.e3.
156. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472.
157. Ahuja R, Sicherer SH. Foodallergy management from the perspective of restaurant and food establishment personnel. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2007;98(4):344-8.
158. McCutcheon K, Lohan M, Traynor M, Martin D. A systematic review evaluating the impact of online or blended learning vs. face-to-face learning of clinical skills in undergraduate nurse education. Journal of Advanced Nursing. 2015;71(2):255-70.
159. Ruiz-Baques A, Contreras-Porta J, Marques-Mejias M, Cardenas Rebollo JM, Capel Torres F, Arino Pla MN, et al. Evaluation of an Online Educational Program for Parents and Caregivers of Children With Food Allergies. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018;28(1):37-41.
160. Poza-Guedes P, González-Pérez R. Implementing information and communication technology education on food allergy and anaphylaxis

in the school setting. Clinical and Translational Allergy. 2021;11(5):e12039.
161. Padua I, Moreira A, Moreira P, Barros R. Food Allergy Training for Schools and Restaurants (The Food Allergy Community Program): Protocol to Evaluate the Effectiveness of a Web-Based Program. JMIR Res Protoc. 2018;7(6):e155.
162. Organization WH. [cited 2023. Available from: https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-100-guidelines/translation-methodology.
163. Nutridata Dietary Analysis Software [Available from: https://tap.nutridata.ee/en/home?modal=register.
164. Dewey KG, Finley DA, Lönnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1984;3(5):713-20.
165. DĖL REKOMENDUOJAMŲ PAROS MAISTINIŲ MEDŽIAGŲ IR ENERGIJOS NORMŲ PATVIRTINIMO, (1999).
166. Becker W, Lyhne N, Pedersen AN, Aro A, Fogelholm M, Phorsdottir I, et al. Nordic Nutrition Recommendations 2004 - integrating nutrition and physical activity. Scandinavian Journal of Nutrition. 2004;48(4):178-87.
167. Murphy SP, Foote JA, Wilkens LR, Basiotis PP, Carlson A, White KK, et al. Simple measures of dietary variety are associated with improved dietary quality. J Am Diet Assoc. 2006;106(3):425-9.
168. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med. 2006;47(4):373-80.
169. portalas Os. [Available from: https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize?hash=ae6bf3b2-6d06-4221-bde0-5433232880d7#/.
170. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar S, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69(1):62-75.
171. Medcalc Software Ltd. Diagnostic test evaluation calculator https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.phpVersion 20.027 [cited 2022 March 17]. 20.027:[Available from: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php.
172. Būtienė I. Maisto alergija Lietuvos naujagimių kohortoje. Vilnius: Vilnius University; 2013.
173. Mieziene B, Emeljanovas A, Fatkulina N, Stukas R. Dietary Pattern and Its Correlates among Lithuanian Young Adults: Mediterranean Diet Approach. Nutrients. 2020;12(7).

174. Huang J, Zhang Z, Wu Y, Wang Y, Wang J, Zhou L, et al. Early feeding of larger volumes of formula milk is associated with greater body weight or overweight in later infancy. Nutrition Journal. 2018;17(1):12.
175. Arnesen EK, Thorisdottir B, Lamberg-Allardt C, Bärebring L, Nwaru B, Dierkes J, et al. Protein intake in children and growth and risk of overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. Food Nutr Res. 2022;66.
176. Bailey RL. Overview of dietary assessment methods for measuring intakes of foods, beverages, and dietary supplements in research studies. Curr Opin Biotechnol. 2021;70:91-6.
177. Roberts JL, Stein AD. The Impact of Nutritional Interventions beyond the First 2 Years of Life on Linear Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. Advances in Nutrition. 2017;8(2):323-36.
178. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient Interventions but Not Vitamin A or Iron Interventions Alone Improve Child Growth: Results of 3 Meta-Analyses. The Journal of Nutrition. 2004;134(10):2592-602.
179. Troesch B, Biesalski HK, Bos R, Buskens E, Calder PC, Saris WH, et al. Increased Intake of Foods with High Nutrient Density Can Help to Break the Intergenerational Cycle of Malnutrition and Obesity. Nutrients. 2015;7(7):6016-37.
180. Drewnowski A. Concept of a nutritious food: toward a nutrient density score2. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005;82(4):721-32.
181. DunnGalvin A, Koman E, Raver E, Frome H, Adams M, Keena A, et al. An Examination of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire Performance in a Countrywide American Sample of Children: Cross-Cultural Differences in Age and Impact in the United States and Europe. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(2):363-8.e2.
182. Wassenberg J, Cochard MM, Dunngalvin A, Ballabeni P, Flokstra-de Blok BM, Newman CJ, et al. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(5):412-9.
183. Thörnqvist V, Middelveld R, Wai HM, Ballardini N, Nilsson E, Strömquist J, et al. Health-related quality of life worsens by school age amongst children with food allergy. Clinical and Translational Allergy. 2019;9(1):10.
184. Pappalardo AA, Herbert L, Warren C, Lombard L, Ramos A, Asa'ad A, et al. Self-Efficacy Among Caregivers of Children With Food Allergy: A Cohort Study. J Pediatr Psychol. 2022;47(6):674-84.
185. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(3):583-8.
186. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial

extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(7):583-8.
187. Onesimo R, Monaco S, Greco M, Caffarelli C, Calvani M, Tripodi S, et al. Predictive value ofMP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2013;45(6):201-8.
188. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(4):923-9.
189. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(8):755-61.
190. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AK, Kokron CM, Filho UD, Jacob CM. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: results from a specific population. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(1):67-72.
191. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 1997;100(4):444-51.
192. Tosca MA, Schiavetti I, Olcese R, Trincianti C, Ciprandi G. Molecular Allergy Diagnostics in Children with Cow's Milk Allergy: Prediction of Oral Food Challenge Response in Clinical Practice. J Immunol Res. 2023;2023:1129449.
193. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. Clin Exp Allergy. 2004;34(6):866-70.
194. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):874-80.
195. Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Jiménez-Feijoo R, Lozano J, Giner MT, Alsina L, et al. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. Clin Exp Allergy. 2014;44(4):579-88.
196. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(2):196-203; quiz 4.
197. Nowak-Wegrzyn A, Lawson K, Masilamani M, Kattan J, Bahnson HT, Sampson HA. Increased Tolerance to Less Extensively Heat-Denatured (Baked) Milk Products in Milk-Allergic Children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):486-95 e5.
198. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018;73(4):799-815.

199. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. Allergy. 2023;78(2):351-68.
200. Lisik D, Ioannidou A, Spolidoro G, Ali M, Nyassi S, Amera Y, et al. Prevalence of sensitization to molecular food allergens in Europe: A systematic review. Clin Transl Allergy. 2022;12(7):e12175.
201. Tosca MA, Silvestri M, Pistorio A, Olcese R, Del Barba P, Ciprandi G. Could Bet v 1 affect sensitization molecular pattern in children? Acta Biomed. 2019;90(3):281-6.
202. Elisyutina O, Lupinek C, Fedenko E, Litovkina A, Smolnikov E, Ilina N, et al. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(2):251-63.
203. Kim HY, Shin YH, Han MY. Determinants of sensitization to allergen in infants and young children. Korean J Pediatr. 2014;57(5):205-10.
204. Calamelli E, Caffarelli C, Ricci G. Peanut sensitization profiles in Italian children and adolescents with specific IgE to peanuts. Biomed Res Int. 2013;2013:170452.
205. Alcázar P, Recio M, Sbai L, Rodriguez MVJ, Rodríguez MJA, editors. AEROPALYNOLOGY OF BIRCH (BETULA SP.) IN SPAIN1999.
206. Kiewiet MBG, Lupinek C, Vrtala S, Wieser S, Baar A, Kiss R, et al. A molecular sensitization map of European children reveals exposome- and climate-dependent sensitization profiles. Allergy. 2023.
207. Dramburg S, Matricardi PM. Molecular Diagnosis of Allergy: The Pediatric Perspective. Front Pediatr. 2019;7:369.
208. Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Ponsonby AL, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. Allergy. 2019;74(2):318-26.
209. Nakano T, Shimojo N, Morita Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y. [Sensitization to casein and beta-lactoglobulin (BLG) in children with cow's milk allergy (CMA)]. Arerugi. 2010;59(2):117-22.
210. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. Allergy. 2016;71(3):350-7.
211. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2019;11(5).
212. Dang TD, Mills CE, Allen KJ. Determination of the clinical egg allergy phenotypes using component-resolved diagnostics. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(7):639-43.
213. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. Allergy. 2007;62(7):758-65.

214. Asero R, Ariano R, Aruanno A, Barzaghi C, Borrelli P, Busa M, et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens: Seeking potential cofactors. A multicenter study. Allergy. 2021;76(5):1473-9.
215. Trendelenburg V, Rohrbach A, Schulz G, Schwarz V, Beyer K. Molecular sIgE profile in infants and young children with peanut sensitization and eczema. Allergo J Int. 2014;23(5):152-7.
216. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. Allergy. 2015;70(10):1239-45.
217. Kabasser S, Hafner C, Chinthrajah S, Sindher SB, Kumar D, Kost LE, et al. Identification of Pru du 6 as a potential marker allergen for almond allergy. Allergy. 2021;76(5):1463-72.
218. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, Burks AW, Liu AH, Jones SM, et al. Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study (Consortium of Food Allergy Research) of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1077-83.e8.

PRIEDAI

1 priedas (Appendix 1)

ALERGIJOS MAISTUI GYVENIMO KOKYBĖS KLAUSIMYNAS TĖVŲ FORMA (VAIKAI 0-12 METŲ)

Pažymėkite langelyje kryželiu, kokią įtaką situacija turi Jūsų vaiko gyvenimo kokybei nuo 0 iki 6 (0 – nėra, 6 – didžiausia).

A skyrius (visų amžiaus grupių vaikai)

Dėl alergijos maistui mano vaikas:	0	1	2	3	4	5	6
1 nerimauja dėl maisto	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
2 jaučiasi kitoks nei kiti vaikai	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
3 yra susierzinęs dėl mitybos apribojimų	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
4 bijo bandyti nežinomus maisto produktus	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
5 yra susirūpinęs, kad aš bijau, jog jai/jam įvyks reakcija į maistą	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
6 patiria fizinę kančią	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
7 patiria emocinę kančią	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
8 patiria įvairovės trūkumą mityboje	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
Dėl alergijos maistui mano vaikas yra paveiktas:	0	1	2	3	4	5	6
9 nes susilaukia didesnio dėmesio nei kiti jo amžiaus vaikai	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
10 nes privalo “suaugti” greičiau nei kiti jo amžiaus vaikai	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
11 didesnio nei kitų jo amžiaus vaikų aplinkos apribojimo	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
Dėl alergijos maistui mano vaiko socialinė aplinka yra suvaržyta dėl apribotų:	0	1	2	3	4	5	6
12 maitinimo įstaigų, kuriose galime saugiai lankytis su šeima	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
13 atostogų krypčių, į kurias galime saugiai važiuoti su šeima	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
Dėl alergijos maistui yra apribota mano vaiko galimybė dalyvauti:	0	1	2	3	4	5	6
14 socialiniuose renginiuose, vykstančiuse kitų žmonių namuose (vakarėliuose, gimtadieniuose, nakvynėse)	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤

B skyrius (4-12 m. Amžiaus vaikai)

Dėl alergijos maistui yra apribota mano vaiko galimybė dalyvauti:	0	1	2	3	4	5	6
15 daželio/mokyklos renginiuose, kuriuose yra maisto (vakarėliuose, pietų metu)	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
Dėl alergijos maistui mano vaikas:	0	1	2	3	4	5	6
16 nerimauja, kai eina į nepažįstamas vietas	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
17 susirūpinęs, jog nuolat turi būti apdairus dėl maisto	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
18 jaučiasi „paliktas nuošalyje“ vykstant su maistu susijusiems užsiėmimams	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
19 jaučia, kad šeimos užsiėmimai yra apsunkinti dėl poreikio juos suplanuoti iš anksto	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
20 yra susirūpinęs, jog gali netyčia suvalgyti maisto produktą, kuriam yra alergiškas	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
21 jaučiasi neramiai kai valgo su nepažįstamais suaugusiais ar vaikais	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
22 yra susierzinęs dėl socialinių apribojimų	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
Dėl alergijos maistui mano vaikas:	0	1	2	3	4	5	6
23 labiau nerimauja nei kiti jo amžiaus vaikai	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
24 yra atsargesnis nei kiti jo amžiaus vaikai	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
25 nepasitiki savimi socialinėse situacijose taip kaip kiti jo amžiaus vaikai	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
26 nori, jog jo alergija maistui praeitų	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤

C skyrius (7-12m. Amžiaus vaikai)

Dėl alergijos maistui mano vaikas:	0	1	2	3	4	5	6
27 yra susirūpinęs dėl ateities (galimybių, santykių)	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
28 galvoja, kad dauguma žmonių nesupranta alergijos maistui rimtumo	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
29 yra susirūpinęs dėl netinkamo maisto produktų ženklinimo	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
30 mano, jog alergija maistui apriboja jo gyvenimą	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤

E skyrius (visų amžiaus grupių vaikai)

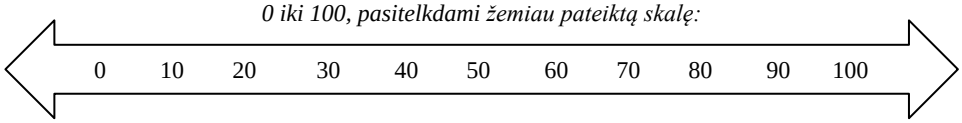
Prašome atsakyti į klausimus pagal pateiktą 6 taškų skalę.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Mažiausiai tikėtina	Labai netikėtina	Netikėtina	Tikėtina	Gana tikėtina	Labai tikėtina	Labiausiai tikėtina

	Kokia tikimybė, kad Jūsų vaikas:	**6-taškų skalė**						
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
1	Netyčia suvalgys maisto, kuriam yra alergiškas?	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
2	Patirs sunkią reakciją, jei netyčia suvalgys maisto, kuriam yra alergiškas?	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
3	Patirs mirtiną alerginę reakciją suvalgius maisto, kuriam yra alergiškas?	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤
4	Suvaldys alerginę reakciją pats, jei įvyks alerginė reakcija maistui?	¤	¤	¤	¤	¤	¤	¤

ALERGIJOS MAISTUI SAVIVEIKSMINGUMO SKALĖ TĖVAMS

Prašome įvertinti, kiek esate užtikrinti, kad galite atlikti kiekvieną iš žemiau aprašytų veiksmų, įrašydami atitinkamą balą. Įvertinkite savo užtikrintumo laipsnį įrašydami balą nuo 0 iki 100, pasitelkdami žemiau pateiktą skalę:



Klausimas	**Užtikrintumas (0 – 100)**
Atsargumo priemonės ir alerginės reakcijos prevencija Esu įsitikinęs/-usi, kad:	
1. Galėsiu pasiruošti išeiti iš namų su savo vaiku	
2. Turėsiu planą, kaip užtikrinti, kad mano vaikas būtų saugus mokykloje ar darželyje	
3. Turėsiu planą, kaip užtikrinti, kad mano vaikas būtų saugus kai jis yra su giminaičiais, draugais ar aukle	
4. Galėsiu suplanuoti kaip saugiai dalyvauti socialinėje veikloje, susijusioje su maisto vartojimu (pvz. šventėse)	
5. Galėsiu mokyti kitus apie savo vaiko alergiją maistui	
6. Galėsiu kontroliuoti savo vaiko aplinką, siekiant išvengti atsitiktinio kontakto su alergenu	
Alerginė reakcija Esu įsitikinęs/-usi, kad galėsiu:	
7. Atpažinti savo vaiko alerginę reakciją	
8. Gydyti savo vaiką, jei jam įvyktų alerginė reakcija	
Alergijos maistui identifikavimas Esu įsitikinęs/-usi, kad galėsiu:	
9. Patikrinti maisto produktų ženklinimo etiketes	
10. Įvertinti galimą maisto produktų kryžminį užterštumą	
11. Paruošti naminius patiekalus (be alergenų)	
Informacijos apie alergiją maistui ieškojimas Esu įsitikinęs/-usi, kad galėsiu gauti informacijos apie mano vaiko alergiją maistui iš:	
12. Šeimos gydytojo	
13. Vaikų gydytojo ar gydytojo alergologo	
14. Maisto produktų tiekėjų (pvz. parduotuvių)	
15. Internetinių svetainių	
Socialinių veiklų, susijusių su alergija maistui, valdymas Esu įsitikinęs/-usi, kad galėsiu:	
16. Pasiruošti eiti su vaiku į restoraną/maitinimo įstaigą	
17. Valgyti su vaiku restorane/maitinimo įstaigoje	
18. Suplanuoti atostogas su vaiku Lietuvoje	
19. Atostogauti su vaiku Lietuvoje	
20. Suplanuoti atostogas su vaiku užsienyje	
21. Atostogauti su vaiku užsienyje	

3 priedas (Appendix 3)

MAISTO DIENYNO PILDYMO PAVYZDYS

Laikas	Maistas ir maisto papildai	Maisto kiekis	Gėrimai	Gėrimo kiekis	Mišinys (pavadinimas)	Mišinio kiekis	Žindymo trukmė (min.)
6:00-10:00	Grikių košė Su kokosų aliejumi Obuolys (mažas)	5 š. virtų grikių + 1 a.š. ½ vnt.			Lalamil allergic care	180 ml	
10:00-14:00	Moliūgų tyrė Su vištiena	1 stikl. 30 g.					15 min.
14:00-18:00	Sausainiai „Viščiukas”	3 vnt.	Obuolių sultys iš koncentrato 100%	1/3 stikl.			
18:00-22:00	Obuolių ir bananų tyrė „Milumna“	90 ml.					
22:00-6:00	Vitaminas D “Ochlexin”	2 laš.					30 min.

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT- 01513 Vilnius. Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8700, el. p. mf@mf.vu.lt
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
Komiteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2018-04-03 Nr.158200-18/4-1029-529

Tyrimo pavadinimas:

Alergijos maistui savalaikės diagnostikos ir alergiško vaiko mitybos būklės optimalaus stebėjimo reikšmė

Protokolo Nr.:	MAMS2018
Versija:	1.1
Data:	2018 03 28
Informuoto asmens sutikimo forma:	1.1 (tėvams) 2018 03 28 1.1 (7-12 m. vaikams) 2018 03 28
Pagrindinis tyrėjas:	**Ieva Polianskytė**
Įstaigos pavadinimas:	Vaikų ligoninė. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 7, Vilnius
Leidimas galioja iki:	**2028 06**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/4), vykusio 2018 m. balandžio 3 d. sprendimu.

