

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**INDRĖ BŪTIENĖ**

**MAISTO ALERGIJA LIETUVOS NAUJAGIMIŲ KOHORTOJE**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina 06B

Vilnius, 2013

Disertacija rengta 2009–2013 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Patologijos, Teismo medicinos ir farmakologijos katedroje.

**Mokslinis vadovas:**

Prof. habil. dr. Rūta Dubakienė

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

**Mokslinis konsultantas:**

Prof. dr. Virginija Grabauskienė

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

## TURINYS

---

LENTELIŲ SĄRAŠAS	4
PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS	6
PRIEDŲ SĄRAŠAS	7
SANTRUMPOS	9
<b>1. ĮVADAS</b>	10
<b>2. LITERATŪROS APŽVALGA</b>	14
2.1 Kohortiniai tyrimai	14
2.2 Alergijos maistui samprata ir paplitimas	16
2.3 Alergijos maistui paplitimo tyrimai naujagimių kohortose	23
2.4 Alergijos maistui rizikos veiksniai	34
2.5 Alergijos maistui diagnostika	42
<b>3. TYRIMO METODAI IR APIMTIS</b>	48
<b>4. TYRIMO REZULTATAI</b>	61
4.1 LIETUVOS NAUJAGIMIŲ KOHORTOS APIBŪDINIMAS REMIANTIS ANKETINIŲ TYRIMŲ DUOMENIMIS	61
4.2 DAŽNIAUSI MAISTO ALERGIJĄ SUKELIANTYS PRODUKTAI IR ĮSIJAUTRINIMO JIEMS KAITA KOHORTOJE PIRMŲJŲ 2,5 METŲ LAIKOTARPIU	71
4.3 MOTINŲ IR KŪDIKIŲ RIZIKOS VEIKSNIAI, SĄLYGOJANTYS MAISTO ALERGIJOS ATSIKIDIMĄ	82
4.4 ĮVAIRIŲ MAISTO ALERGIJOS DIAGNOSTIKOS METODŲ KOHORTOJE ĮVERTINIMAS. ALERGIJOS MAISTUI DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS	101
<b>5. REZULTATŲ APTARIMAS</b>	109
<b>6. IŠVADOS</b>	123
<b>7. LITERATŪROS SĄRAŠAS</b>	125
PRIEDAI	140

## LENTELIŲ SĄRAŠAS

<b>1 lentelė</b> Nuo IgE priklausomos alergijos maistui sukeltos ligos .....	19
<b>2 lentelė</b> Naujagimių kohortos, tyrusios padidėjusio jautrumo maistui reakcijų paplitimą .....	24
<b>3 lentelė</b> Europrevall naujagimių kohortiniame tyrime dalyvavusios šalys ir dalyvių skaičius. ....	33
<b>4 lentelė</b> Padidėjusio jautrumo maistui reakcijų paplitimas, nustatytas įvairių kohortinių tyrimų metu .....	34
<b>5 lentelė</b> Klinikinė situacija ir tolimesni diagnostiniai veiksmai .....	45
<b>6 lentelė</b> Įtariami alergiški maistui, t.y. „simptominiai vaikai“, po telefoninės atrankos (tėvams paskambinus į centrą arba telefoninių apklausų metu).....	56
<b>7 lentelė</b> Tinkamumo atlikti abipusiai užslaptintą, placebo kontroliuojamą provokacinį oralinį mėginį kriterijai .....	58
<b>8 lentelė</b> Alergijos ar tolerancijos maistui nustatymas vaikams, vertinant abipusiai užslaptinto, placebo kontroliuojamo provokacinio oralinio mėginio rezultatus .....	59
<b>9 lentelė</b> Lietuvos naujagimių kohortos gimdymo, lyties ir šeimyninės sudėties duomenys.....	61
<b>10 lentelė</b> Motinų nėštumo, gimdymo metu ir iš karto po gimdymo vartoti vaistai.....	63
<b>11 lentelė</b> Duomenys apie Lietuvos naujagimių kohortos šeimos narių alergines ligas .....	67
<b>12 lentelė</b> Lietuvos naujagimių kohortos kontaktas su aplinkos veiksniais .....	69
<b>13 lentelė</b> Įsijautrinusių maisto alergenams iki 2,5 metų amžiaus vaikų pasiskirstymas.....	78
<b>14 lentelė</b> Gimdymo įtaka sensibilizacijos maistui išsivystymui.....	82
<b>15 lentelė</b> Naujagimio lyties ir šeimos narių skaičiaus įtaka alerginių ligų išsivystymui .....	84