Pirmininkas prof. Saulius Vosylius

5 priedas (Appendix 5)

Alergenas	Alergeno šaltinis
Ana o Ana o 2 Ana o 3	Anakardžių riešutai
Ara h 1 Ara h 15 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 6 Ara h 8 Ara h 9	Žemės riešutai
Ber e Ber e 1	Bertoletijų riešutai
Bos d 4 Bos d 5 Bos d 8 Bos d pienas	Karvių pienas
Cam d	Kupranugarių pienas
Cap h pienas	Ožkų pienas
Car i	Karijų riešutai
Cor a 1.0401 Cor a 11 Cor a 14 Cor a 8 Cor a 9	Lazdynų riešutai
Equ c pienas	Kumelių pienas
Gal d 1 Gal d 2 Gal d 3 Gal d 4 Gal d baltymas	Kiaušinių baltymai
Gal d trynys Gal d 5	Kiaušinio trynys
Jug r 1 Jug r 2 Jug r 3 Jug r 4 Jug r 6	Graikiniai riešutai
Mac i 2S Albuminas Mac inte	Makadamijų riešutai
Ovi a	Avių pienas
Pis v 1 Pis v 2 Pis v 3	Pistacijų riešutai
Pru du	Migdolų riešutai

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2021 11 30 Nr. 2021/11-1379-869

Tyrimo pavadinimas:

Lietuvos vaikų įsijautrinimo maisto ir aplinkos alergenams molekulinis profiliavimas

Protokolo Nr.:	ALEX2021
Versija:	1.3
Data:	2021 11 19
Informuoto asmens sutikimo forma:	atleidžiama nuo reikalavimo gauti asmens sutikimą
Pagrindinis tyrėjas:	**Odilija Rudzevičienė**
Įstaigos pavadinimas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	**2026 07**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2021 m. lapkričio 30 d. sprendimu (protokolas Nr. 2021/11)

Pirmininkas doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

SANTRAUKA (SUMMARY)

ABBREVIATIONS

AUC, area under the curve
BMI, body mass index
CI, confidence interval
DBPCFC, double-blind, placebo-controlled food challenge
FAIM, Food Allergy Independent Measure
FASE-P, Food Allergy Self-Efficacy Scale for Parents
FAQLQ-PF, Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form
IgE, immunoglobulin E
IR, interquartile range
LR+ and LR -, positive and negative likelihood ratio
MP, maculopapular rash
OR, odds ratio
OFC, oral food challenge
PBP, prick by prick test
PR-10, pathogenesis-related class 10
ROC, receiver operating characteristic
RDI, recommended daily intake
SD, standard deviation
sIgE, allergen-specific serum IgE
SPT, skin prick test
VULSK, Vilnius University Hospital Santaros clinics
WHO, World Health Organization
βLG, β-lactoglobulin
φ, phi coefficient
φc, Cramer V coefficient
x^2, chi-square test
$\bar{x}$, mean
$\tilde{x}$, median

INTRODUCTION

Food allergy is a common health problem in children, affecting more than one-tenth of children in certain populations (3). In recent years, there has been an increase not only in food allergies (4, 5), but also in life-threatening food-induced anaphylactic reactions (6). The most common causes of anaphylaxis in children are milk, eggs, and nuts (7).

Food allergy can negatively affect the quality of life of allergic individuals (6). It can be improved by performing oral food challenges (OFC) (8), incorporating baked forms of allergens into the diet (6), implementing food oral immunotherapy (9) and providing patient education programs (10). It is important to identify factors that contribute to a poorer quality of life in children with food allergies to determine which children would benefit from these interventions.

Children with food allergies often encounter dietary challenges (11). Patients adhering to long-term elimination diets need to be monitored as these diets can worsen their quality of life and lead to nutritional deficiencies (12). The monitoring of allergic children's diets is complicated due to the limitations of dietary analysis methods and poor reliability of dietary markers (11). Recently, dietary diversity rather than individual dietary markers has been recognized as an indicator of nutrition quality (13). It is important to identify factors that contribute to greater dietary diversity in children to improve the quality of their nutrition. In paediatric nutrition studies, parental confidence has been found to have a positive influence on children's diets (14-16), but this relationship has not yet been analysed in children with food allergies.

An accurate diagnosis of food allergy is essential (17), patients who are falsely denied a diagnosis of food allergy may experience allergic reactions (18), while those who are falsely positively diagnosed may face unnecessary social and dietary restrictions (19). Special attention is paid to the diagnosis of milk and egg allergies, as milk and eggs are important sources of nutrients for children (20). Milk and egg allergies are the most common causes of anaphylaxis in preschool-aged children (7), but they are also the most likely to be outgrown (21). Therefore, accurately identifying allergies to these foods is particularly important.

The diagnosis of a food allergy heavily relies on a comprehensive assessment of the individual's food allergy-focused medical history (5). When food-induced immunoglobulin E (IgE)-mediated reactions are suspected, routine tests such as skin prick tests (SPT) and allergen-specific serum IgE (sIgE) tests are usually performed to assess sensitisation (12). Many

commonly used allergy tests in standard food allergy diagnosis demonstrate high sensitivity, yet their specificity is often limited (22, 23). The results of these tests can be inaccurate due to insufficient concentration of clinically relevant allergen molecules or denaturation of molecules during processing (24).

Molecular allergen component diagnostics facilitate the determination of sIgE levels against purified or recombinant allergen molecules (25), which allows identifying sensitisation to unstable, underrepresented, clinically significant allergens, as well as molecules that trigger cross-reactions (24). Commercially available multiplex allergen panels provide the opportunity to detect IgE-mediated sensitisation to multiple allergen molecules at once (25). Although these panels can provide valuable insights for patients with complex symptoms, it's important to note that in some individuals clinically irrelevant sensitisation may be detected (24).

Based on sensitisation tests, it is often difficult to distinguish between allergy and clinically insignificant sensitisation, so confirmation of the diagnosis requires performing oral food challenges (OFC) (12). The gold standard for the diagnosis of food allergy is the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) (9) which requires significant financial and human resources (26). An open OFC is a simpler and more cost-effective test (27, 28), that is also accurate when performed on selected patients (26, 29). Although an OFC is generally regarded as a safe procedure, it's important to acknowledge that severe allergic reactions can manifest during the test (30, 31). This highlights the need for more convenient and safer approaches to diagnose food allergies.

Skin prick tests and sIgE antibodies can serve as predictors for the outcome of an OFC when their prognostic values are established (32, 33). Prognostic values of these tests significantly differ between centres due to population and methodological differences in their determination, so values from one centre cannot be applied to others (23). To establish these values, it is crucial to comprehend the sensitisation patterns to food allergens that are unique to the population, and to assess the diagnostic and prognostic value of the tests by comparing them with the outcomes of the OFCs.

This dissertation aimed to determine the factors that influence the dietary and quality of life characteristics of children with suspected or confirmed milk or egg allergy, evaluate the diagnostic value of commonly used allergy tests compared to OFCs, and identify sensitisation profiles to the most important food allergens in children.

1.1. Aim of the Dissertation

To determine the peculiarities of diagnosis, nutrition, and quality of life among children with suspected or confirmed milk or egg allergy and evaluate the most significant food allergen sensitisation profiles in children.

1.2. Objectives of the Dissertation

1. To examine the dietary peculiarities of children with suspected or confirmed milk or egg allergy.

2. To evaluate the aspects of quality of life among children with suspected or confirmed milk or egg allergy.

3. To determine the diagnostic value of the most commonly used allergy tests compared to oral food challenges in children with suspected or confirmed milk or egg allergy.

4. To analyse the sensitisation profiles to the most significant food allergens in children.

1.3. Defended statements

1. Parental confidence is associated with dietary diversity in children with suspected or confirmed milk or egg allergy; milk elimination is linked to inadequate calcium intake.

2. Age, history of anaphylaxis, social and dietary limitations are important factors affecting the quality of life in children with suspected or confirmed milk or egg allergy.

3. Most allergy tests performed on children with suspected or confirmed milk or egg allergy are sensitive and their specificity can be enhanced by estimating prognostic values.

4. Children up to the age of seven are most commonly sensitised to eggs, while older children – to pathogenesis-related class 10 (PR-10) nut proteins.

1.4. Novelty and practical significance of the Dissertation

In this doctoral thesis, it was determined for the first time that parental confidence is associated with dietary diversity in children with suspected or confirmed milk or egg allergy. Recently, it has been recognized that dietary diversity is an indicator of nutrition quality (13), making this finding important for future research focused on exploring whether dietary diversity can be expanded through interventions that increase parental confidence.

Furthermore, for the first time in a homogenous study population, prognostic values of SPT with native milk, raw egg white and prick-by-prick test (PBP) with cooked egg white were determined for distinct age groups (up to 24 months and beyond) in the identification of allergies to unheated milk and egg.

The prognostic values of sensitisation tests vary among children of different age groups (34), indicating that age-specific values are more accurate than those calculated without age categorization. In practice, these prognostic values can help avoid performing OFCs or allow for additional precautions when conducting them in high-risk children. They can also assist parents or caregivers in making informed decisions regarding OFCs.

Additionally, this thesis included an analysis of sensitisation profiles to the most significant food allergens using the ALEX² Allergy Explorer multiplex assay, which is based on broad sIgE allergen and molecular component testing. This analysis was performed in the Baltic region for the first time and led to the discovery of a unique sensitisation profile to the most relevant food allergens in our population and enabled us to discover a strong association between sensitisation to milk or egg and seed storage proteins in nuts, especially legumins.

1. METHODS

1.1. Research methodology and participants

Stage I – Peculiarities of nutrition and quality of life in children with suspected or confirmed milk or egg allergy

A prospective cohort study of 63 children aged 6 months to 12 years was carried out to analyse the peculiarities of nutrition and quality of life among children with suspected or confirmed milk or egg allergy. Participants who met the inclusion criteria were enrolled if their parents or caregivers agreed to participate in the biomedical study and signed an informed consent form.

Participant demographic, medical history and sensitisation test data were collected. Open OFCs for suspected allergenic foods (egg or milk) were performed as a standard diagnostic procedure, following the protocol P127 "Oral Provocation Challenge" approved by Vilnius University Hospital Santaros clinics (VULSK). Anthropometric measurements were taken, and growth indicators were converted into Z-scores (weight-for-age, height-for-age, weight-for-height, and body mass index (BMI)) using the World Health Organization's (WHO) "Anthro Survey Analyser" software. The caregivers of the participants were asked to complete a linguistically validated Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form (FAQLQ-PF), a Food Allergy Independent Measure (FAIM) (145), and a Food Allergy Self-Efficacy Scale for Parents (FASE-P) (150) (Appendices 1 and 2). The English versions of the questionnaires and scales were translated into Lithuanian following WHO translation guidelines (162).

The caregivers of the study participants were asked to fill out an estimated three-day food diary (Appendix 3). The food diary consisted of an instruction, an exemplary diary form, and forms for recording three days' worth of food intake data. The caregivers were required to record all food, beverages, dietary supplements, infant formula consumed by their child, and breastfeeding duration for breastfed children for three days. The quantities of consumed food products were recorded in grams, millilitres, units, or household measurements (e.g., tablespoons or cups), indicating the names of commercial food products and the ingredients of homemade dishes. Parents were asked to complete the diary on days that best reflected their child's typical diet. The food diaries were analysed using the "NutriData" (163), nutritional analysis program. In cases where comprehensive details regarding the recipes of homemade dishes were not provided, standard nutritional data for typical

dishes from food composition and energy databases were used. The quantity of ingested breast milk was estimated utilizing available published data (164). Energy and nutrient intakes were evaluated by calculating the average values of the three-day parameters, dividing them by the recommended daily intakes (RDI) specific to each parameter according to age, and then presented as percentages (165, 166). To assess the diversity of children's diets, 22 food guide pyramid subgroup measure (167) was used, one point was allocated if the participant consumed at least half of the recommended age-appropriate food portion over a span of three days. Incomplete or inadequately filled food diaries were excluded from the analysis.

Inclusion criteria for the biomedical study:
1. Children aged 6 months to 12 years and their caregivers.
2. Children with suspected or confirmed egg or milk allergy.
3. After verbal information, the caregivers of the children agreed to participate in the study and were willing to sign a written informed consent form.

Exclusion criteria for the biomedical study:
1. Children with a low likelihood of egg or milk allergy (patients who recently consumed the suspected food without symptoms or those who had not consumed the suspected food recently but had never experienced symptoms and were not sensitised).
2. Children to whom OFCs were contraindicated.
3. Children with concomitant chronic diseases affecting their nutrition and growth.
4. Caregivers of the participants who declined to participate in the study or were unable to sign a written informed consent form.
There were no subjects excluded from the study due to significant comorbidities.

The Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee granted permission to conduct this prospective study (No. 158200-18/4-1029-529) (Appendix 4).

Stage II – Diagnostic value of commonly-used allergy tests in children with suspected or confirmed milk or egg allergy

A retrospective cohort study was conducted to assess the value of commonly-used allergy tests – SPTs with native food allergens and sIgEs to food allergen extracts and their molecular components in the diagnosis of egg and milk

allergies. The study analysed the medical documentation of children aged 6 months to 12 years who underwent OFCs with hen’s egg or cow's milk at the VULSK Paediatric Centre between the years 2011 and 2019. In total, 284 open OFCs were analysed, and 263 challenges were included in the final analysis. The OFCs were performed with unheated milk (pasteurized cow's milk or cow's milk formula, for infants up to 12 months), baked cow's milk (cupcake), unheated egg (pasteurized egg white powder), 10-minute boiled egg (hard-boiled egg), or baked egg (cupcake). "Baked egg" and "baked milk" pertain to food items that have been processed following a unique recipe, involving combining egg and milk with tolerated flours i.e., wheat flour, and subsequently baking them in an oven at a temperature ranging from 170 to 180°C for a duration of 30 minutes.

The OFCs were conducted according to the VULSK-approved procedure P127 "Oral Provocation Challenge" with doses administered every 20 minutes. The minimum cumulative protein dose during the OFC was 2.9 g. A positive immediate-type reaction was diagnosed when objective clinical symptoms (anaphylactic reactions diagnosed according to H. A. Sampson's clinical criteria (147), skin symptoms (widespread erythema, macular or maculopapular rash, urticaria or angioedema), rhinitis or conjunctivitis, gastrointestinal symptoms (vomiting or diarrhoea), respiratory symptoms (stridor, cough, wheezing), cardiovascular symptoms, or behavioural changes) developed during the OFC or within two hours after the last challenge dose. Negative immediate-type reactions were characterized by the absence of allergic reaction symptoms within two hours after consuming an age-appropriate portion of food (except for two participants who experienced typical IgE-mediated reaction symptoms within 4 hours after the last challenge dose).

Skin prick tests were performed following a standard procedure (43) with pasteurized cow's milk and raw chicken egg white, a PBP test was performed using a 10-minute boiled egg white. Specific IgE levels to milk extract, casein, β-lactoglobulin, egg white extract, ovalbumin, and ovomucoid were determined using the ImmunoCAP sIgE assay (ImmunoCAP; Phadia, Thermo Fisher Scientific, Inc., Uppsala, Sweden). The results of the sensitisation tests were compared with the outcomes of the OFCs.

Inclusion criteria for the biomedical study:
1. Children aged 6 months to 12 years who underwent OFCs with cow's milk or hen’s egg.

2. Children who had undergone SPT tests with pasteurised milk, raw egg white, PBP test with boiled egg white, or had sIgE levels measured to milk extract, casein, β-lactoglobulin, egg white extract, ovalbumin and ovomucoid using the ImmunoCAP sIgE assay within 3-months of the OFC.

Exclusion criteria for the biomedical study:
1. Children who did not undergo sensitisation testing – SPT with pasteurised milk, raw egg white, PBP test with boiled egg white, or haven't had sIgE levels measured to milk extract, casein, β-lactoglobulin, egg white extract, ovalbumin and ovomucoid using ImmunoCAP sIgE assay within 3-months of OFC.
2. Children whose OFC results were considered doubtful.
A total of 21 OFCs were excluded from the analysis due to insufficient data or doubtful results.

The Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee granted permission to conduct this retrospective study (No. 158200-18/4-1029-529) (Appendix 4).

Stage III – Sensitisation profiles to the most significant food allergens in children

A retrospective cross-sectional study was conducted to analyse the molecular sensitisation profiles to the most significant food allergens (milk, egg, and nuts) in children. The study included 576 children up to 18 years of age who underwent comprehensive testing for allergens, their molecular components, and total IgE using the ALEX² Allergy Explorer macroarray. The data were obtained from tests conducted between November 1, 2019, and May 1, 2021, at two centres - VULSK and "Rezus.lt" laboratories.

Collected de-identified digital medical data (age, gender, sIgE concentration to food and environmental allergens and their molecular components, total IgE concentration) were not selected based on diagnosis or other parameters apart from the age criterion. To analyse age-related trends in sensitisation to food allergens, the data of the participants were categorized into age groups: 0-2, 3-6, 7-12, and 13-18 years. Sensitisation was defined as sIgE levels to allergens higher than 0.3 kUA/L, according to the recommendations of the test manufacturer. The list of analysed allergens is provided in Appendix 5.

Inclusion criteria for the biomedical study:

1. Children up to 18 years of age who underwent comprehensive testing for allergens, their components, and total IgE, with data not selected based on the diagnosis or other parameters apart from the age criterion.

Exclusion criteria for the biomedical study:
1. Sensitisation to cross-reactive carbohydrate determinants detected in the comprehensive testing for allergens, their components, and total IgE.

The Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee granted permission to conduct this retrospective study, waiving the requirement for informed consent (No.2021/11-1379-869) (Appendix 6).

1.2. Sample size calculation

The sample size for the first and second stages was determined using data from the official statistics portal, according to the number of children aged up to 12 years residing in Lithuania at the beginning of 2018 – 370,095 (169). By choosing a 5% margin of error and a 95% confidence interval, considering the estimated prevalence of food sensitisation in Europe (assessed by skin prick testing) - 2.7% (170), a recommended sample size of 44 children was obtained. When evaluating the diagnostic utility of allergy tests, it is essential to consider not only the sample size but also the quantity of positive OFC results. Therefore, a larger number of OFC tests was needed for the analysis of the second thesis stage. The sample size for the third stage was calculated based on the number of minors living in Lithuania at the beginning of 2020 – 498,821 (169). By choosing a 5% margin of error and a 95% confidence interval, a recommended sample size of 384 children was obtained. The sample size was calculated using the formula n = N*X/(X + N - 1). A post hoc analysis was performed using the G*Power 3.1 software, the calculations met the requirement for a power of at least 0.8, with a significance level of α = 0.05.

1.3. Statistical analysis

The statistical analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS (version 27.0.1; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. Categorical variables were presented in absolute numbers and percentages. The chi-square (χ^2) or Fisher's exact test was used to determine the differences between categorical variables. Phi (φ) or Cramer's V (φc) coefficients were used to assess the relationship between categorical variables. The odds ratio (OR) was used to

determine the association between specific risk factors and outcomes. Continuous variables were presented as means ($\bar{x}$) and standard deviations (SD) or medians ($\tilde{x}$), minimum-maximum values, or interquartile range (IR). The Shapiro-Wilk test was used to check the normality of variable distributions and the F-test was conducted to test the equality of variances for normally distributed variables. For normally distributed variables with equal variances, means were compared using Student's t-test, while one-way analysis of variance (ANOVA) was applied in cases with more than two testing groups. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between two non-normally distributed continuous variables. The relationship between continuous variables was analysed using correlations and multiple linear regression.