<b>16 lentelė</b> Motinų alergijų ir alerginių ligų sąsaja su vaikų sensibilizacija maistui .....	85
<b>17 lentelė</b> Tėvų alergijų ir alerginių ligų sąsaja su vaikų sensibilizacija maistui .....	86
<b>18 lentelė</b> Brolių/seserų alergijų ir alerginių ligų sąsaja su sensibilizacija maistui .....	86
<b>19 lentelė</b> Nėštumo metu vartotų preparatų sąsaja su sensibilizacija maistui	89
<b>20 lentelė</b> Aplinkos veiksnių įtaka sensibilizacijai maistui.....	90
<b>21 lentelė</b> Rūkymo įtaka sensibilizacijai maistui .....	92
<b>22 lentelė</b> Simptominių ir sveikų kohortos vaikų duomenys apie primaitinimą pirmąją gyvenimo savaitę.....	93
<b>23 lentelė</b> Simptominių ir kontrolinių vaikų duomenys apie primaitinimą pirmąją gyvenimo savaitę.....	94
<b>24 lentelė</b> Karvės pieno produktų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui .....	95
<b>25 lentelė</b> Kiaušinių vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui .....	96
<b>26 lentelė</b> Kviečių vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui .....	97
<b>27 lentelė</b> Sojos produktų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui .....	97
<b>28 lentelė</b> Žemės riešutų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui .....	98
<b>29 lentelė</b> Žuvies produktų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui .....	99
<b>30 lentelė</b> Simptominiams vaikams atliktų tyrimų rezultatai .....	101
<b>31 lentelė</b> Galima ir patvirtinta alergija maistui Lietuvos naujagimių kohortoje .....	104
<b>32 lentelė</b> Atliktų tyrimų vertės ir alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybės sąsajos.....	104

## PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

<b>1 paveikslas</b> <i>Padidėjusio jautrumo maistui klasifikacija</i> -----	18
<b>2 paveikslas</b> <i>Įtrauktų į kohortą naujagimių ištyrimo planas</i> -----	53
<b>3 paveikslas</b> <i>Duomenys apie kūdikio primaitinimą pirmąją gyvenimo savaitę</i>	64
<b>4 paveikslas</b> <i>Duomenys apie kūdikių maitinimą pirmaisiais gyvenimo metais</i>	65
<b>5 paveikslas</b> <i>Kūdikių primaitinimo kietu maistu eiga pirmaisiais gyvenimo metais</i> -----	66
<b>6 paveikslas</b> <i>Sensibilizacija maisto alergenams pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais</i> -----	72
<b>7 paveikslas</b> <i>Vaikų iki 6 mėnesių amžiaus pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams</i> -----	72
<b>8 paveikslas</b> <i>Sensibilizacija maisto alergenams pirmaisiais gyvenimo metais</i>	73
<b>9 paveikslas</b> <i>Vaikų iki vienerių metų amžiaus pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams</i> -----	74
<b>10 paveikslas</b> <i>Sensibilizacija maisto alergenams pirmaisiais 18 gyvenimo mėnesiais</i> -----	75
<b>11 paveikslas</b> <i>Vaikų iki 18 mėnesių amžiaus pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams</i> -----	76
<b>12 paveikslas</b> <i>Sensibilizacija maisto alergenams Lietuvos naujagimių kohortoje pirmaisiais 2,5 gyvenimo metais</i> -----	77
<b>13 paveikslas</b> <i>SCORAD indekso vidurkių pasiskirstymas pagal amžių</i> -----	79
<b>14 paveikslas</b> <i>SCORAD indekso vidurkių pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams kiekį</i> -----	80
<b>15 paveikslas</b> <i>Antibiotikų įtaka sensibilizacijai maistui</i> -----	88
<b>16 paveikslas</b> <i>Projekto metu atliktos ASPKPOM</i> -----	103
<b>17 paveikslas</b> <i>Sensibilizuotų maistui vaikų, kurie žinoma niekada nevartojo atitinkamo maisto, ištyrimo ir mitybos rekomendacijos</i> -----	106
<b>18 paveikslas</b> <i>Tik žindomų kūdikių, sergančių atopiniu dermatitu, ištyrimo ir mitybos rekomendacijos</i> -----	107

<b>19 paveikslas</b> <i>Vaikų, kuriems pasireiškia galimai su suvalgytu maistu susiję simptomai, ištyrimo ir mitybos rekomendacijos</i> -----	108
---	-----

## **PRIEDŲ SĄRAŠAS**

<b>Priedas Nr. 1</b> <i>Lietuvos bioetikos komiteto leidimas</i> -----	140
<b>Priedas Nr. 2</b> <i>Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma</i> --	141
<b>Priedas Nr. 3</b> <i>Sutikimas dalyvauti EuroPrevall tyrime</i> -----	145
<b>Priedas Nr. 4</b> <i>Simptominių ir kontrolinių vaikų ištyrimo forma/gydytojo klausimynas</i> -----	146

## **PADĖKA**

Šios disertacijos rašymas nebūtų pavykęs be daugybės žmonių paramos.

Pirmiausia norėčiau padėkoti savo mokslinei vadovei prof. habil. dr. Rūtai Dubakienei už puikų vadovavimą. Taip pat dėkoju už kantrybę ir supratimą. Už pasitikėjimą. O labiausiai dėkinga už tai, kad parodė kelius į mokslą.

Prof. dr. Virginijai Grabauskienei ir visiems Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Patologijos, Teismo medicinos ir farmakologijos katedros darbuotojams dėkoju už visapusišką paramą studijuojant doktorantūroje bei suteiktą galimybę, patarimus ir nuolatinį skatinimą tobulėti.

Tai pat labai dėkoju dr. Odilijai Rudzevičienei ir kitiems projekto dalyviams už nuolatinį palaikymą, patarimus ir pagalbą, suteiktas nuoširdžias, labai atsakingas bei vertingas mokslines konsultacijas.

Taip pat dėkoju EuroPrevall projekto vadovei prof. dr. Clare Mills, dr. Kirsten Beyer, dr. Doreen McBride ir visiems tarptautinio projekto dalyviams už gerą atmosferą, palaikymą, rūpestį bei galimybę dirbti kartu.

Labiausiai norėčiau padėkoti savo vyrui ir dviem nuostabiausiems vaikams, visiems artimiesiems ir pažįstamiems, kurie visada palaiko mano siekius ir skatina žengti tolyn.



## SANTRUMPOS

95 % PI – 95 % pasikliautinis intervalas

AD – atopinis dermatitis

AM – alergija maistui

DNR – deoksiribonukleorūgštis

ES – Europos Sąjunga

EuroPrevall – tarptautinis daugiakryptis integruotas alergijos maistui tyrimas  
(angl. *The Prevalence, Costs, and Basis of Food Allergy across Europe*)

ASPKPOM – abipusiai užslaptintas (angl. *double blind*), placebo kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys

Ig – imunoglobulinas

IgE – imunoglobulinas E

KP – karvės pienas

ODM – odos dūrio mėginys

OI – odos indeksas

OM – odos mėginys

GS – galimybių santykis (angl. *odds ratio*)

RNR – ribonukleorūgštis

WP – EuroPrevall tyrimo potemės (darbo grupės), (angl. *EuroPrevall Workpackage*)

## 1. ĮVADAS

---

### *Tiriamoji problema*

Svarbus vaidmuo, nulemiantis vaikų sveikatą ir vystymąsi, vis dažniau priskiriamas vaiką supančiai aplinkai. Nors kai kurias ligas daugiau lemia paveldėjimas, įvairūs aplinkos veiksniai tai pat vaidina svarbų vaidmenį dažniausiai paplitusių ir sudėtinių ligų vystymėsi<sup>1</sup>. Daugėja įrodymų, kad biologinė, fizinė ir socialinė aplinka, su kuria vaikas susiduria anksti gyvenime, ypač kritiniais vystymosi laikotarpiais, gali turėti įtakos ligos arba negalios vaikystėje ir suaugus atsiradimui. Ilgalaikis kohortinis tyrimas laikomas geriausiu įvairių aplinkos veiksnių poveikio vaikų sveikatai tyrimo ir vertinimo metodu, tiriant ir stebint vystymąsi nuo apvaisinimo iki ankstyvos vaikystės, paauglystėje ir suaugus.

Sergamumas alerginėmis ligomis sparčiai didėja, o pastaraisiais dešimtmečiais jis itin išaugo, ypač Vakarų Europoje<sup>2</sup>. Nepaisant daugelio atliktų tyrimų, vis dar lieka neaišku, kodėl alerginių ligų paplitimas nuolat didėja. Manoma, kad lemiamos reikšmės turi gyvenimo būdas, mityba, oro užterštumas, o svarbiausia – genų ir aplinkos sąveika.