Frequency tables were used to determine the sensitivity and specificity of SPTs and sIgEs compared to OFC results. Positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using the MedCalc diagnostic test evaluation calculator (171). The diagnostic performance of SPTs and sIgEs was evaluated by plotting receiver operating characteristic (ROC) curves to determine the area under the curve (AUC). Threshold values corresponding to about 95% specificity (high specificity values) were determined from the ROC analysis. Binary logistic regression was used to calculate high predicted probability values. P-values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

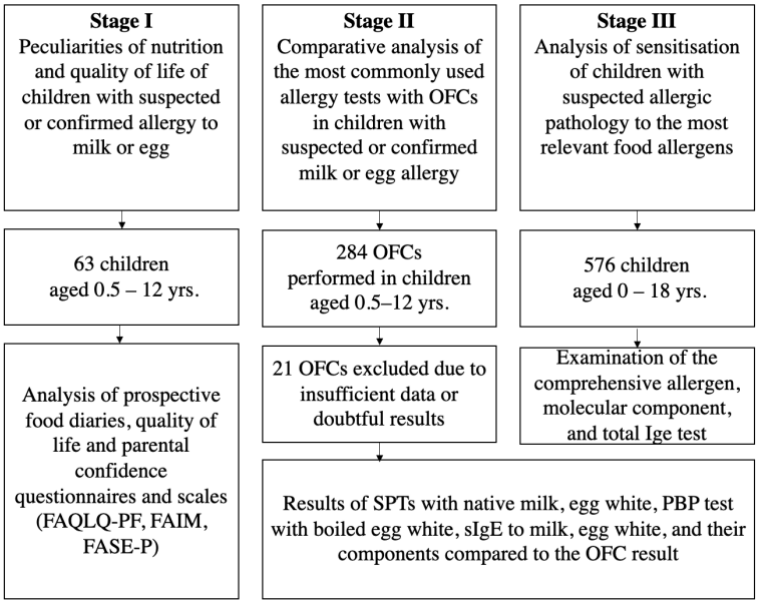


Figure 1. Scheme of the dissertation methodology stages

2. RESULTS

2.1. Stage I – Peculiarities of nutrition and quality of life in children with suspected or confirmed milk or egg allergy

2.1.1. Peculiarities of nutrition in children with suspected or confirmed milk or egg allergy

To analyse the dietary and quality of life characteristics of children with suspected or confirmed milk or egg allergy 63 children between the ages of 6 months and 12 years were included. Most of the participants were male, accounting for 39 individuals (61.9%). The age range of the participants was from 9 to 144 months (0.8 to 12 years), with a mean of 26 months (2.2 years). The demographic and clinical characteristics of the subjects are presented in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the subjects

Characteristic	n (%)
Male gender	39 (61.9)
Coexisting conditions	
Atopic dermatitis	56 (88.9)
Asthma	13 (20.6)
Allergic rhinitis	21 (33.3)
History of anaphylaxis	25 (39.7)
Positive family history of allergies	30 (47.6)
Reported food allergies to:	
Eggs	41 (65.1)
Milk	35 (55.6)
Tree nuts	15 (23.8)
Peanuts	13 (20.6)
Other products	9 (14.3)
Wheat	8 (12.7)
Fish	7 (11.1)
Vegetables	6 (9.5)
Soy	5 (7.9)
Fruits	4 (6.3)
Sesame	3 (4.8)
Seafood	2 (3.2)

The most common allergic reaction symptoms experienced by the subjects were skin erythema – 37 (58.7%), pruritus – 33 (52.4%), urticaria – 25 (39.7%) and exacerbation of atopic dermatitis – 22 (34.9%), the frequency of other reactions is shown in Table 2.

Table 2. Allergic symptoms experienced by the subjects

Symptoms:	n (%)
Skin redness	37 (58.7)
Itching of the skin	33 (52.4)
Hives	25 (39.7)
Exacerbation of atopic dermatitis	22 (34.9)
Redness of the eyes	19 (30.2)
Abdominal discomfort	17 (27.0)
Difficulty breathing	16 (25.4)
Stuffy nose	14 (22.2)
Itchy eyes	13 (20.6)
Runny nose	13 (20.6)
Wheezing	13 (20.6)
Coughing	13 (20.6)
Vomiting	13 (20.6)
Itchy lips	12 (19.0)
Sneezing	12 (19.0)
Shortness of breath	12 (19.0)
Swelling	12 (19.0)
Nausea	12 (19.0)
Itchy mouth	9 (14.3)
Diarrhea	9 (14.3)
Itchy throat	7 (11.1)
Watery eyes	7 (11.1)
Throat tightness	7 (11.1)
Drowsiness	6 (9.5)
Difficulty swallowing	5 (7.9)
Hoarsness	5 (7.9)
Itchy ears	3 (4.8)
Rapid heartbeat	3 (4.8)
Loss of consciousness	2 (3.2)
Dizziness	1 (1.6)

In total, 59 OFCs were performed, of which 17 (28.8%) were conducted with baked egg, 6 (10.2%) with hard-boiled egg, 5 (8.5%) with lightly cooked egg, 20 (33.9%) with unheated milk, and 11 (18.6%) with baked milk. In total, there were 15 (25.4%) positive and 5 (8.5%) doubtful OFC results. Immediate-type reactions were observed in 10 (16.9%) children and delayed-type reactions in 7 (11.9%) children. Three children (5.1%) did not complete the OFC due to food aversion or food refusal (two with baked eggs and one with unheated milk). The distribution of reactions observed during the OFCs is presented in Table 3.

Table 3. Oral Food Challenge results

OFC type	OFC result	Negative	Positive	Doubtful
Immediate-type reaction:				
With baked egg	n	13	2	0
	%	86.7	13.3	0.0
With hard-boiled egg	n	3	3	0
	%	50.0	50.0	0.0
With lightly cooked egg	n	4	0	1
	%	80,0	0.0	20.0
With baked milk	n	10	1	0
	%	90.9	9.1	0.0
With unheated milk	n	14	4	1
	%	73.7	21.1	5.3
Delayed-type reaction:				
With baked egg	n	14	1	0
	%	93.3	6.7	0.0
With hard-boiled egg	n	6	0	0
	%	100.0	0.0	0.0
With lightly cooked egg	n	5	0	0
	%	100.0	0.0	0.0
With baked milk	n	9	1	1
	%	81.8	9.1	9.1
With unheated milk	n	14	5	0
	%	73.7	26.3	0.0

Children's height ranged from 76.0 to 148.0 cm ($\tilde{x}$ = 89.0 cm), weight ranged from 8.8 to 37.0 kg ($\tilde{x}$ = 13.0 kg), and body mass index (BMI) ranged from 13.3 to 20.7 ($\tilde{x}$ = 15.9). A total of 44 children up to sixty months of age were included in the detailed anthropometric analysis (due to limitations of the

WHO Anthro Survey Analyzer program). The distribution of anthropometric parameter Z-scores by age is presented in Table 4.

Table 4. The distribution of anthropometric parameter Z-scores by age

Age groups (months)	n	Height	SD	Weight	SD	BMI	SD	Weight for height	SD
Z score ($\bar{x}$)									
6-11	5	2.54	0.47	1.29	1.07	-0.16	1.17	0.28	1.22
12-23	22	1.43	1.49	1.06	1.03	0.37	1.04	0.56	1.01
24-35	8	0.49	1.36	0.33	0.80	0.02	1.02	0.04	0.91
36-47	3	0.49	1.26	0.30	0.60	-0.03	0.49	0.04	0.38
48-59	6	0.54	1.19	0.43	1.12	0.20	0.77	0.10	0.65
All	44	1.20	1.44	0.82	1.02	0.20	0.97	0.34	0.94

Explanations: $\bar{x}$, mean; SD, standard deviation.

There were no children with low weight, stunting, or wasting. One child (2.3%) had a BMI Z score lower than 2 SD. Three children (6.8%) in the 6-to-23-month age group were overweight (Z-scores for weight and height were greater than two SD). The distribution of anthropometric parameter Z-scores compared to WHO standards is shown in Figure 2.

Z-scores in children under 24 months were higher compared to older children. These differences were statistically significant for height and weight Z-scores. Z-scores for height ($\bar{x}$ = 1.63, SD = 1.42) and weight (mean = 1.10, SD = 1.02) of children (N = 27) under 24 months were higher compared to those of children (N = 17) over 24 months ($\bar{x}$ = 0.51, SD = 1.21) and ($\bar{x}$ = 0.36, SD = 0.85), t(42) = 2.7, p = 0.010; t(42) = 2.5, p = 0.017. The distribution of weight and height Z-scores by age groups is shown in Figures 3 and 4.

Children fed with baby formula had higher weight Z values ($\bar{x}$ = 2.6, SD = 0.68) than breastfed children ($\bar{x}$ = 0.94, SD = 0.95), t(17) = 2.22, p = 0.041.

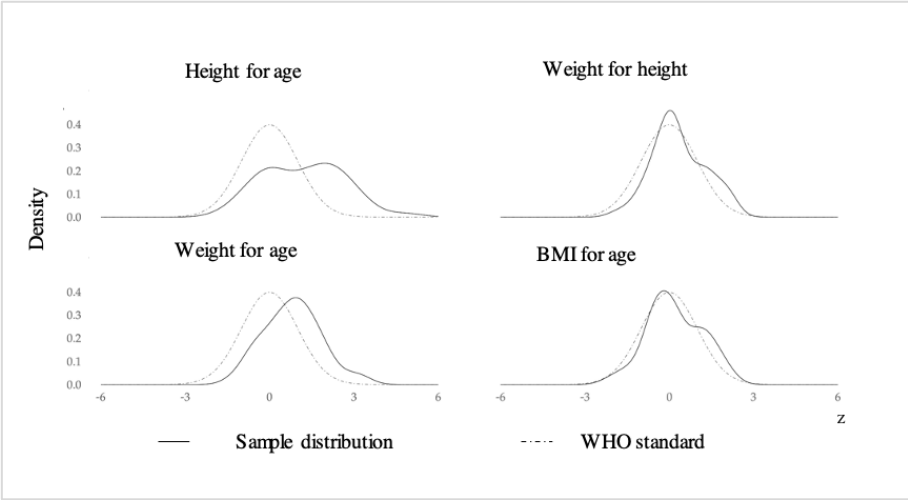


Figure 2. The distribution of anthropometric parameter Z-scores compared to WHO standards

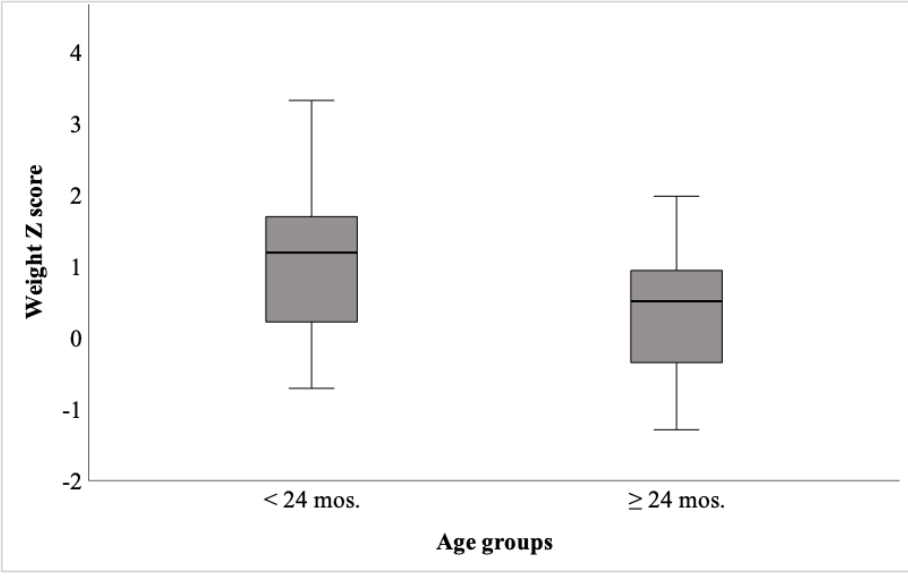


Figure 3. The distribution of weight Z-scores by age groups

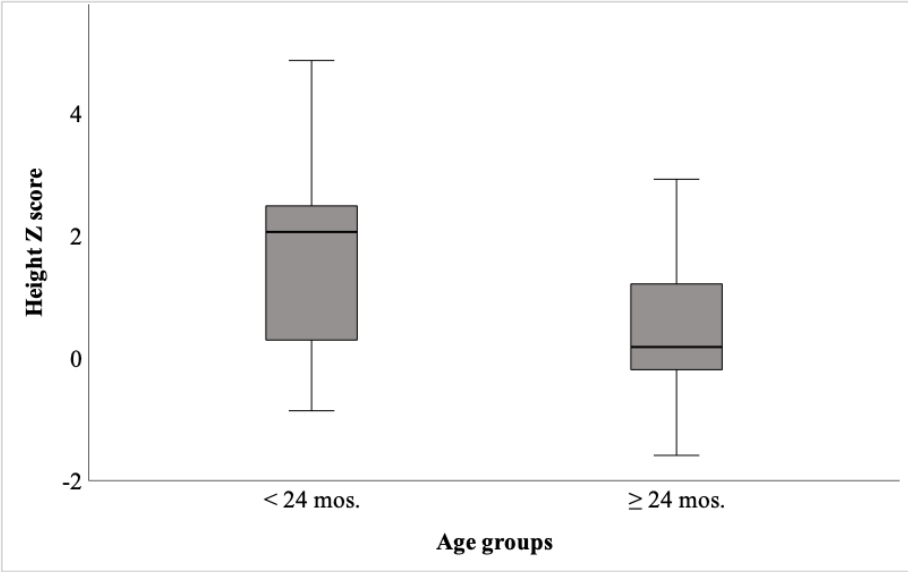


Figure 4. The distribution of height Z-scores by age groups

No correlation was observed between the number of food allergens to which children were allergic, dietary diversity and anthropometric parameter Z-scores. Also, food allergy type was not associated with the differences in anthropometric parameters.

To assess the dietary diversity of children, 46 estimated three-day food diaries were analysed using a 22-food guide pyramid subgroup measure and energy and nutrient analysis were performed on 42 diaries, as not all parents provided diaries, and some completed diaries were not suitable for analysis due to insufficient details or complex dishes.

The food groups most frequently consumed by children were fruits, indicated in the diaries of 44 (95.7%) children, whole and refined grains indicated in the diaries of 44 (95.7%) and 43 (93.5%) children, respectively. The frequency of other food group consumption is shown in Figure 5.

Children consumed from six to sixteen food groups listed in the 22-food guide pyramid subgroup measure ($\tilde{x}$ = 11). The average energy intake was 84.1% of the RDI. Proteins, carbohydrates, and fats accounted for an average of 14.7, 53.7, and 30.7% of the daily dietary energy value, respectively (Table 5). All children consumed enough protein ($\tilde{x}$ = 3,2 g/kg (2,2 to 3,5 g/kg)).

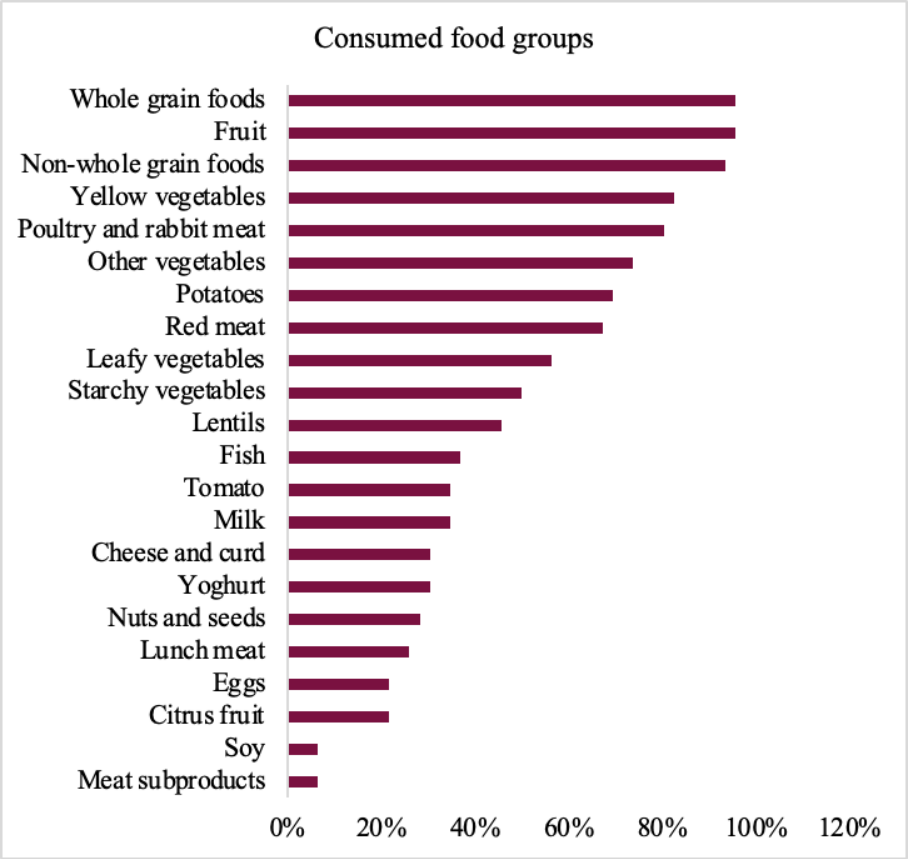


Figure 5. The frequency of food consumption by food groups

On average, children's diet met the RDI for vitamins A, B_{12}, E, biotin, folate, zinc, and selenium, while the average intake of vitamin D, B_2, calcium, and iron was inadequate (Table 5). The most commonly-used supplements were vitamin D by 10 children (21.7%), fish oil (or fish liver oil) by 10 children (21.7%), and iron by 4 children (8.7%).

Children's anthropometric parameters correlated with micronutrient intake. Height Z-score positively correlated with calcium ($\rho = 0.390$, $p = 0.028$), vitamin A ($\rho = 0.524$, $p = 0.002$), and biotin ($\rho = 0.401$, $p = 0.023$) intake. Weight Z-score positively correlated with calcium ($\rho = 0.558$, $p < 0.001$), iron ($\rho = 0.525$, $p = 0.002$), vitamin A ($\rho = 0.393$, $p = 0.026$), vitamin B_2 ($\rho = 0.551$, $p = 0.001$), biotin ($\rho = 0.413$, $p = 0.019$) and vitamin B_{12} ($\rho = 0.413$, $p = 0.019$) intake. Weight for height Z-scores correlated with iron ($\rho = 0.510$, $p = 0.003$) and vitamin B_2 ($\rho = 0.491$, $p = 0.004$) intake.

Table 5. The energy, macronutrient, and microelement intake in the study group compared to recommended daily intakes for children

Energy and macro-nutrients		Energy (% of RDI)	Energy from protein (%)	Energy from carbohydrates (%)	Energy from fats (%)
	$\tilde{x}$	84.1	14.7	53.7	30.7
	IR	27.9	5.7	8.8	10.2

Vitamins (% of RDI)		Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit. B2	Biotin	Folate	Vit. B12	Vit. A
	$\tilde{x}$	121.2	18.8	104.8	76.3	105.8	170.5	108.8	
	IR	126.4	23.8	69.5	39.2	67.5	115.0	98.6	

Minerals (% of RDI)		Calcium	Iron	Zinc	Selenium
	$\tilde{x}$	50.0	81.5	108.9	138.6
	IR	26.7	43.7	50.8	60.8

Explanation: IR, interquartile range; RDI, recommended daily intake; $\tilde{x}$, median.

Anthropometric parameters did not correlate with calorie intake or macronutrient consumption. Using Fisher's exact test, a significant association was found between allergy to milk, the consumption of milk, fermented milk products and achieving the RDI of calcium (Tables 6 and 7). The number of allergens to which children were allergic and dietary diversity did not correlate with dietary indicators.