Alergija maistui yra viena iš anksčiausiai pasireiškiančių alergijos formų ir, manoma, kad ji gali būti pirmasis „atopinio maršo“ žingsnis<sup>3</sup>. Išsivysčiusiose šalyse apie 6 % mažų vaikų ir 3-4 % suaugusiųjų kenčia nuo potencialiai mirtinų padidėjusio jautrumo reakcijų į maistą<sup>4</sup>, tačiau naujausių ir tikslių alergijos maistui paplitimo duomenų iki šiol nėra. Dėl to visuomenės, t.y. tėvų, vaikų priežiūros specialistų, mokyklos darbuotojų, visuomenės sveikatos specialistų, nerimas ir noras kuo daugiau žinoti apie alergiją maistui, jos priežastis ir paplitimą, vis didėja.

Alerginės reakcijos į maisto produktus, tokius kaip karvės pienas, kiaušinis, žemės ir medžių riešutai, kviečiai, soja ir žuvis, dažniausiai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais. Nors alergija karvės pienui ir kiaušiniui gali išnykti iki mokyklinio amžiaus, alergija žemės riešutams ir

žuviai paprastai išlieka visą gyvenimą. Norint tiksliai įvertinti galimų rizikos veiksnių įtaką ligos atsiradimui, kuri gali prasidėti jau kūdikystėje ir išnykti iki mokyklinio amžiaus, tinkamiausias tyrimo metodas yra prospektyvinis naujagimių kohortos tyrimas su reguliariai į tyrimą įtrauktų vaikų ir jų šeimų stebėseną<sup>5</sup>.

### **Darbo aktualumas:**

Kaip ir kitų alerginių ligų, alergijos maistui paplitimas pastaraisiais dešimtmečiais didėja. Pacientai ir jų šeimų nariai, sveikatos priežiūros ir vaikų ugdymo įstaigų darbuotojai, maisto gamintojai ir politikai yra sunerimę, kadangi iki šiol nėra visiškai aišku, koku mastu alergija maistui yra paplitusi visuomenėje. Vaikams alergija maistui pasitaiko dažniau, lyginant su suaugusiais, be to, ji dažnėja, todėl tai tampa vis svarbesne visuomenės sveikatos problema.

Pastaraisiais metais atlikti populiacijos tyrimai nustatė gana didelius skirtumus tarp pastebėtų ir patvirtintų alerginių reakcijų bei padidėjusio jautrumo maistui paplitimo. Dauguma atliktų tyrimų remiasi tik numanomomis reakcijomis į maistą ir greičiausiai pervertina alergijos maistui paplitimą. Objektiviūs diagnostiniai tyrimai nustatė, kad tėvai pervertina maisto reikšmę simptomų atsiradimui jų vaikams, ir kad tik nuo 1/3 iki 2/3 pasireiškusių reakcijų būna patvirtinamos. Tad būtini išsamūs tyrimai, kurie nustatytų objektyvų alergijos maistui paplitimą įvairiose amžiaus grupėse.

Lietuvoje iki šiol buvo atlikti tik pavieniai, dažniausiai anketinių apklausų pagalba, alergijos maistui paplitimo tyrimai, tad tikslus alergijos maistui paplitimas iki šiol nėra žinomas.

### ***Mokslinio darbo naujumas***

*Europrevall* naujagimių kohorta - tai pirmasis pasaulyje tyrimas, kuriame dalyvavo ir Vilniaus Universitetas, specialiai suformuotas tik alergijos maistui ištyrimui. Šios naujagimių kohortos tikslas buvo nustatyti ir palyginti patvirtintų alerginių reakcijų į maistą paplitimą tarp mažų vaikų devyniose

Europos šalyse bei ištirti galimų lemiamų veiksnių, tokių kaip genetinis pagrindas (tiriant ir vaikų ir tėvų pavyzdžius), motinos mityba nėštumo metu ir maitinant krūtimi, maisto vartojimas po gimimo, infekcijos, psicho-socialiniai ir aplinkos faktoriai, reikšmę alergijos maistui išsivystymui.

Šiame darbe panaudoti Europos Sąjungos (ES) finansuoto projekto *EuroPrevall* (angl. The Prevalence, Costs, and Basis of Food Allergy across Europe), pirmosios temos pirmosios potėmės WP 1.1 „*EuroPrevall* naujagimių kohorta“ metu Lietuvoje surinkti duomenys. Šiuo tyrimu pirmąkart Lietuvoje ištirtas padidėjusio jautrumo maistui ir alergijos maistui paplitimas tarp mažų vaikų ir nustatyti dažniausiai alergiją sukeliančios maisto produktai ir sensibilizacijos maisto alergenams kaita pirmaisiais 30 gyvenimo mėnesiais.