Table 6. The association between milk allergy and adequate calcium intake

Allergy and microelement			RDI achieved	RDI not achieved	Significance
Milk allergy and calcium intake	-	n	12	4	$p = 0.016$
		%	75.0	25.0	
	+	n	26	0	
		%	100	0	

Explanations: + - suspected or confirmed allergy; - allergy not suspected; p, reliability.

Table 7. The association between consumption of milk and fermented milk products and adequate calcium intake

Food products and microelements			RDI achieved	RDI not achieved	Significance
Milk consumption and calcium intake	-	n	28	0	$p = 0.009$
		%	100	0	
	+	n	10	4	
		%	71.4	28.6	
Fermented milk product consumption and calcium intake	-	n	29	0	$p = 0.006$
		%	100	0	
	+	n	9	4	
		%	69.2	30.8	

Explanations: + consumed in the diet; - not consumed in the diet; *p*, reliability.

2.1.2. Peculiarities of quality of life in children with suspected or confirmed milk or egg allergy

The translated FAQLQ-PF questionnaire and the FASE-P scale demonstrated strong reliability, with Cronbach's α coefficients of 0.964 and 0.875, respectively. However, the FAIM exhibited low reliability, with a Cronbach's α of 0.578. The discriminant validity of the construct was assessed using the Mann and Whitney U test by comparing the results of the questionnaires between the groups who had and had not experienced anaphylactic reactions (Table 8) and ANOVA analysis by comparing the results of the questionnaires based on the purpose of the OFC (Table 9).

Statistically significant differences were observed in the distributions of FAIM, total FAQLQ-PF, its emotional impact and food anxiety subscale scores, as well as the FASE-P scale allergic reaction management and food allergy identification subscale scores (Table 8).

The criterion validity was determined using the Spearman correlation test by comparing the total scores of different questionnaires or scales and their subscales. The FAIM result was weakly correlated with the results of the FAQLQ-PF questionnaire and FASE-P subscale on the management of social activities related to food allergies (Table 10).

The total scores of the questionnaires and scales exhibited reliable correlations with their respective subscale scores. The correlation coefficients between the FAQLQ-PF total score and its subscales ranged from 0.873 to

0.916, while for the FASE-P scale, the correlations ranged from 0.489 to 0.823 (Table 10).

Table 8. Discriminant validity of the construct of the questionnaires and scales used in the study

Questionnaire/scale	U criteria	*p*
FAIM	346.5	**0.005**
FAQLQ-PF		
Total score	418.5	**0.026**
Emotional impact	434.0	**0.011**
Food anxiety	435.5	**0.008**
Social and dietary limitation	396.0	0.073
FASE-P		
Total score	345.5	0.308
Precaution and prevention of an allergic reaction (statements 1 – 6)	345.0	0.312
Allergic reaction management (Statements 7 – 8)	420.5	**0.011**
Food allergy identification (Statements 9 – 11)	416.5	**0.014**
Seeking information about food allergy (Statements 12 – 15)	353.5	0.237
Managing social activities around food allergy (Statements 16 – 21)	276.0	0.711

Explanation: *p*, reliability.

Table 9. Discriminant validity of the construct of questionnaires and scales used in the study

Questionnaire/scale	OFC purpose	$\bar{x}$	SD	F	*p*
FAIM	I	3.2	1.1	1.996	0.15
	II	2.8	0.9		
	III	3.6	1.1		
	All	3.2	1.1		
FAQLQ-PF	I	1.0	0.8	3.737	**0.031**
	II	2.2	1.3		
	III	1.9	1.8		
	All	1.6	1.4		
Emotional impact	I	1.0	1.1	4.269	**0.020**
	II	2.3	1.3		
	III	1.8	2.0		
	All	1.6	1.5		
Food anxiety	I	0.6	0.7	5.00	**0.011**
	II	2.1	1.6		
	III	1.6	2.2		
	All	1.3	1.6		
Social and dietary limitation	I	1.7	1.2	1.112	0.338
	II	2.2	1.4		
	III	2.4	1.6		
	All	2.0	1.4		
FASE-P	I	74.8	12.5	6.813	**0.003**
	II	86.1	4.9		
	III	75.9	7.5		
	All	78.6	10.6		

Explanations: $\bar{x}$, mean; SD, standard deviation; F, the value of the F-test; *p*, reliability; OFC purpose: I – To confirm food allergy; II – To assess the development of tolerance; III – To assess the tolerance of baked allergen.

Table 10. Criterion validity of questionnaires and scales used in the study.

		FAIM	FAQLQ - PF	EI	FA	SDL	FASE-P	FASE-P (1 – 6)	FASE-P (7 – 8)	FASE-P (9 –11)	FASE-P (12-15)
FAQLQ-PF	*ρ*	0.298									
	p	0.049									
EI	*ρ*	0.286	0.899								
	p	0.06	< 0.001								
FA	*ρ*	0.269	0.873	0.769							
	p	0.077	< 0.001	< 0.001							
SDL	*ρ*	0.306	0.916	0.733	0.714						
	p	0.044	< 0.001	< 0.001	< 0.001						
FASE-P	*ρ*	-0.191	0.061	0.158	0.209	-0.167					
	p	0.22	0.672	0.274	0.145	0.245					
FASE-P (1-6)	*ρ*	-0.183	0.058	0.083	0.184	-0.091	0.823				
	p	0.239	0.69	0.565	0.201	0.528	< 0.001				
FASE-P (7-8)	*ρ*	0.275	0.111	0.171	0.165	0.039	0.496	0.51			
	p	0.074	0.443	0.236	0.251	0.786	< 0.001	< 0.001			
FASE-P (9-11)	*ρ*	0.123	0.101	0.243	0.16	-0.034	0.489	0.505	0.639		
	p	0.432	0.484	0.089	0.268	0.815	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
FASE-P (12-15)	*ρ*	-0.078	0.153	0.112	0.217	0.023	0.656	0.537	0.397	0.292	
	p	0.621	0.288	0.44	0.13	0.872	< 0.001	< 0.001	0.004	0.04	
FASE-P (16-21)	*ρ*	-0.361	-0.117	0.028	0.03	-0.315	0.68	0.389	-0.012	0.079	0.095
	p	0.018	0.419	0.849	0.839	0.026	< 0.001	0.005	0.932	0.586	0.514

Explanations: ρ, correlation coefficient; *p*, reliability; EI, FAQLQ-PF emotional impact subscale; FA, FAQLQ-PF food anxiety subscale; SDL, FAQLQ-PF social and dietary limitations subscale.

The median FAIM scale score was – 3, FAQLQ-PF – 1.3, and FASE-P – 80. The FAQLQ-PF's scale of social and dietary limitations was rated the highest, while FASE-P statements 10, 12, 14, and 15, were rated the lowest – assessment of allergen cross-contamination, the ability to receive information about food allergies from the family doctor, food suppliers and internet websites (Table 11).

Table 11. Median, minimum, and maximum values of the questionnaires and scales

Questionnaire/scale/question	$\tilde{x}$	Min. – Max.
FAIM	3	1.5 – 5.5
FAQLQ-PF	1.3	0 – 5.5
Emotional impact	1	0 – 5.7
Food anxiety	0.7	0 – 5.6
Social and dietary limitation	2	0 – 5.3
FASE-P	80	47.6 – 92.9
FASE-P 1	100	70 - 100
FASE-P 2	75	0 - 100
FASE-P 3	80	0 - 100
FASE-P 4	80	10 - 100
FASE-P 5	90	10 - 100
FASE-P 6	80	10 - 100
FASE-P 7	90	10 - 100
FASE-P 8	90	10 - 100
FASE-P 9	100	70 - 100
FASE-P 10	70	0 - 100
FASE-P 11	100	80 - 100
FASE-P 12	70	0 - 100
FASE-P 13	100	80 - 100
FASE-P 14	50	0 - 100
FASE-P 15	70	10 - 100
FASE-P 16	90	20 - 100
FASE-P 17	80	0 - 100
FASE-P 18	100	50 - 100
FASE-P 19	90	50 - 100
FASE-P 20	75	0 - 100
FASE-P 21	75	0 - 100

Explanations: $\tilde{x}$, median; min., minimum value; max., maximum value.

To determine whether it was possible to predict the quality of life of children (FAQLQ-PF score) by other indicators, such as age, the number of allergens avoided, or the parental confidence (FASE-P score), multiple linear regression was performed. The applied regression model was: FAQLQ-PF = 0.425 + 0.030 * age. Overall regression was statistically significant (R2 = 0.636, F (1, 49) = 85.755, $p < 0.001$ It was found that age significantly predicted the quality of life of children ($\beta = 0.030$, $p < 0.001$). No association with other indicators was found. Age of the subjects was most strongly correlated with the food anxiety scale ($\rho = 0.747$ $p < 0.001$), less with the emotional impact scale ($\rho = 0.673$, $p < 0.001$) and least with the scale of social and dietary limitations ($\rho = 0.573$, $p < 0.001$).

Among children who had and hadn't experienced anaphylactic reactions, the distributions of FAQLQ-PF scores differed statistically significantly (U = 418.5, $p = 0.026$), (Figure 6). In children who had experienced anaphylactic reactions, the median FAQLQ-PF score was 2.3 points, while for the ones who hadn't – 1.3, The estimates of emotional impact, food anxiety, social and dietary limitations were 2.4 and 1.2, 2.0 and 1.0, 2.5 and 1.8, in children with and without a history of anaphylaxis, respectively.

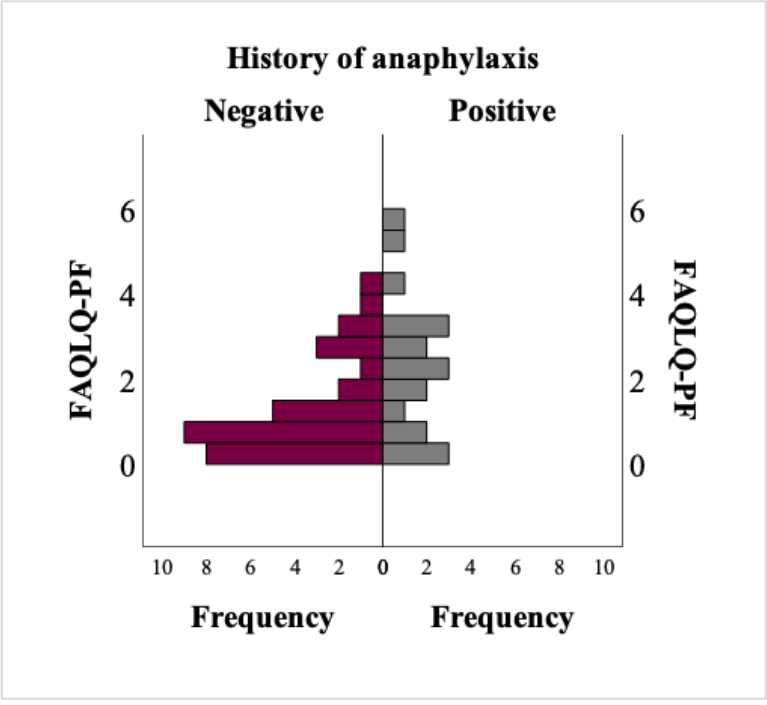


Figure 6. FAQLQ-PF score distributions in children with and without a history of anaphylaxis

A significant negative correlation was found between the diversity of children's diets, the number of allergens avoided (ρ = –0,343, p = 0,023), and FAIM score (ρ = –0,502, p = 0,001), there was a positive correlation with parental confidence (FASE-P scale score), (ρ = 0,365, p = 0,014). Seven of the twenty-one statements of the FASE-P scale correlated with the diversity of children's diets. The statements that contributed to the correlation between the FASE-P score and dietary diversity are shown in Table 12.

Table 12. FASE-P scale statements that correlate with the diversity of children's diets.

FASE-P scale statements correlated with dietary diversity	
3. Have a plan to make sure my child is safe with a relative, friends or a babysitter	ρ = 0.327 p = 0.028
4. Plan to participate in social activities with others involving food (e.g., parties)	ρ = 0.355 p = 0.017
5. Teach others about my child's food allergy	ρ = 0.428 p = 0.003
6. Control my child's environment to prevent an accidental exposure	ρ = 0.305 p = 0.042
9. Check food labels	ρ = 0.380 p = 0.010
13. Get information about my child's food allergy from a paediatrician or an allergy specialist	ρ = 0.381 p = 0.010
14. Get information about my child's food allergy from food retailers (e.g., supermarkets, food outlets)	ρ = 0.398 p = 0.007

Explanations: ρ, correlation coefficient; p, reliability.

Multiple linear regression was used to determine whether the FAIM, FASE-P or FAQLQ-PF estimates could significantly predict dietary diversity. The adapted regression model was – dietary diversity = 8.123 + 0.066 * FASE-P - 0.660 * FAIM. Total regression was statistically significant (R2 = 0.347, F(2, 36) = 9.545, p < 0.001 It was found that FASE-P and FAIM significantly predicted the diversity of nutrition (β = 0.066, p = 0.006), (β = –0.660, p = 0.009).

2.2. Stage II – Diagnostic value of commonly-used allergy tests in children with suspected or confirmed milk or egg allergy

2.2.1. Characterisation of the oral food challenges and the study population

A total of 284 OFCs with milk and egg, were carried out in children from 6 months to 12 years of age with suspected or confirmed milk or egg allergy. The outcomes of food challenges were compared to the results of sensitisation tests conducted within 3-months of the OFC. Twenty-one samples were excluded from the final analysis due to insufficient data or doubtful OFC results, and 263 samples entered the final analysis.

The largest number of challenges were carried out with unheated milk – 94 (35.7%) and unheated egg (egg white powder) – 57 (21.7%), fewer challenges were performed with milk powder – 40 (15.2%), boiled egg – 36 (13.7%), baked egg (cupcake) – 24 (9.1%) and baked milk (cupcake) – 12 (4.6%). A graphical summary of the analysed OFCs is shown in Figure 7.

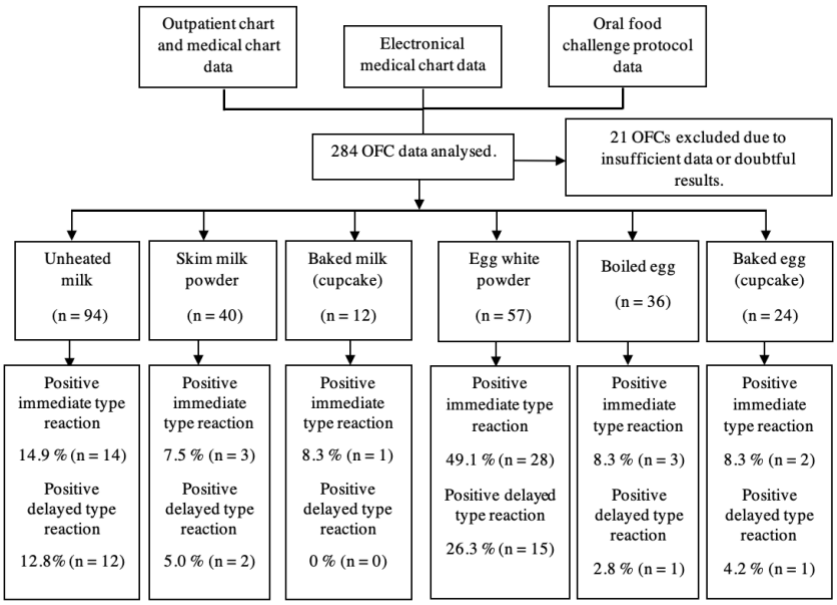


Figure 7. Graphical summary of the analysed OFCs

Since some children had undergone several OFCs at different ages, demographic and clinical information of the subjects is presented based on data recorded during the OFC performance. Subjects were 6 to 144 months of

age (0.5 – 12 years), ($\tilde{x}$ = 30 months (2.5 years)) during the time of the OFC. Table 13 illustrates the distribution of the median, minimum, and maximum ages of the subjects based on the type of OFC.

More OFCs were performed in boys – 170 (64.6%). The most frequently recorded concomitant disease was atopic dermatitis – 217 (82.5%). Forty OFCs (15.2%) were performed in children with a history of anaphylaxis. Table 14 displays the demographic and clinical characteristics of the subjects recorded at the time of the OFC.

Table 13. The distribution of subject median, minimum and maximum age values by the type of OFC

OFC type	Age ($\tilde{x}$) (months)	Min. (months)	Max. (months)
Unheated milk	22.5	6	129
Skim milk powder	33.5	15	112
Baked milk	32	12	100
Unheated egg (egg white powder)	28	12	144
Hard-boiled egg	34.5	12	122
Baked egg	42	15	102

Explanations: $\tilde{x}$, median; min., minimum value; max., maximum value.

Table 14. The demographic and clinical characteristics of the subjects

Characteristic	n (%)
Number of OFCs	263 (100.0)
Male gender	170 (64.6)
Co-existing conditions	
Atopic dermatitis	217 (82.5)
Asthma	68 (25.9)
Allergic rhinitis	79 (30.0)
History of allergy symptoms	
Urticaria or angioedema	53 (20.2)
Anaphylaxis	40 (15.2)
Gastrointestinal symptoms	51 (19.4)
Other food allergy	163 (62.0)
Positive family allergy history	112 (42.6)

Positive immediate, delayed-type and anaphylactic reactions were observed statistically significantly more frequently during OFCs with egg white powder than in other types of OFCs – 28 (49.1%), $x^2(5, N = 263) = 42.7$, $p < 0.001$,

φc = 0.403, 15 (26.3%), x^2(5, N = 263) = 19.2, φc = 0.270, p = 0.002 and 11 (19.3%), x^2(5, N = 263) = 26,42, p < 0,001; φc = 0.317, respectively. The frequency of positive reactions detected during the OFCs is shown in Figure 8.

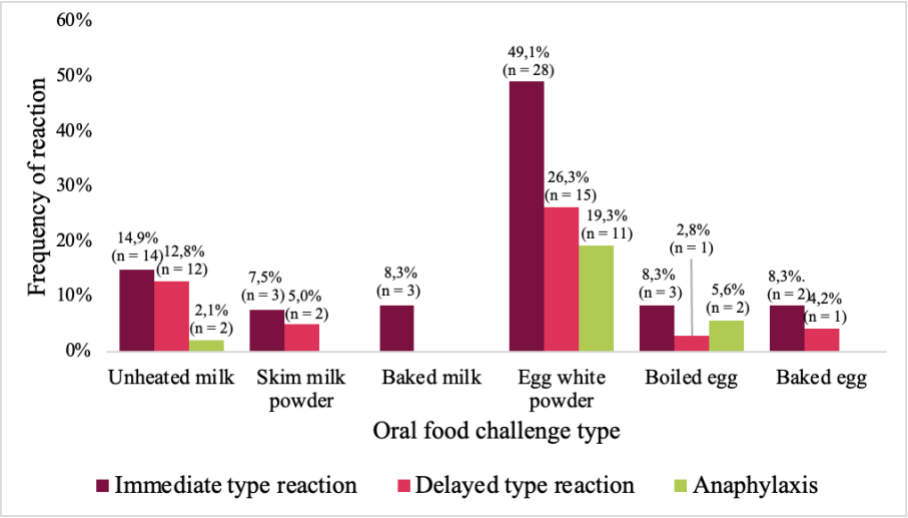


Figure 8. The frequency of positive and anaphylactic reactions during OFCs

A positive immediate type reaction was more common in subjects with other food allergies x^2(1, N = 263) = 4.9, p = 0.026, φc = 0.141; OR = 2.31, 95% CI [1.09, 4.90] and less common if gastrointestinal symptoms were present in the anamnesis x^2(1, N = 263) = 3.7, p = 0.054, φc = –0.119; OR = 0.39, 95% CI [0.15, 1.04]. Other comorbidities (atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis), acute urticaria, anaphylactic reaction in the anamnesis or a positive familial allergy history were not associated with a higher or lesser frequency of positive immediate-type reactions.

By applying Fisher's exact test, it was demonstrated that anaphylactic reactions during the OFCs occurred with statistically significant higher frequency in individuals with a history of acute urticaria p < 0.001; OR = 6.34, 95% CI [2.15, 18.75]. Concomitant diseases of the subjects (atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, other food allergies), a history of anaphylactic reaction, and a positive familial allergy history were not associated with a higher incidence of anaphylactic reactions during OFC. Delayed-type reactions that occurred during the OFC did not show statistically significant associations with any comorbidities or other clinical history data.

2.2.2. The impact of milk heat treatment on the outcome of an oral food challenge

To analyse the influence of heat treatment on the result of milk OFC, an analysis of 56 OFCs was performed. Twenty-eight subjects underwent consecutive OFCs with pasteurised milk and skim milk powder. Seventeen (60.7%) of the subjects were male. The age of the children was from 16 to 105 months (from 1.3 to 8.8 years), ($\tilde{x}$ = 38.5 months (3.2 years)).

All challenges with skim milk powder were negative. Meanwhile, four (14.3%) OFCs with pasteurized cow's milk were positive, including one anaphylactic reaction (3.6%).

There were no statistically significant differences between the levels of sIgE to milk, casein and β-lactoglobulin among the subjects, but the mean pasteurised milk SPT diameter was higher among children who experienced a positive OFC reaction with pasteurized milk, U = 7, p = 0.005; n1 = 24, n2 = 4. The median diameter of milk SPT wheal was 7 mm (6 to 9 mm) in the positive OFC group and 1.5 mm (from 0 to 11.5 mm) in the negative group (Figure 9).

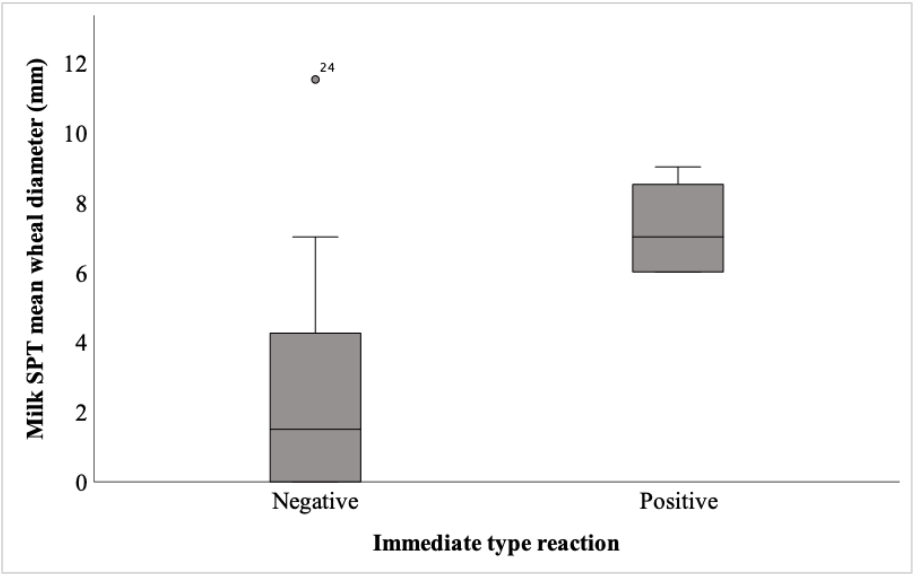


Figure 9. The differences in the mean pasteurised milk SPT wheal diameters between subjects with different outcomes of OFC with pasteurised milk

2.3. The diagnostic value of commonly-used allergy tests in children with suspected or confirmed milk allergy

To analyse the value of SPT with pasteurised milk, sIgE to milk and its molecular components in the diagnosis of an immediate-type allergy to unheated milk, an analysis of 98 OFCs with milk along with sensitisation tests performed to the patients was carried out. Ninety-four OFCs were performed with unheated milk (pasteurized milk or cow's milk formula), additionally, three positive OFCs with skim milk powder and one with baked milk were included in the analysis, as they confirm an allergy to less heat-treated milk.

A total of 86 subjects were included, most of whom were male 59 (68.6%). Subject age ranged from 6 to 129 months (0.5 to 10.8 years), ($\tilde{x}$ = 23 months) (1.9 years)). Fifty-two (53.1%) OFCs were performed in children up to 24 months of age and 46 (46.9%) in older children. There were 18 (18.4%) positive immediate-type reactions observed in children between 7 and 100 months of age (0.6 to 8.3 years). The most frequently observed symptoms during positive challenges were skin symptoms in 14 (77.8%) cases. Anaphylactic reactions developed during two OFCs (11.1%). Demographic data, sensitisation values, and reaction patterns of subjects who developed positive reactions during OFCs are presented in Table 15. The data were partially published in the second article of the dissertation author, see the list of publications.

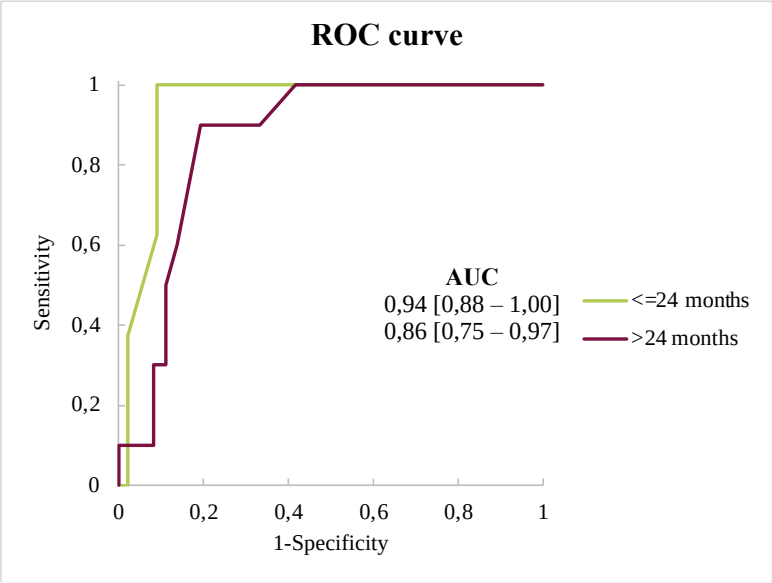
Table 15. The characteristics of the subjects who had experienced positive immediate-type reactions during OFCs with milk

Nr.	Age (mon.)	sIgE to milk	sIgE to casein (kUA/L)	sIgE to βLG	Milk SPT (mm)	Protein dose (g)	Symptoms
1.[1]	7	2.48	-	-	5.5	2.9	MP rash, diarrhoea
2.[1]	12	1.14	0.74	0.64	7	0.2	MP rash
3.[1]	12	0.86	1.00	0.10	9.5	2.9	MP rash
4.[2]	19	1.37	0.09	0.24	9	4.4	Cough, wheezing
5.	20	-	1.96	5.97	5.5	2.8	Diffuse erythema, conjunctivitis

Nr.	Age (mon.)	sIgE to milk	sIgE to casein (kUA/L)	sIgE to βLG	Milk SPT (mm)	Protein dose (g)	Symptoms
6.	21	0.15	0.02	0.03	6.5	6.8	MP rash
7.	22	5.22	0.27	0.05	6.5	3.5	Urticaria, cough
8.[2]	24	0.51	0.26	0.08	6	2.6	Skin erythema, diarrhoea, listlessness
9.	25	5.21	0.80	0.71	8	0.2	Anaphylaxis
10.	28	0.44	-	-	7	1.8	Urticaria
11.	29	0.56	0.46	0.30	6	0.4	Anaphylaxis
12.	31	0.86	0.30	0.04	8	0.7	Urticaria
13.[2]	31	0.53	0.51	0.23	4	2.6	Urticaria
14.	33	5.31	0.18	1.17	9	6.8	Urticaria
15.	42	2.89	-	-	9.5	0.2	MP rash
16.	48	2.89	0.29	0.84	6	2.5	Diffuse erythema
17.	64	0.92	0.11	0.30	6	6.8	Diffuse erythema, conjunctivitis
18.[3]	100	5.62	13.20	-	22.5	4.4	Cough, wheezing

Explanations: [1] cow's milk formula; [2] skim milk powder; [3] baked milk (cupcake); βLG, β-lactoglobulin; MP, maculopapular; milk SPT, the mean wheal diameter of milk SPT.

The average milk SPT wheal diameter ranged from 0 to 22.5 mm ($\tilde{x}$ = 3 mm). SPT with milk was an excellent classifier of the OFC result with an AUC value of 0.94, 95% CI [0.88 – 1.00] in children up to 24 months and 0.86, 95% CI [0.75 – 0.97] in older children (Figure 10).



Explanations: AUC, area under the curve; the value within square brackets indicates the 95% confidence interval.

Figure 10. ROC curve analysis of milk SPT in children ≤ 24 and > 24 months of age

The sensitivity of a positive SPT with milk (mean wheal diameter ≥ 3 mm) was 100% in both groups of children. In subjects up to 24 months of age a 7 mm mean milk SPT wheal diameter was 97.7% specific. The mean wheal diameter rendering a 95% predicted probability of a positive OFC result was 11 mm and was as specific as the 7 mm value (Table 16).

In subjects older than 24 months of age, an 11 mm milk SPT mean wheal diameter was 94.4% specific. The mean wheal diameter rendering 95% positive OFC predicted probability was 17 mm and was 100% specific (Table 16).

Table 16. Diagnostic parameters of standard threshold values reflecting a positive milk SPT result, and optimal threshold values indicating high test specificity and predicted probability of a positive unheated milk OFC result

Age of subjects	≤24 Months		>24 Months	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI
AUC	0.94	0.88 – 1.00	0.86	0.75 – 0.97
p	<0.001		0.001	

Age of subjects	≤24 Months		>24 Months	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI
Positive test value	3 mm		3 mm	
Sensitivity (%)	100	63.1 – 100	100	69.2 -100
Specificity (%)	68.2	52.4 – 81.4	50	32.9 – 67.1
LR+	3.1	2.0 – 4.8	2	1.4 – 2.8
LR-	0	-	0	-
High specificity threshold	7 mm		11 mm	
Sensitivity (%)	37.5	8.5 – 75.5	10	0.3 – 44.5
Specificity (%)	97.7	88 – 99.9	94.4	81.3 – 99.3
LR+	16.5	2 – 139.4	1.8	0.2 – 17.9
LR-	0.6	0.4 – 1.1	1	0.8 – 1.2
95% predicted probability value	11 mm		17 mm	
Sensitivity (%)	0	0 – 36.9	10	0.3 – 44.5
Specificity (%)	97.7	88 – 99.9	100	90.3 – 100
LR+	0	-	0	-
LR-	1.0	1 – 1.1	0.9	0.7 – 1.1

Explanations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; *p*, reliability.

The predicted probability curves showing the probability of a positive unheated milk OFC result, depending on the mean milk SPT wheal diameter, are shown in Figure 11.

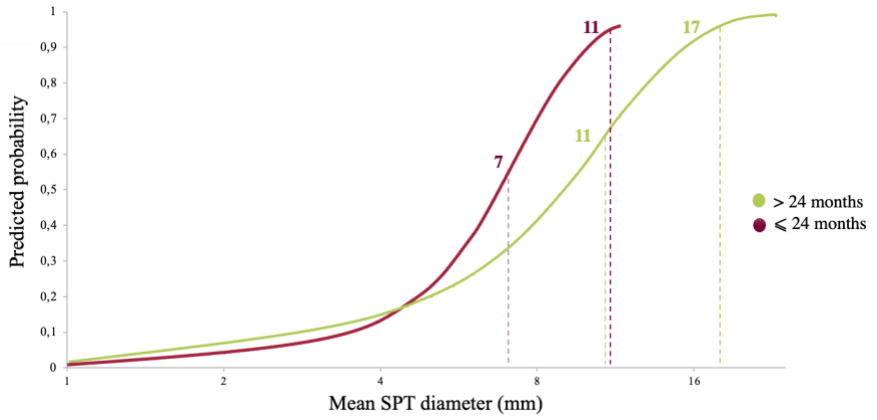


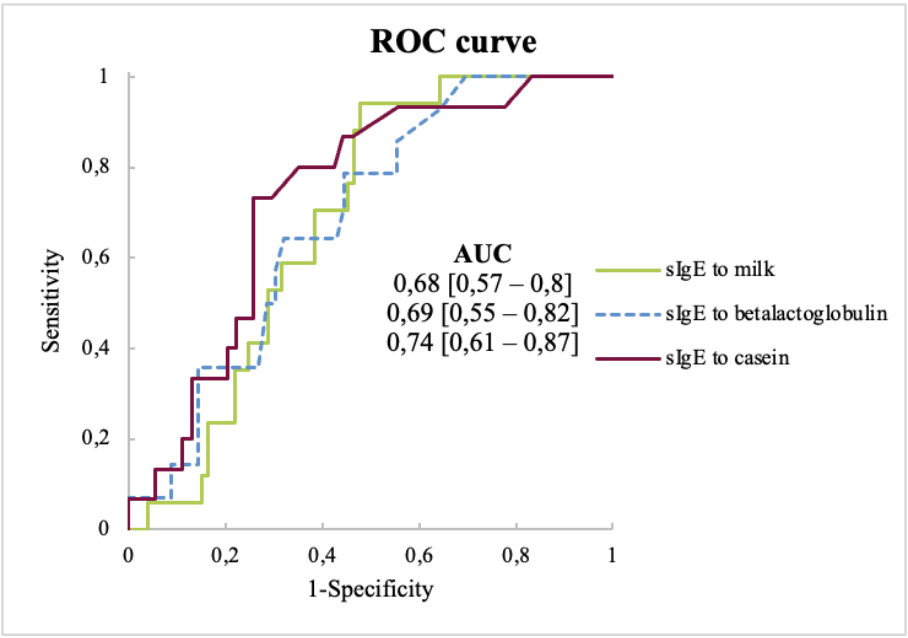
Figure 11. Predicted probability curves showing the probability of a positive unheated milk OFC result depending on the mean milk SPT wheal diameter in children ≤ 24 and >24 months of age

Specific IgE levels to milk, *β*-lactoglobulin, and casein ranged from 0 to 12.3 ($\tilde{x}$ = 0.60), 0 to 5.97 ($\tilde{x}$ = 0.09), and 0 to 13.2 ($\tilde{x}$ = 0.12) kUA/L, respectively. When analysing sIgE to milk and its components, statistically significant data could not be obtained for individual age groups of children; therefore, the analysis was conducted collectively for all studied children.

Specific IgE to milk, *β*-lactoglobulin, and casein AUC values were respectively 0.68, 95% CI [0.57 – 0.8], 0.69, 95% CI [0.55 – 0.82], and 0.74, 95% CI [0.61 – 0.87] (Figure 12).

The sensitivity of elevated sIgE level to milk, *β*-lactoglobulin, and casein (≥ 0.1 kUA/L) was 100, 71.4, and 86.7%, respectively. The calculated high specificity values were 5.61 kUA/L for sIgE to milk, 2.06 kUA/L for sIgE to *β*-lactoglobulin, and 4.24 kUA/L for sIgE to casein (Table 17).

Statistically significant values predicting a 95% probability of a positive OFC result could not be calculated.



Explanations: AUC, area under the curve; the value within square brackets indicates the 95% confidence interval.

Figure 12. ROC curve analysis of sIgE to milk and its molecular components

Table 17. Diagnostic parameters of standard threshold values reflecting an elevated level of sIgE to milk and its molecular components, and optimal threshold values indicating high test specificity

Test type	sIgE to milk		sIgE to βLG		sIgE to casein	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI	Value	95% CI
AUC	0.68	0.57 – 0.8	0.69	0.55 – 0.82	0.74	0.61 – 0.87
p	0.019		0.032		0.005	
Positive test value	0.1 kUA/L		0.1 kUA/L		0.1 kUA/L	
Sensitivity (%)	100	80.5 – 100	71.4	41.9 – 91.6	86.7	59.5 – 98.3
Specificity (%)	30.1	19.9 – 42	55.4	41.5 – 68.7	53.7	39.6 – 67.4
LR+	1.4	1.2 – 1.7	1.6	1 – 2.5	1.9	1.3 – 2.7
LR-	0	-	0.5	0.2 – 1.2	0.3	0.1 – 0.9

Test type	sIgE to milk		sIgE to βLG		sIgE to casein	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI	Value	95% CI
High specificity value	5.61 kUA/L		2.06 kUA/L		4.24 kUA/L	
Sensitivity (%)	5.9	0.2 – 28.7	7.1	0.2 – 33.9	6.7	0.2 – 32
Specificity (%)	95.9	88.5 – 99.1	96.4	88.7 – 99.6	96.3	87.3 – 99.6
LR+	1.43	0.2 – 12.9	2	0.2 – 20.5	1.8	0.2 – 18.5
LR-	1	0.9 – 1.1	1	0.8 – 1.1	1	0.8 – 1.1

Explanations: AUC, area under the curve; βLG, β-lactoglobulin; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; CI, confidence interval.

2.3.1. The diagnostic value of commonly-used allergy tests in children with suspected or confirmed egg allergy

To examine the value of SPT with raw egg white and PBP with boiled egg white, sIgE to egg white and its molecular components in the diagnosis of immediate-type unheated egg allergy, an analysis of 62 egg OFCs was carried out. Fifty-seven OFCs were performed with unheated egg (egg white powder), the analysis also included three positive OFCs with a hard-boiled egg and two positive OFCs with baked egg, as they confirm allergy to a less heat-treated egg.

A total of 53 subjects underwent OFCs, the majority of whom were male 31 (58.5%). The age of the subjects at the time of OFC was from 12 to 144 months (1 to 12 years), ($\tilde{x}$ = 29 months (2.4 years)). Twenty-four (38.7%) OFCs were performed in children up to 24 months of age and 38 (61.3%) in older children. A total of 33 (53.2%) positive immediate-type reactions were detected in children aged 12 to 144 months (1 to 12 years) of age. The most common symptoms observed in children with positive challenges were skin symptoms and anaphylactic reactions in 15 (45.5%) and 13 (39.4%) positive challenges, respectively. Demographic data, sensitisation values, and reaction patterns of subjects who developed positive reactions during OFCs are presented in Table 18.