Pirmą kartą išsamiai nustatytas padidėjusio jautrumo maisto produktams ir alergijos maistui paplitimas Lietuvoje, išaiškinti rizikos veiksniai, galintys įtakoti alergijos maistui atsiradimą kūdikiams ir mažiems vaikams.

### ***Praktinė darbo reikšmė***

Tai išsamiausias kada nors atliktas tyrimas, tyręs alergiją maistui pirmaisiais gyvenimo metais, kuriame iš viso dalyvavo 12 000 naujagimių ir jų šeimų 9 Europos šalyse. Lietuvoje surinkti duomenys reikšmingai prisidėjo siekiant nustatyti alergijos maistui paplitimą visoje Europoje, suteikdama reikšmingos informacijos apie Rytų Europos regiono ypatybes.

Šio projekto metu surinkti išsamūs duomenys apie Lietuvos naujagimių kohortą - motinos ligas, mitybą, maisto papildų ir vaistų vartojimą, kontaktą su tabako dūmais nėštumo, gimdymo metu ir žindant, taip pat išsamūs sociodemografiniai duomenys bei informacija apie laikomus naminius gyvūnus. Taip pat surinkti duomenys apie alergines motinos, tėvo ir brolių ar seserų ligas, infekcijas, vaiko primaitinimą ir jo vartojamus maisto produktus, maisto papildus, vaistus, skiepijimą, pasyvų rūkymą, pelėsius ir naminius gyvūnus, taip pat ir alerginių ligų požymius ir simptomus. Sukurtos ir pateiktos alergijos maistui diagnostikos rekomendacijos.

Lietuvoje tai vienas didžiausių tokio masto tyrimų, kurio metu surinkti duomenys pateiks naudingos informacijos mokslininkams, visuomenės sveikatos specialistams, politikams, įstatymų kūrėjams, gydytojams, pacientams ir vartotojams apie alergijos maistui paplitimą ir dažniausiai sukeliančius alergiją maisto produktus.

### ***Darbo tikslas***

Nustatyti padidėjusio jautrumo maisto produktams ir alergijos maistui paplitimą bei rizikos veiksnius Lietuvos naujagimių kohortoje.

### ***Darbo uždaviniai***

1. Remiantis anketiniais tyrimo duomenimis apibūdinti Lietuvos naujagimių kohortą.
2. Nustatyti dažniausius maisto alergiją sukeliančius maisto produktus ir įsijautrinimo jiems kaitą kohortoje pirmųjų 2,5 metų laikotarpiu.
3. Išsiaiškinti tėvų ir kūdikių rizikos veiksnius, sąlygojančius maisto alergiją.
4. Įvertinti įvairius maisto alergijos diagnostikos metodus kohortoje ir pateikti alergijos maistui diagnostikos rekomendacijas.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

---

### 2.1 Kohortiniai tyrimai

---

Svarbus vaidmuo, nulemiantis vaikų sveikatą ir vystymąsi, vis dažniau prisikiriamas vaiką supančiai aplinkai. Nors kai kurias ligas daugiau lemia paveldėjimas, tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai vaidina svarbų vaidmenį dažniausių ar sudėtinių ligų vystymėsi<sup>1</sup>. Daugėja įrodymų, kad biologinė, fizinė ir socialinė aplinka, su kuria vaikas susiduria anksti gyvenime, ypač kritiniais vystymosi laikotarpiais, gali turėti įtakos ligos arba negalios vaikystėje ir suaugus atsiradimui. Pasaulio Sveikatos Organizacija nustatė, kad daugiau nei 30 % vaikystėje pasireiškiančių ligų yra susijusios su tokiais aplinkos veiksniais, kurių galima išvengti<sup>6</sup>.

Epidemiologijoje, ypač genų ir aplinkos sąveikoms tirti, dažniausiai naudojami du tyrimo metodai, priklausantys stebimųjų grupei - tai kohortinis ir atvejo-kontrolės tyrimai<sup>1</sup>. Abiem šiais tyrimo metodais analizuojami rizikos veiksnių ir ligos priežastiniai ryšiai.

Ilgalaikis kohortinis tyrimas laikomas geriausiu įvairių aplinkos veiksnių poveikio vaikų sveikatai tyrimo ir vertinimo metodu, tiriant ir stebint vystymąsi nuo apvaisinimo iki ankstyvos vaikystės, paauglystėje ir suaugus. Šis tyrimo metodas leidžia surinkti informaciją apie tą patį tiriamąjį įvairiais amžiaus tarpsniais, o tai labai palengvina tiriant asociacijas tarp ekspozicijų, kurios sukelia arba įtariama, kad sukelia, įvairius sutrikimus ar ligas<sup>6</sup>. Taikant atvejo-kontrolės tyrimo metodą duomenys apie aplinkos poveikį renkami retrospektyviai, t.y. duomenų rinkimas ir vertinimas vyksta jau diagnozavus ligą<sup>1</sup>.