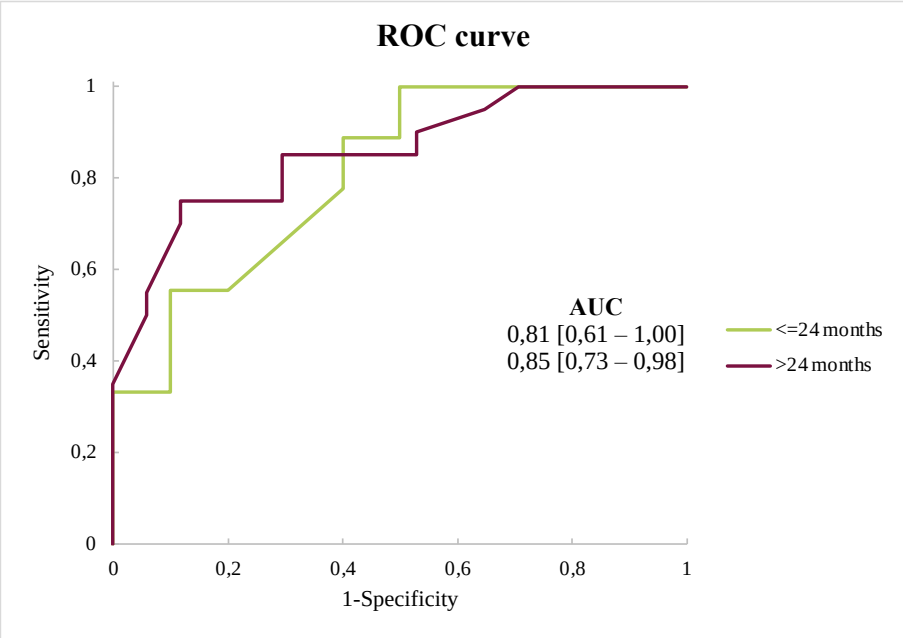
Table 18. Features of the subjects who had positive unheated egg OFC results

No.	Age (mon.)	Protein dose (g)	sIgE to egg white	sIgE OVO (kUA/L)	sIgE OVA	Raw egg white SPT (mm)	Boiled egg white PBP	Symptoms
1.	12	0.5	2.82	0	-	6	0	Urticaria
2.	13	3.3	6.28	1.81	-	9	2.5	Anaphylaxis
3.	13	0.9	0.24	0	-	3	0	Urticaria
4.	15	5.6	20	37.3	-	12.25	-	Anaphylaxis
5.	16	3.3	0.3	0.38	-	6.5	2	Urticaria ir angioedema
6.	17	1.9	-	0.93	-	13.5	4.5	Vomiting, diarrhoea
7.	19	1.7	1.38	1.58	0.99	-	8.5	Anaphylaxis
8.	20	1.4	-	0.03	-	11.5	5.5	MP rash, rhinoconjunctivitis, listlessness
9.	23	0.5	2.33	2.07	-	9.5	11	Anaphylaxis
10.	23	3.3	1.89	0.46	-	4.5	-	Abdominal pain, vomiting, diarrhoea
11.	24	8.5	0.25	0.7	0.09	12.5	4	Urticaria
12.	28	0.5	1.37	0.01	1.46	-	-	Anaphylaxis
13.	28	1.7	0.1	-	-	5	8	MP rash
14.	28	2.4	0.19	0.18	-	6.5	2.5	Eritema, worsening of eczema
15.	29	8.5	3.55	0.05	3.68	10.5	2	Anaphylaxis
16.	29	0.5	1.1	0	1.27	13.5	0	Anaphylaxis

No.	Age (mon.)	Protein dose (g)	sIgE to egg white	sIgE OVO (kUA/L)	sIgE OVA	Raw egg white SPT (mm)	Boiled egg white PBP	Symptoms
17.	30	0.5	3.68	0.01	4.76	8	0	Abdominal pain, vomiting
18.	30	1.4	0.8	0.23	-	4	3	Urticaria
19.	34	4.2	1.33	0.39	0.85	9	4	MP rash
20.	35	0.9	0.16	0.01	-	4.5	0	Anaphylaxis
21.	41	3.3	-	1.86	18.4	12	6.5	Anaphylaxis
22.	42	3.3	100	15.8	-	9	0	Urticaria
23.	42	0.5	-	1.39	-	6.5	2.5	Urticaria
24.	43	0.5	1.12	0.95	-	8	4.5	Anaphylaxis
25.	47	0.5	14.3	1.77	2.55	13	9.5	Urticaria
26.	48	0.5	5.18	0.55	4.31	7.5	-	Nausea, MP rash
27. [1]	50	1.2	27.1	4.38	3.56	15	11	Abdominal pain, nausea
28. [1]	50	1.2	2.16	1.96	0.64	9	10	MP rash
29. [1]	52	6.5	-	2.87	0.67	-	-	Eritema, itchiness, rhinitis
30. [2]	52	4.5	1.44	1.61	0.57	13.5	6	Anaphylaxis
31. [2]	54	4.5	0.18	0.19	0.1	8	3	Anaphylaxis
32.	55	1.9	0.53	0.39	-	8.5	4	Anaphylaxis
33.	144	0.5	1.21	0.64	0.98	-	11	Urticaria

Explanations: [1] hard-boiled egg; [2] baked egg (cupcake); OVO, ovomucoid; OVA, ovalbumin; MP, maculopapular; Raw egg white SPT, SPT with raw egg white mean wheal diameter; Boiled egg white PBP, PBP with boiled egg white test mean wheal diameter.

The mean raw egg white SPT wheal diameter ranged from 0 to 15 mm ($\tilde{x}$ = 6.5 mm) and PBP with boiled egg white – 0 to 11 mm ($\tilde{x}$ = 0.8 mm). SPT with raw egg white was a very good classifier of the OFC outcome with an AUC value of 0.81, 95% CI [0.61 – 1.00] in children up to 24 months of age and 0.85, 95% CI [0.73 – 0.98] in older children (Figure 13).



Explanations: AUC, area under the curve; the value within square brackets indicates the 95% confidence interval.

Figure 13. ROC curve analysis of SPT with raw egg white in children ≤ 24 and > 24 months of age

The sensitivity of a positive raw egg white SPT (mean wheal diameter ≥ 3 mm) was 100% in both groups of children. In subjects up to 24 months of age 12 mm mean SPT wheal diameter was 100% specific. The mean wheal diameter of SPT with raw egg white, reflecting a 90% predicted probability of a positive OFC result, was 13 mm, it was as specific as the 12 mm value (Table 19).

In subjects over 24 months of age, a 10 mm raw egg white SPT mean wheal diameter was 100% specific. SPT mean wheal diameter representing 95% predicted probability of a positive OFC result was 12 mm and was 100% specific (Table 19).

Table 19. Diagnostic parameters of standard threshold values reflecting a positive SPT with raw egg white, and optimal threshold values indicating high test specificity and the predicted probability of a positive unheated egg OFC result

Participant age	≤24 months		>24 months	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI
AUC	0.81	0.61 – 1.00	0.85	0.73 – 0.98
p	0.022		<0.001	
Positive test value	3 mm		3 mm	
Sensitivity (%)	100	66.4 – 100	100	83.2 -100
Specificity (%)	50	18.7 – 81.2	29.4	10.3 – 56
LR+	2	1.1 – 3.72	1.42	1 – 1.9
LR-	0	-	0	-
High specificity value	12 mm		10 mm	
Sensitivity (%)	33.3	2.81 – 60	35	15.4 – 59.2
Specificity (%)	100	69.2 – 100	100	80.5 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0.8	0.6 – 1.1	0.7	0.5 – 0.9
90*/95% predicted probability value	13 mm*		12 mm	
Sensitivity (%)	11.1	0.3 – 48.3	30	11.9 – 54.3
Specificity (%)	100	69.2 – 100	100	80.5 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0.9	0.7 – 1.1	0.7	0.5 – 0.9

Explanations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; *p*, reliability.

The predicted probability curves showing the probability of a positive OFC with unheated egg result, depending on the mean SPT with raw egg white wheal diameter, are shown in Figure 14.

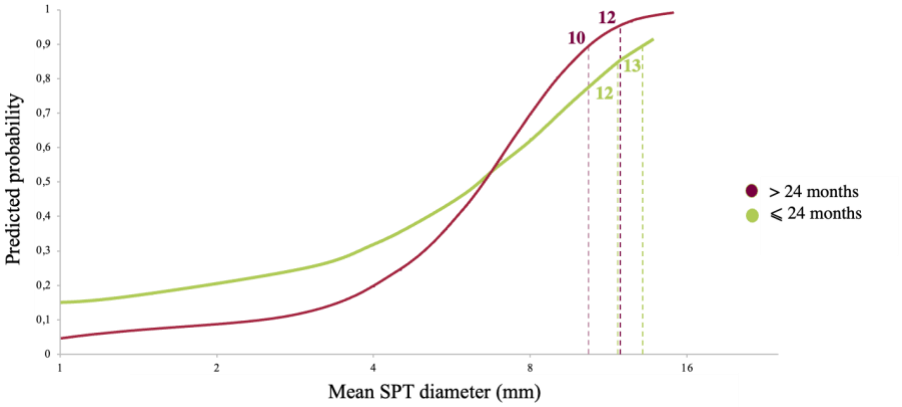
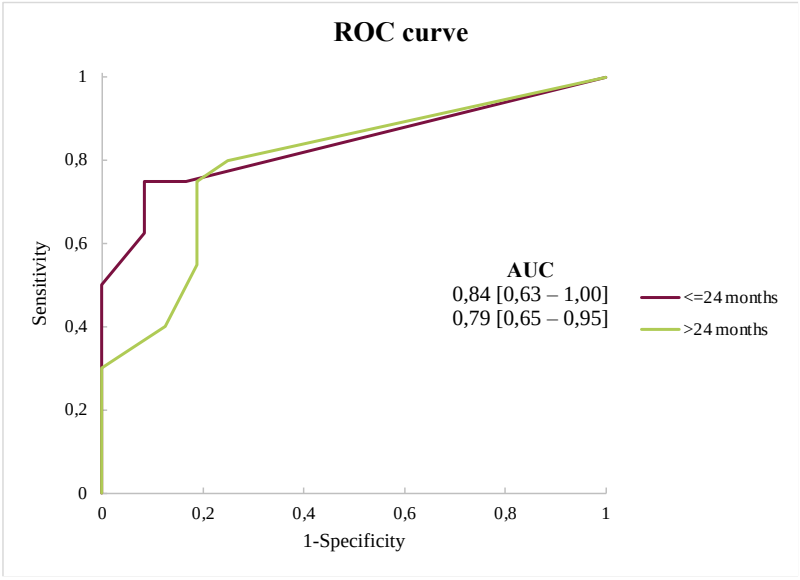


Figure 14. Predicted probability curves showing the probability of a positive unheated egg OFC result depending on the SPT with raw egg white mean wheal diameter in children ≤ 24 and >24 months of age

The AUC values of the PBP test with boiled egg white were 0.84, 95% CI [0.63 – 1.00] in children up to 24 months of age and 0.79, 95% CI [0.65 – 0.95] in children over 24 months (Figure 15).



Explanations: AUC, area under the curve; the value within square brackets indicates the 95% confidence interval.

Figure 15. ROC curve analysis of PBP with boiled egg white in children ≤24 and >24 months of age

In subjects up to 24 months of age, a positive PBP with boiled egg white (mean wheal diameter ≥ 3 mm) demonstrated 50% sensitivity and was 100% specific. A PBP with boiled egg white mean wheal diameter of 5 mm, represented a 95% predicted probability of a positive OFC result but was as specific as the 3 mm value (Table 20). In subjects over 24 months of age, a positive PBP with boiled egg white was 65% sensitive. The mean wheal diameters representing high test specificity and a 95% predicted probability of a positive OFC result were 7 mm and 8 mm, both demonstrating a 100% specificity (Table 20).

Table 20. Diagnostic parameters of standard threshold values reflecting a positive PBP with boiled egg white, and optimal threshold values indicating high test specificity and the predicted probability of a positive unheated egg OFC result

Participant age	≤24 months		>24 months	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI
AUC	0.84	0.63 – 1.00	0.79	0.65 – 0.95
p	0.012		0.002	
Positive test value	3 mm		3 mm	
Sensitivity (%)	50	15.7 – 84.3	65	40.8 -84.6
Specificity (%)	100	73.5 – 100	81.3	54.4 – 96
LR+	-	-	3.5	1.2 – 10.1
LR-	0.5	0.3 – 1	0.4	0.2 – 0.8
High specificity value	3 mm		7 mm	
Sensitivity (%)	50	15.7 – 84.3	25	8.7 – 49.1
Specificity (%)	100	73.5 – 100	100	79.4 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0.5	0.3 – 1	0.8	0.6 – 1
95% predicted probability value	5 mm		8 mm	
Sensitivity (%)	37.5	8.5 – 75.5	25	8.7 – 49.1
Specificity (%)	100	73.5 – 100	100	79.4 – 100
LR+	-	-	-	-
LR-	0.6	0.4 – 1.1	0.8	0.6 – 1

Explanations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; *p*, reliability.

Predicted probability curves showing the probability of a positive unheated egg OFC result depending on the PBP with boiled egg white mean wheal diameter in children ≤ 24 and > 24 months of age are presented in Figure 16.

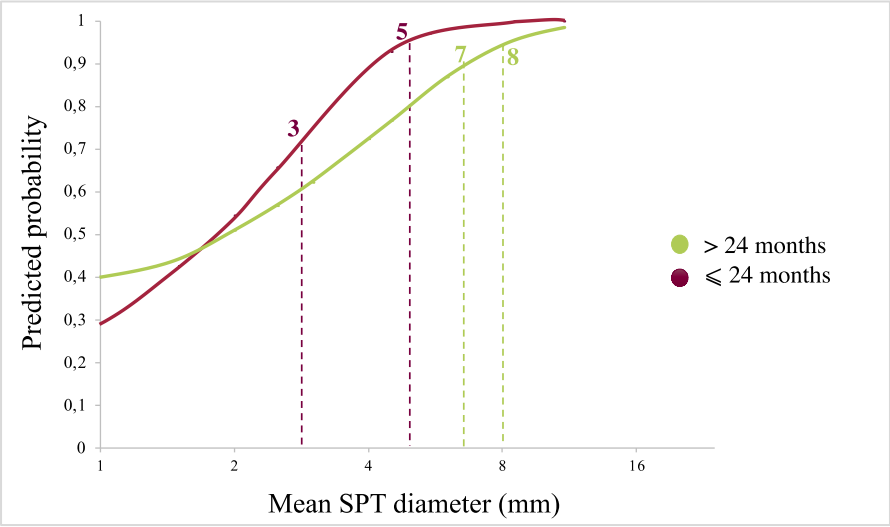
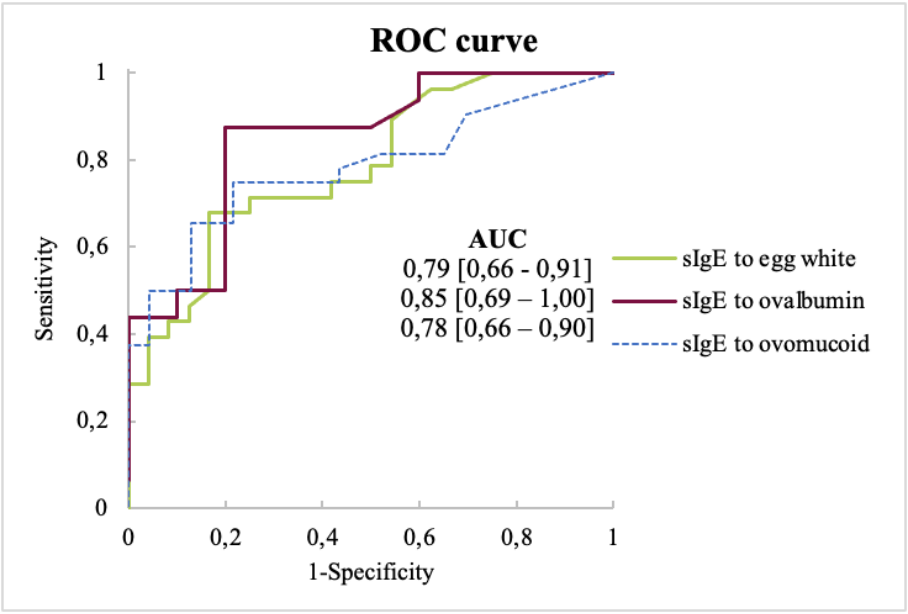


Figure 16. Predictive probability curves showing the probability of a positive unheated egg OFC result depending on PBP with boiled egg white mean wheal diameter in children aged ≤ 24 and >24 months

The level of sIgE for the egg, ovalbumin and ovomucoid ranged from 0.01 to 100 ($\tilde{x}$ = 0.79), 0 to 18.4 ($\tilde{x}$ = 0.76) and 0 to 37.3 ($\tilde{x}$ = 0.19) kUA/L, respectively. When analysing sIgE to egg white and its components, statistically significant data could not be obtained for individual age groups of children; therefore, the analysis was conducted collectively for all studied children. The AUC values for sIgE to egg white, ovalbumin and ovomucoid were 0.79, 95% CI [0.66 – 0.91], 0.85, 95% CI [0.69 – 1.00] and 0.78, 95% CI [0.66 – 0.90], respectively (Figure 17).



Explanations: AUC, area under the curve; the value within square brackets indicates the 95% confidence interval.

Figure 17. ROC curve analysis of sIgE to egg white and its molecular components

An elevated sIgE level to egg white, ovalbumin, and ovomucoid (≥ 0.1 kUA/L) was 100%, 93.8%, and 75.0% sensitive, respectively. The high specificity values for diagnosing unheated egg allergy were: 2.1 kUA/L for sIgE to egg white, 1.38 kUA/L for ovalbumin and 0.62 kUA/L for ovomucoid, which demonstrated a specificity from 95.7 to 100%. Estimated 95% predicted probability values were 4.34, 1.74 and 1.56 kUA/L, respectively, which demonstrated 100% specificity (Table 21).

Table 21. Diagnostic parameters of standard threshold values reflecting an elevated level of sIgE to egg white and its molecular components, and optimal threshold values indicating high test specificity and predicted probability of a positive unheated egg OFC result

Test type	sIgE to egg white		sIgE to OVA		sIgE to OVM	
Statistic parameters	Value	95% CI	Value	95% CI	Value	95% CI
AUC	0.79	0.66 - 0.91	0.85	0.69 – 1.00	0.78	0.66 – 0.90
p	<0.001		0.003		<0.001	
Positive test value	0.1 kUA/L		0.1 kUA/L		0.1 kUA/L	
Sensitivity (%)	100	87.7 – 100	93.8	69.8 – 99.8	75	56.6 – 88.5
Specificity (%)	25.0	9.8 – 46.7	40	12.2 – 73.8	69.6	47.1 – 86.8
LR+	1.3	1.1 – 1.7	1.6	0.9 – 2.6	2.5	1.3 – 0.7
LR-	0	-	0.2	0.02 – 1.21	0.4	0.2 – 0.7
High specificity value	2.1 kUA/L		1.38 kUA/L		0.62 kUA/L	
Sensitivity (%)	39.3	21.5 – 59.4	43.8	19.8 – 70.1	50	31.9 – 68.1
Specificity (%)	95.8	78.9 – 99.9	100	69.2 – 100	95.7	78.1 – 99.9
LR+	9.4	1.3 – 67.8	-	-	11.5	1.6 – 80.7
LR-	0.6	0.5 – 0.9	0.6	0.4 – 0.9	0.5	0.4 – 0.8
95% predicted probability value	4.34 kUA/L		1.74 kUA/L		1.56 kUA/L	
Sensitivity (%)	21.4	8.3 - 41	37.5	15.2 – 64.6	34.4	18.6 – 53.2
Specificity%	100	85.8 – 100	100	69.2 – 100	100	85.2 – 100
LR+	-	-	-	-	-	-
LR-	0.8	0.7 – 1	0.6	0.4 – 0.9	0.7	44.1 – 71.4

Explanations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; OVO, ovomucoid; OVA, ovalbumin; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; *p*, reliability.