Taigi, **kohortinis tyrimas** (angl. *cohort study* arba *follow - up study*) – analitinis epidemiologinis stebimasis tyrimas, kurį atliekant stebima sveikų žmonių grupė (kohorta), sudaryta iš rizikos veiksnio veikiamų bei neveikiamų tiriamųjų. Kohortinis tyrimas yra tinkamas populiacijoje paplitusioms ligoms tirti, jų priežastims analizuoti ir aplinkos veiksnių keliamai rizikai įvertinti.

Siekiant nustatyti rizikos veiksnio ir ligos priežastinį ryšį, renkami duomenys apie visus naujus ligos atvejus (sergamumą) <sup>7</sup>. Kohortinio tyrimo tikslas – nustatyti ir palyginti naujai kylančių sveikatos pakenkimų dažnį vienoje ar keliose kohortose, pavyzdžiui, naujagimių kohorta – visi tais pačiais metais gimę naujagimiai, studentų kohorta, darbuotojų kohorta ir pan.

Kohortinis tyrimas gali būti:

- **perspektyvinis** (angl. *prospective study*), kai tyrimas pradamas, o liga ar kita su sveikata susijusi vertinamoji baigtis pasireiškia po tyrimo pradžios. Šio tyrimo metu duomenys kaupiami apibrėžtą laikotarpį.
- **retrospektyvinis** (angl. *retrospective study*), kai tyrimas pradamas atlikti jau pasireiškus ligai. Tyrimo metu naudojami duomenys apie praeityje buvusią ekspoziciją. Šis tyrimo būdas dažniausiai taikomas nagrinėjant paplitusių lėtinių ligų, turinčių ilgą latentinį periodą, ir jų rizikos veiksnių priežastinius ryšius.

Atliekant kohortinį tyrimą pirmiausia atrenkami sveiki tiriamieji (neturintys nagrinėjamo sveikatos pakenkimo). Atrinkti individai sugrupuojami pagal rizikos veiksnį, galintį sukelti sveikatos pakenkimą, ir stebimi tam tikrą laikotarpį. Analizės metu siekiama nustatyti naujų atvejų dažnio ar galimybių susirgti skirtumus tarp rizikos veiksnio paveiktų ir nepaveiktų asmenų grupių.

Kohortinis tyrimas pateikia tikslius duomenis apie sveikatos pakenkimų priežastis ir tiesiogiai nustato kylančią ligos riziką. Tyrimo sandara nėra sudėtinga, tačiau jis yra ilgalaikis ir dažnai trunka kelis ar keliolika metų, kadangi lėtinės ligos pasireiškia po tam tikro periodo, dažniausiai susikaupus pakankamai žalojančio veiksnio dozei. Šį laiką reikia į tyrimą atrinktus asmenis nuolat stebėti, tikrinti jų sveikatą ir nagrinėti kitų veiksnių ekspozicijos įtaką ligos baigtims.

**Kohortinio tyrimo duomenų analizė** priklauso nuo tyrimo tikslų. Paprastai yra analizuojami:

- standartizuoto sergamumo arba mirtingumo santykis;

- rizika susirgti, ligų dažnis bei jų santykiai;

Tinkamai tyrimo metu surinkti duomenys sudaro pagrindą, naudojant matematinį modeliavimą ir statistinius metodus, nustatyti veikusių rizikos veiksnių ir baigčių priežastinį ryšį. Taigi, kohortinis tyrimas – tai specifinis aplinkos epidemiologijoje naudojamo tyrimo tipas.

Atvejo-kontrolės tyrimo metodas turi daug privalumų siekiant nustatyti su liga susijusius genus, tačiau šis metodas netinka genų-aplinkos sąveikos nustatymui. Prospektyvinis kohortinis tyrimas reikšmingai galėtų papildyti atvejo-kontrolės tyrimus. Nors jam atlikti reikia daug laiko ir išlaidų, kohortinio tyrimo metu įmanoma nustatyti rizikos veiksnius ir jų poveikį dar prieš ligai pasireiškiant, tokiu būdu gerokai sumažinant klaidingų išvadų skaičių, kurios yra gana dažnos atvejo-kontrolės tyrimų metu <sup>8</sup>.