The predictive probability curves showing the probability of a positive unheated egg OFC result in relation to the level of sIgE for the egg white, ovalbumin and ovomucoid level are shown in Figure 18.

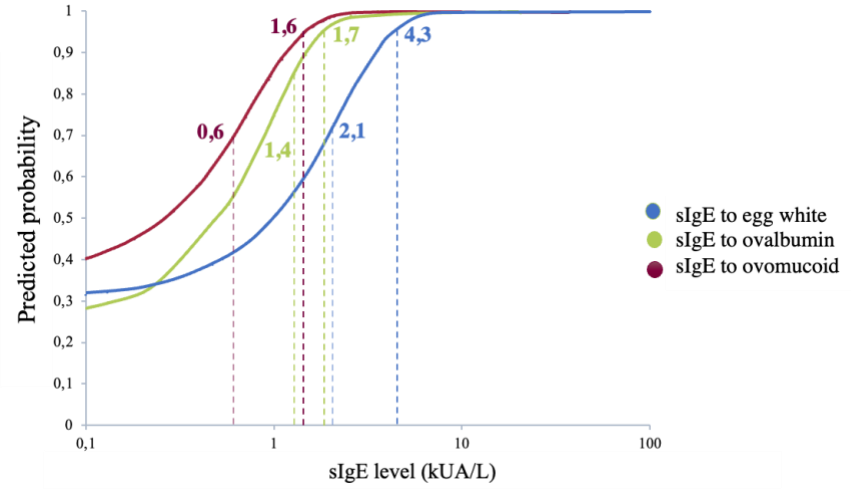


Figure 18. Predicted probability curves showing the probability of a positive unheated egg OFC result depending on the level of sIgE for the egg white, ovalbumin and ovomucoid

2.4. Stage III – Sensitisation profiles to the most significant food allergens in children

Data from 576 children who underwent comprehensive testing for allergens, their components, and total IgE using the ALEX² Allergy Explorer macroarray were analysed. Ninety-one children (15.8%) were 0-2 years old, 241 (41.8%) – 3-6, 159 (27.6%) 7-12 and 85 (14.8%) ≥ 13 years old. About half of the subjects were male – 332 (57.6%). Information on the subject clinical reactivity to food could not be obtained.

In total 271 (47.0%) children were sensitised to at least one milk, egg or nut allergen or molecular component. Among all children, sensitisation to hazelnut component Cor a 1 was most often observed in 144 (25.0%) children, other allergens that subjects were frequently sensitised to were egg white extract Gal d – 110 (19.1%), ovalbumin – 89 (15.5%), peanut Ara h 8 component – 88 (15.3%) and cashew extract Ana o – 82 (14.2%) children (Figure 19).

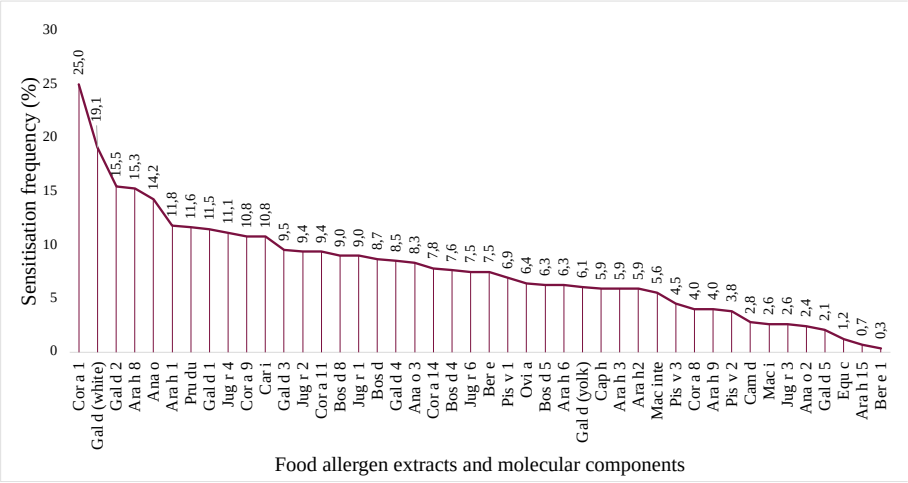


Figure 19. The frequency of sensitisation to food allergens and their molecular components

In children under three years of age (N = 91), sensitisation was most often observed to egg extract Gal d in 28 (30.8%), ovalbumin Gal d 2 in 22 (24.2%), hazelnut Cor a 9 component in 20 (22.0%), almond extract Pru du in 19 (20.9%) and walnut component Jug r 4 in 18 (19.8%) children (Figure 20).

In children aged 3 to 6 years (N = 241), sensitisation was most often observed to egg extract Gal d in 59 (24.5%), ovalbumin Gal d 2 in 48 (19.9%), cashew extract Ana o in 45 (18.7%), hazelnut Cor a 1 component in 43 (17.8%) and peanut Ara h 1 component in 40 (16.6%) children (Figure 21).

In children from 7 to 12 years of age (N = 159), sensitisation was most often observed to hazelnut Cor a 1 component in 59 (37.1%), peanut Ara h 8 component – 39 (24.5%), egg white extract Gal d in 20 (12.6%), ovalbumin Gal d 2 in 16 (10.1%) and ovomucoid Gal d 1 – 14 (8.8%) (Figure 22).

Adolescents between the ages of 13 and 18 (N = 85) were most often sensitised to hazelnut Cor a 1 component – 37 (43.5%), peanut Ara h 8 component – 21 (24.7%), walnut Jug r 2 component – 8 (9.4%), cashew extract Ana o – 8 (9.4%) and pistachio Pis v 1 component – 7 (8.2%) (Figure 23).

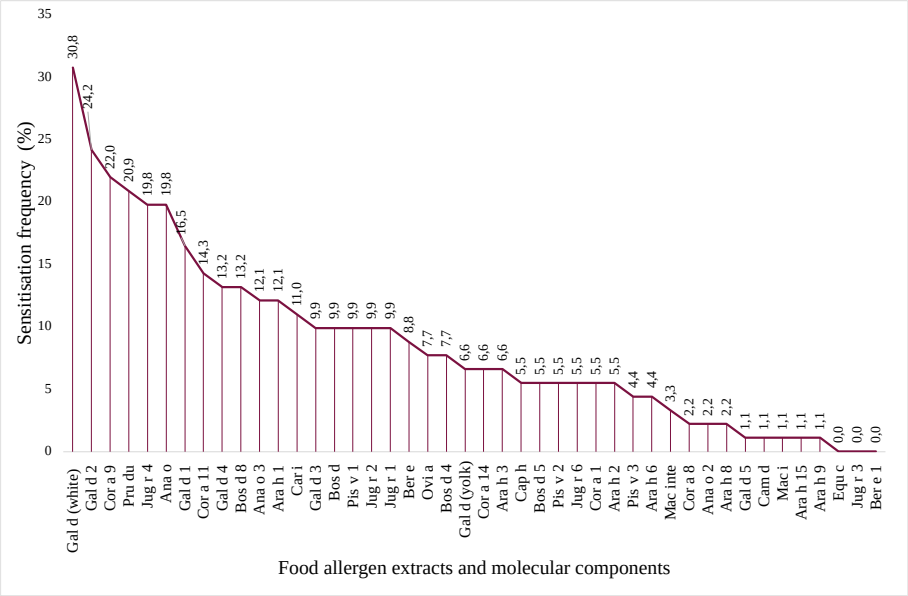


Figure 20. The frequency of sensitisation to food allergens and their molecular components in children under three years of age

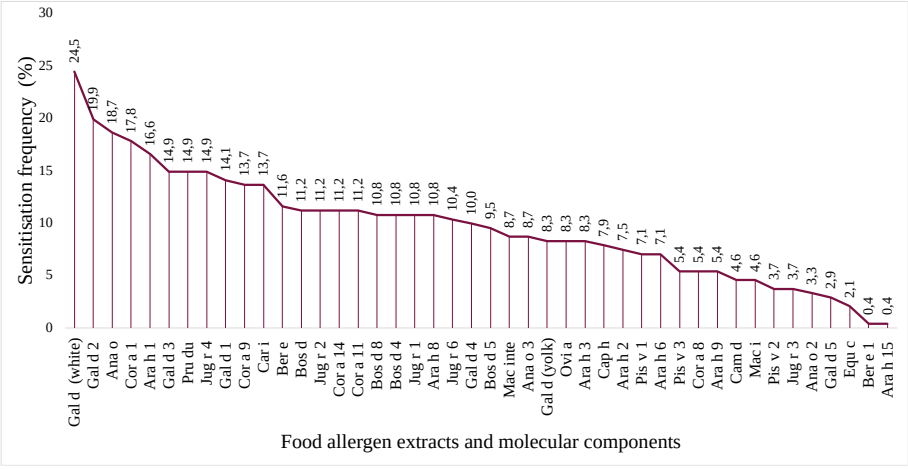


Figure 21. The frequency of sensitisation to food allergens and their molecular components in children from 3 to 6 years of age

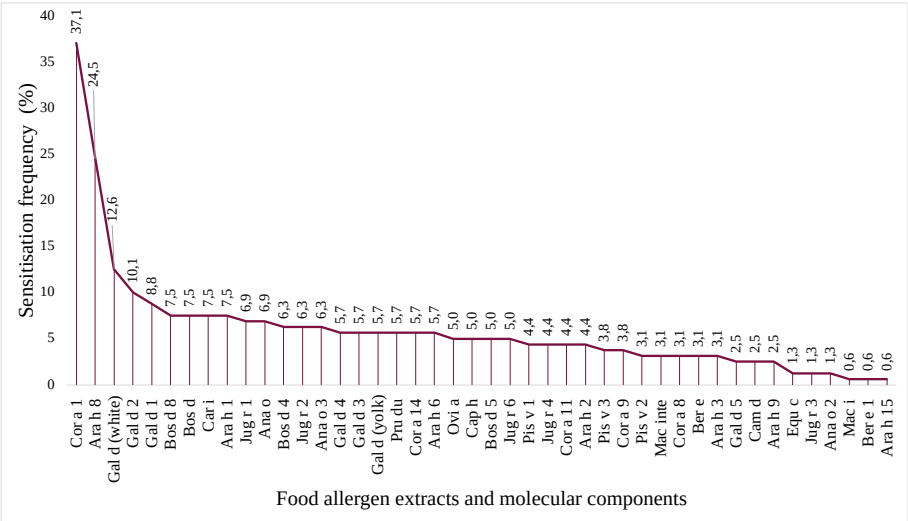


Figure 22. The frequency of sensitisation to food allergens and their molecular components in children from 7 to 12 years of age

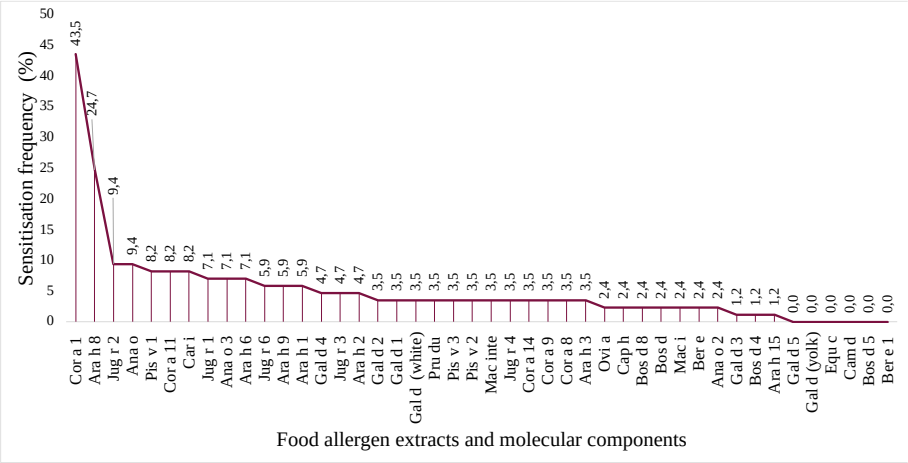


Figure 23. The frequency of sensitisation to food allergens and their molecular components in children from 13 to 18 years of age

Among children who were sensitised to milk (N = 70), the most frequent sensitisations were observed to the following milk allergens and their components: casein Bos d 8 in 52 (74.3%), milk extract Bos d in 50 (71.4%), α-lactalbumin Bos d 4 in 44 (62.9%), sheep milk extract Ovi a in 37 (52.9%) and β-lactoglobulin Bos d 5 in 36 (51.4%) subjects, the frequency of

sensitisation to other allergens and their molecular components in milk sensitised children is shown in Figure 24.

Among children who were sensitised to eggs (N = 123), the most frequent sensitisations were observed to: egg white extract Gal d – 110 (89.4%), ovalbumin Gal d 2 – 89 (72.4%), ovomucoid Gal d 1 – 66 (53.7%), ovotransferin Gal d 3 – 55 (44.7%) and lysozyme C Gal d 4 – 49 (39.8%), the frequency of sensitisation to other egg allergens and their molecular components is shown in Figure 25.

Among children sensitised to peanuts (N = 148), the most common sensitisations were found to components Ara h 8 – 88 (59.5%), Ara h 1 – 68 (45.9%), Ara h 6 – 36 (24.3%), Ara h 2 – 34 (23.0%) and Ara h 3 – 34 (23.0%), the incidence of sensitisation to other peanut molecular components is shown in Figure 26.

In tree nut sensitised children (N = 233), the most common sensitisation was observed to hazelnut Cor a 1 component – 144 (61.8%), cashew extract Ana o – 82 (35.2%), almond extract Pru du – 67 (28.8%), walnut component Jug r 4 – 64 (27.5%) and pecan nut extract Car i – 62 (26.6%), the frequency of sensitisation to other tree nut allergens and molecular components is shown in Figure 27.

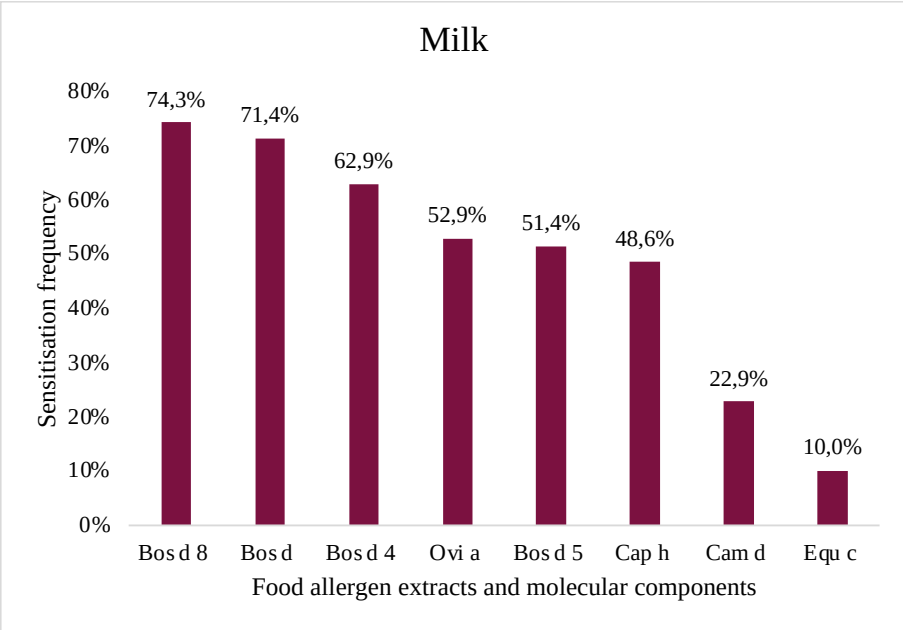


Figure 24. The incidence of sensitisation to milk extracts and molecular components among children who were sensitised to milk

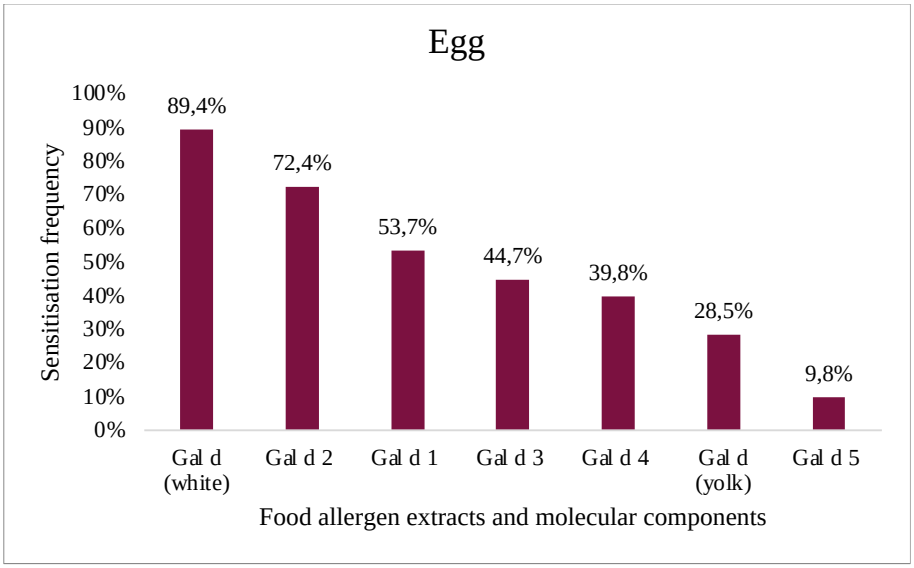


Figure 25. The incidence of sensitisation to egg extracts and molecular components among children who were sensitised to eggs

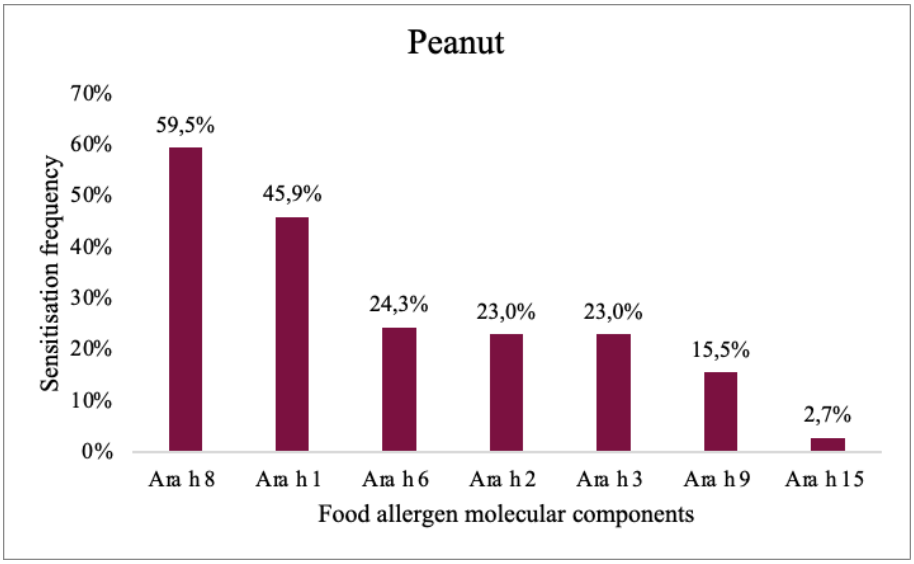


Figure 26. The incidence of sensitisation to different peanut molecular components among children who were sensitised to peanuts

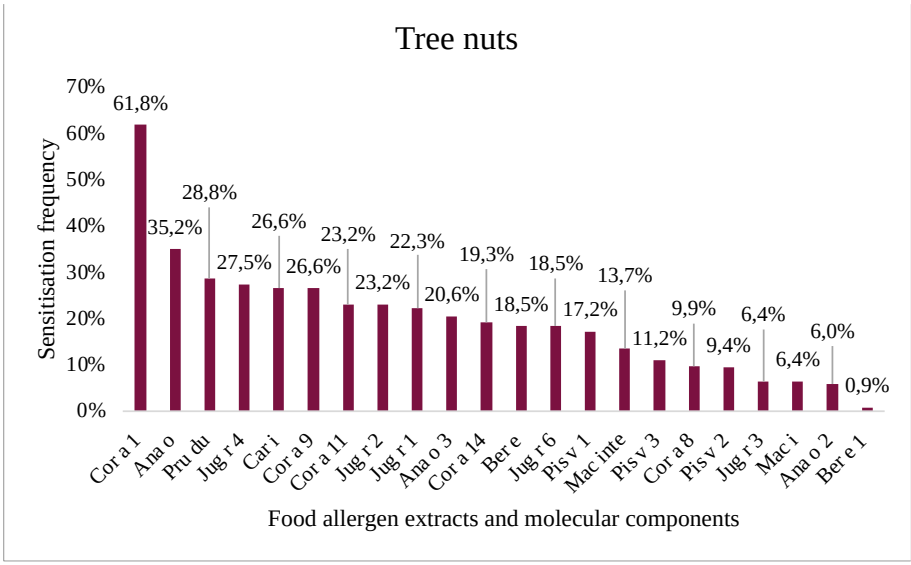


Figure 27. The incidence of sensitisation to tree nut extracts and molecular components among children who were sensitised to tree nuts

Sensitisation to milk was found to have a statistically significant association with sensitisation to nut PR-10 class allergens $x^2(1, N = 576) = 7.9$, $p = 0.005$, $\varphi = 0.117$; OR = 2.1, 95% CI [1.24, 3.54], 2S albumins $x^2(1, N = 576) = 34.0$ $p < 0.001$, $\varphi = 0.243$; OR = 4.53, 95% CI [2.64, 7.77], vicilins $x^2(1, N = 576) = 85.9$ $p < 0.001$, $\varphi = 0.386$; OR = 9.71, 95% CI [5.63, 16.75] and legumins $x^2(1, N = 576) = 125.1$, $p < 0.001$, $\varphi = 0.466$; OR = 15.68, 95% CI [8.82, 27.86] (Figure 28).

Sensitisation to egg also had a statistically significant relationship with sensitisation to nut PR-10 class allergens $x^2(1, N = 576) = 15.4$, $p < 0.001$, $\varphi = 0.164$; OR = 2.32, 95% CI [1.52, 3.55], 2S albumins $x^2(1, N = 576) = 78.4$, $p < 0.001$, $\varphi = 0.369$; OR = 7.1, 95%CI [4.43, 11.36], vicilins $x^2(1, N = 576) = 116.9$ $p < 0.001$, $\varphi = 0.450$; OR = 10.25, 95% CI [6.42, 16.35] and legumins $x^2(1, N = 576) = 148.8$, $p < 0.001$, $\varphi = 0.508$; OR = 18.06, 95% CI [10.36, 31.48] (Figure 29).

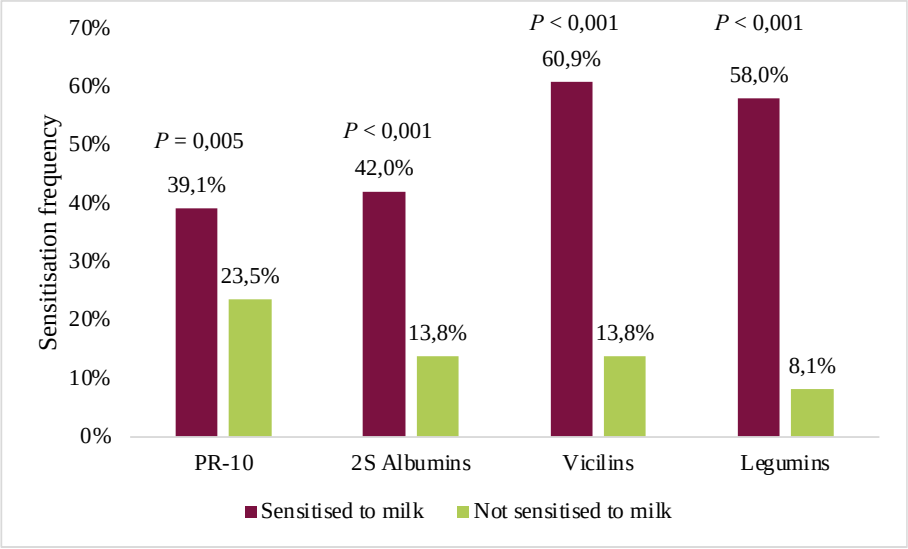


Figure 28. The relationship between sensitisation to milk and different nut protein families

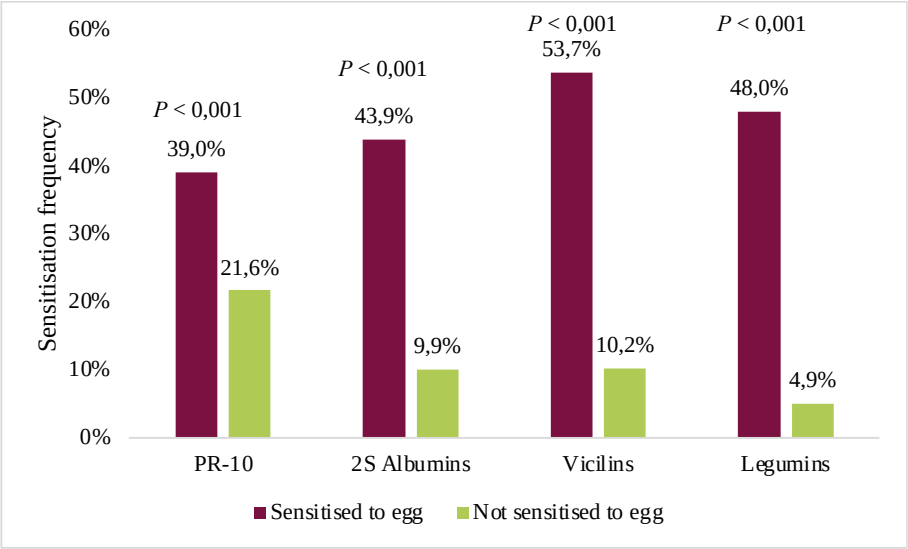


Figure 29. The relationship between sensitisation to egg and different nut protein families

A statistically significant relationship was found between the age of the subjects and the sensitisation to food allergen extracts and their molecular components. Children under the age of three were more likely to be sensitised

to hazelnut Cor a 9 and Cor a 11 components, walnut Jug r 4 component, almond extract Pru du, casein Bos d 8, egg white extract Gal d, ovomucoid Gal d 1 and ovalbumin Gal d 2. Children aged 3 to 6 years old were more likely to be sensitised to peanut Ara h 1 component, cashew extract Ana o, Brazil nut extract Ber e, macadamia nut extract Mac inte, α-lactalbumin Bos d 4, β-lactoglobulin Bos d 5, egg white extract Gal d, ovalbumin Gal d 2 and ovotransferin Gal d 3. Children between the ages of 7 and 18 were more likely to be sensitised to peanut Ara h 8 and hazelnut – Cor a 1 components (Table 22).

Sensitisation to the birch Bet v 1 component was found to have a statistically significant association with sensitisation to nut PR-10 class allergens: $x^2(1, N = 576) = 345.1$, $p < 0.001$, $\varphi = 0.772$ OR = 451.38, 95% CI [108.91, 1870.73].

Table 22. Age trends in sensitisation to food allergens and their components

Allergen name	Sensitisation		Age group				Statistic parameters
			0-2 y.	3-6 y.	7-12 y.	13-18 y.	
Ara h1	-	n	80	201	147	80	$\chi2 = 10.956$ $p = 0.012$ $\varphi c = 0.138$
		%	87.9	83.4	92.5	94.1	
	+	n	11	40	12	5	
		%	12.1	16.6	7.5	5.9	
Ara h8	-	n	89	215	120	64	$\chi2 = 32.13$ $p < 0.001$ $\varphi c = 0.236$
		%	97.8	89.2	75.5	75.3	
	+	n	2	26	39	21	
		%	2.2	10.8	24.5	24.7	
Ana o	-	n	73	196	148	77	$\chi2 = 14.769$ $p = 0.002$ $\varphi c = 0.16$
		%	80.2	81.3	93.1	90.6	
	+	n	18	45	11	8	
		%	19.8	18.7	6.9	9.4	
Ber e	-	n	83	213	154	83	$\chi2 = 13.761$ $p = 0.003$ $\varphi c = 0.155$
		%	91.2	88.4	96.9	97.6	
	+	n	8	28	5	2	
		%	8.8	11.6	3.1	2.4	
Cor a1	-	n	86	198	100	48	$\chi2 = 53.045$ $p < 0.001$ $\varphi c = 0.303$
		%	94.5	82.2	62.9	56.5	
	+	n	5	43	59	37	
		%	5.5	17.8	37.1	43.5	
Cor a9	-	n	71	208	153	82	$\chi2 = 26.787$ $p < 0.001$ $\varphi c = 0.216$
		%	78.0	86.3	96.2	96.5	
	+	n	20	33	6	3	
		%	22.0	13.7	3.8	3.5	
Cor a11	-	n	78	214	152	78	$\chi2 = 8.288$ $p = 0.04$ $\varphi c = 0.12$
		%	85.7	88.8	95.6	91.8	
	+	n	13	27	7	7	
		%	14.3	11.2	4.4	8.2	
Jug r4	-	n	73	205	152	82	$\chi2 = 22.69$

Allergen name	Sensitisation		Age group				Statistic parameters
			0-2 y.	3-6 y.	7-12 y.	13-18 y.	
		%	80.2	85.1	95.6	96.5	$p < 0.001$ φc = 0.198
	+	n	18	36	7	3	
		%	19.8	14.9	4.4	3.5	
Mac inte	-	n	88	220	154	82	$\chi2 = 7.893$ $p = 0.048$ φc = 0.117
		%	96.7	91.3	96.9	96.5	
	+	n	3	21	5	3	
		%	3.3	8.7	3.1	3.5	
Pru du	-	n	72	205	150	82	$\chi2 = 21.077$ $p < 0.001$ φc = 0.191
		%	79.1	85.1	94.3	96.5	
	+	n	19	36	9	3	
		%	20.9	14.9	5.7	3.5	
Bos d4	-	n	84	215	149	84	$\chi2 = 8.831$ $p = 0.032$ φc = 0.124
		%	92.3	89.2	93.7	98.8	
	+	n	7	26	10	1	
		%	7.7	10.8	6.3	1.2	
Bos d5	-	n	86	218	151	85	$\chi2 = 10.62$ $p = 0.014$ φc = 0.136
		%	94.5	90.5	95.0	100.0	
	+	n	5	23	8	0	
		%	5.5	9.5	5.0	0.0	
Bos d8	-	n	79	215	147	83	$\chi2 = 7.862$ $p = 0.049$ φc = 0.117
		%	86.8	89.2	92.5	97.6	
	+	n	12	26	12	2	
		%	13.2	10.8	7.5	2.4	
Gal d white	-	n	63	182	139	82	$\chi2 = 30.252$ $p < 0.001$ φc = 0.229
		%	69.2	75.5	87.4	96.5	
	+	n	28	59	20	3	
		%	30.8	24.5	12.6	3.5	
Gal d1	-	n	76	207	145	82	$\chi2 = 10.303$ $p = 0.016$ φc = 0.134
		%	83.5	85.9	91.2	96.5	
	+	n	15	34	14	3	
		%	16.5	14.1	8.8	3.5	
Gal d2	-	n	69	193	143	82	$\chi2 = 21.763$ $p < 0.001$ φc = 0.194
		%	75.8	80.1	89.9	96.5	
	+	n	22	48	16	3	
		%	24.2	19.9	10.1	3.5	
Gal d3	-	n	82	205	150	84	$\chi2 = 17.798$ $p < 0.001$ φc = 0.176
		%	90.1	85.1	94.3	98.8	
	+	n	9	36	9	1	
		%	9.9	14.9	5.7	1.2	

Explanations: $\chi2$, an estimate of the chi square; p, reliability; φc, Cramer V.

Standardised residual errors*

-3	-2	-1	0	1	2	3

*Bright pink indicates that the observed value is greater than the expected value, and the pale pink colour indicates that the observed value is less than the expected value.

3. CONCLUSIONS

1. Parental confidence is associated with dietary diversity in children with suspected or confirmed milk or egg allergy. A milk-elimination diet is associated with inadequate calcium intake.

2. The social and dietary limitations have the greatest impact on the quality of life of children with suspected or confirmed milk or egg allergy. Older children and those who have experienced anaphylaxis have lower quality of life.

3. The skin prick test with milk and raw egg white exhibits the highest sensitivity, with predictive values of ≥ 7 and 11 mm, and ≥ 12 and 10 mm in children up to 24 months and older children, respectively. Additionally, predictive values of specific IgE to milk and egg white are 5.6 and 2.1 kUA/L, respectively. The predictive values of molecular components are 2.1 kUA/L for β-lactoglobulin, 4.2 kUA/L for casein, 1.4 kUA/L for ovalbumin, and 0.6 kUA/L for ovomucoid.

4. Children up to seven years of age are most often sensitised to eggs, while older children – to PR-10 class nut proteins. Children sensitised to milk are most often sensitised to casein and α-lactalbumin, to eggs – ovalbumin and ovomucoid, to peanuts – Ara h 8 and Ara h 1, and to tree nuts – Cor a 1 and Jug r 4 components. The odds of sensitisation to different seed storage proteins are 4.5 to 15.7 times higher for children sensitised to milk and 7.1 to 18.1 times higher for those sensitised to eggs.

TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ

Ieva Adomaitė yra baigusi Vilniaus universiteto Medicinos fakultetą, kur 2015 m. įgijo medicinos magistro laipsnį. Nuo 2015 m. įstojo į vaikų ligų ir vaikų alergologijos rezidentūros programą, o nuo 2017 m. – į doktorantūros studijas Vilniaus universiteto Medicinos fakultete. Disertantė stažavosi užsienio ligoninėse – Paryžiaus universitetinėje ligoninėje „Necker-Enfants Malades“ Prancūzijoje ir Amsterdamo ligoninėje „Onze Lieve Vrouwe Gasthuis“ Nyderlanduose. Gydytoja 2020 m. baigė vaikų ligų ir vaikų alergologijos rezidentūros studijas. Nuo 2020 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose dirba vaikų ligų gydytoja ir vaikų alergologe ir Vilniaus universiteto jaunesniąja asistente. Disertantė nuolat tobulina žinias ir skaito pranešimus tarptautinėse konferencijose, kongresuose ir kituose renginiuose, yra trijų tarptautiniuose recenzuojamuose žurnaluose išspausdintų publikacijų autorė. Gydytoja yra Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos, Lietuvos vaikų alergologų draugijos ir Europos imunodeficitų bendruomenės narė.

PADĖKA

Norėčiau nuoširdžiai padėkoti šiems asmenims, kurie buvo man svarbūs disertacijos rengimo procese, už jų indėlį, paramą ir bendradarbiavimą. Pirmiausia – mano vadovei prof. dr. Odilijai Rudzevičienei už jos profesionalumą ir nuolatinę paramą. Jūsų vadovavimas, patarimai ir palaikymas labiausiai padėjo man siekti tikslo ir įgyvendinti savo idėjas. Dr. Berber Vlieg-Boerstra – už konsultavimą ir patarimus vaikų mitybos tyrimų klausimais. Mano kolegėms – habil. dr. Audronei Eidukaitei, dr. Neringai Stirbienei, Laurai Akulevičiūtei, Vilmai Marčiukaitienei, Ingridai Vaitkevičei – už jų indėlį kaupiant tyrimų duomenis, diskusijas ir dalijimąsi žiniomis. Jūsų pagalba ir patarimai buvo man labai svarbūs vykdant darbą. Taip pat noriu padėkoti recenzentėms: prof. habil. dr. Rūtai Dubakienei, prof. dr. Reginai Ėmužytei ir dr. Skaistei Sendžikaitei už rekomendacijas ir konstruktyvią kritiką, kurios padėjo man patobulinti disertacijos rankraštį. Taip pat gynimo tarybai: gynimo tarybos pirmininkei prof. dr. Augustinai Jankauskienei ir gynimo tarybos narėms – prof. dr. Marinai Atanasković-Marković, prof. habil. dr. Rūtai Dubakienei, doc. dr. Jolantai Kudzytei ir doc. dr. Sonatai Šaulytei-Trakymienei – už skirtą laiką mano darbui įvertinti. Be to, norėčiau padėkoti visiems Vaikų ligų klinikos darbuotojams, kurie pateikė vertingų pastabų rengiant disertaciją. Esu labai dėkinga jums visiems už laiką, pastangas padėti ir bendradarbiavimą. Taip pat nuoširdžiai dėkoju savo šeimai už moralinį palaikymą per visą disertacijos rengimo procesą.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. Adomaite I, Vitkuviene A, Petraitiene S, Rudzeviciene O. Food allergens in skincare products marketed for children. Contact Dermatitis. 2020 Oct;83(4):271-276. doi: 10.1111/cod.13645. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32588439.
2. Adomaite I, Stirbiene N, Marciukaitiene V, Akuleviciute L, Gurevicius R, Petraitiene S, Rudzeviciene O. Prick-by-Prick Test with Pasteurised Cow's Milk: A Valuable Tool in Paediatric Practice. Biomed Res Int. 2022 Sep 7;2022:9738654. doi: 10.1155/2022/9738654. PMID: 36119935; PMCID: PMC9473871.
3. Adomaite I, Gorbikova E, Miskinyte M, Eidukaite A, Miskiniene A, Rudzeviciene O. Molecular peanut sensitization patterns in Lithuanian children with suspected allergic symptoms. Postepy Dermatol Alergol. 2023 Feb;40(1):107-110. doi: 10.5114/ada.2022.124741. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36909918; PMCID: PMC9993191.

TARPTAUTINIAI PRANEŠIMAI DISERTACIJOS TEMA

1. 2017 EAACI Food allergy training course “Egg white allergy in children: comparison of oral food challenge and other diagnostic allergy tests”. Mančesteris, Didžioji Britanija.
2. 2021 EAACI Hybrid Congress. “Comparison of oral food challenges with milk powder and raw cow's milk”. Krokuva, Lenkija.
3. 2022 EAACI Hybrid Congress. “Food allergen sensitization patterns in Lithuanian children”. Praha, Čekija.
4. 2022 Joint international meeting: 22nd EAA congress, 15th ISGA congress, 5th international conference of evolutionary medicine. “Age-related peanut sensitization trends in Lithuanian children with suspected atopic disease”. Vilnius, Lietuva.
5. 2022 Allergy school on nutrition. “Dietary variety and parental self-efficacy in food allergic children” Korkas, Airija. Disertantei skirtas apdovanojimas už puikų pranešimo pristatymą.

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 15 egz.