Dažnai vaikystėje pasireiškiančioms ligoms, tokioms kaip bronchų astma ar nutukimas, tirti, nustatyti aplinkos rizikos veiksnius, taip pat įvertinti genų-aplinkos sąveikos mechanizmus labai tiktų prospektyvinis kohortinis tyrimas. Alerginės reakcijos į maisto produktus, tokius kaip karvės pienas, kiaušinis, žemės ir medžių riešutai, kviečiai, soja ir žuvis, dažniausiai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais. Nors alergija karvės pienui ir kiaušiniui gali išnykti iki mokyklinio amžiaus, alergija žemės riešutams ir žuviai paprastai išlieka visą gyvenimą. Norint tiksliai įvertinti galimų rizikos veiksnių įtaką ligos atsiradimui, kuri gali prasidėti jau kūdikystėje ir išnykti iki mokyklinio amžiaus, tinkamiausias tyrimo metodas būtent ir yra prospektyvinis naujagimių kohortos tyrimas su reguliaria į tyrimą įtrauktų vaikų ir jų šeimų stebėseną <sup>5</sup>.

## *2.2 Alergijos maistui samprata ir paplitimas*

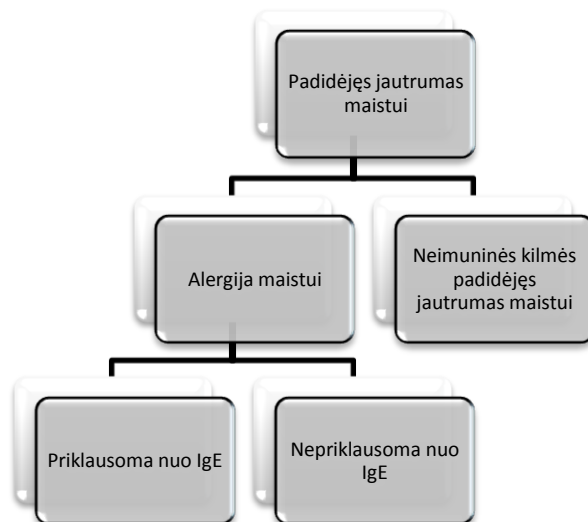
Sergamumas alerginėmis ligomis sparčiai didėja, o pastaraisiais dešimtmečiais jis itin išaugo, ypač Vakarų Europoje <sup>2</sup>. Nepaisant daugelio atliktų tyrimų, vis dar lieka neaišku, kodėl alerginių ligų paplitimas nuolat



didėja. Manoma, kad lemiamos reikšmės turi gyvenimo būdas, mityba, oro užterštumas, o svarbiausia – genų ir aplinkos sąveika.

Alergija maistui (AM) yra viena iš anksčiausiai pasireiškiančių alergijos formų ir, manoma, kad ji gali būti pirmasis „atopinio maršo“ žingsnis <sup>3</sup>. „Atopinis maršas“ įprastai prasideda atopine egzema kūdikystėje ir ankstyvoje vaikystėje, o vėlyvoje vaikystėje ir suaugus susergama bronchų astma ir alerginiu rinitu <sup>9</sup>, todėl labai svarbu yra tiksliai žinoti alergijos maistui paplitimo mastus ankstyvoje vaikystėje.

Norint palyginti įvairių tyrimų duomenis, svarbu naudoti vienodą alerginių ligų terminologiją. Terminas „nepageidaujamos reakcijos į maistą“ yra labai platus ir naudojamas norint apibūdinti bet kokias neįprastai pasireiškiančias reakcijas, kurios atsiranda suvalgius tam tikro maisto produkto. Pagal 2001 metais Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *EAACI*) patvirtintą klasifikaciją <sup>10</sup>, nepageidaujamos reakcijos į maistą turėtų būti vadinamos padidėjusiu jautrumu maistui. Kuomet procese dalyvauja imunologiniai mechanizmai, turėtų būti naudojamas terminas „alergija maistui“, ir tik jeigu IgE reikšmė yra įrodyta, – „nuo IgE priklausoma alergija maistui“. Visos kitos reakcijos, anksčiau vadintos „maisto netoleravimu“, turėtų būti vadinamos „neimuninės kilmės padidėjusio jautrumo maistui reakcijomis“ (1 paveikslas).



*1 paveikslas Padidėjusio jautrumo maistui klasifikacija  
(Johansson et al., 2001)*

Kaip jau buvo minėta, alergija maistui – padidėjęs organizmo imuninis atsakas į tam tikrą maisto produktą ar maisto priedą. AM skirstoma į priklausomą nuo IgE (greitojo tipo, I tipo) ir nepriklausomą nuo IgE (lėtojo tipo, jai reiškiantis dažniausiai vyksta IV tipo T limfocitų sukeltos reakcijos). Neretai AM pasireiškia mišriomis, t.y. nuo IgE priklausomomis ir nepriklausomomis reakcijomis. Greitojo tipo imuninės reakcijos pasireiškia per 2 valandas po kontakto su maisto alergenu. Lėtojo tipo reakcijų sukeltų klinikinių simptomų gali atsirasti po 24–72 valandų ar net vėliau. Sunkios, generalizuotos reakcijos į maistą klasifikuojamos kaip anafilaksinės <sup>10</sup>. Priklausomai nuo organų sistemų, alergijos maistui simptomai gali pasireikšti labai įvairiai (1 lentelė).

*1 lentelė Nuo IgE priklausomos alergijos maistui sukeltos ligos*

<b>Organų sistema, pasireiškiantys sutrikimai</b>	<b>Mechanizmas</b>	<b>Simptomai</b>
Virškinimo organų sistema		
Burnos alergijos (žiedadulkių–maisto) sindromas	Priklausomas nuo IgE	Lengvas niežėjimas, dilgčiojimas ir (arba) angioneurozinė edema lūpų, gomurio, liežuvio ar ryklės srityje; kartais gerklės spaudimo pojūtis, retai sisteminiai simptomai
Greitasis padidėjęs virškinimo trakto jautrumas (virškinimo trakto anafilaksija)	Priklausomas nuo IgE	Staiga prasidėjęs pykinimas, pilvo skausmas, diegliai, vėmimas ir (arba) viduriavimas, dažnai pasireiškia ir kitų organų taikinių atsakas (t.y. odos, kvėpavimo takų)
Alerginis eozinofilinis stemplės uždegimas	Priklausomas nuo IgE ir (arba) ląstelių	Gastroezofaginis refluksas ar gausus seilių spjaudymas ar vėmimas, rijimo sutrikimas, nepastovus pilvo skausmas, dirglumas, miego sutrikimai, teigiamo tradicinių antirefluksinių vaistų poveikio nebuvimas
Alerginis eozinofilinis gastroenteritis	Priklausomas nuo IgE ir (arba) ląstelių	Periodinis pilvo skausmas, dirglumas, ankstyvas sotumo jausmas, epizodinis vėmimas, svorio netekimas
Oda		

<b>Organų sistema, pasireiškiantys sutrikimai</b>	<b>Mechanizmas</b>	<b>Simptomai</b>
Ūminė dilgėlinė ir angioedema	Priklausomas nuo IgE	Niežulys, dilgėlinis bėrimas ir/ar patinimas
Lėtinė dilgėlinė ir angioedema	Priklausomas nuo IgE	Ilgiau nei 6 savaites trunkantis niežulys, dilgėlinis bėrimas ir (arba) patinimas
Atopinis dermatitas	Priklausomas nuo IgE ir (arba) ląstelių	Stiprus niežulys, egzeminis bėrimas tam tikrose kūno vietose
<b>Kvėpavimo organų sistema</b>		
Ūminis nazokonjunktyvitas	Priklausomas nuo IgE	Niežulys aplink akis, ašarojimas ir akių junginės paraudimas, pasunkėjęs kvėpavimas pro nosį, skystos išskyros iš nosies, čiaudulys
Bronchospazmas	Priklausomas nuo IgE ir (arba) ląstelių	Kosulys, dusulys, švokštimas
Anafilaksinis šokas	Priklausomas nuo IgE	Be įvairių odos, kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto simptomų, pacientui gali pasireikšti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai, tokie kaip kraujospūdžio sumažėjimas, kolapsas, širdies ritmo sutrikimas

*Šaltinis:* <sup>11</sup>

Nuo IgE priklausoma AM paveikia visų amžiaus grupių pacientus ir, kadangi kol kas vienintelis patvirtintas gydymas yra alergenų vengimas, ji

neigiamai veikia gyvenimo kokybę. Nuo alergijos kenčiantys ligoniai ar sergančių vaikų tėvai susiduria su abejojančiais jų ligos rimtumu žmonėmis, todėl jiems gana sunku tinkamai prisitaikyti kasdieniniame gyvenime tiek dėl ligos apribotos dietos, tiek dėl mirtinos alerginės reakcijos t.y. anafilaksinio šoko pasireiškimo baimės. Tokiu būdu alergija maistui gali tapti socialinės izoliacijos ar net tam tikrų psichologinių problemų atsiradimo priežastimi <sup>12,13</sup>.

Kaip ir kitų alerginių ligų, AM paplitimas pastaraisiais dešimtmečiais didėja. Išsivysčiusiose šalyse apie 6 % mažų vaikų ir 3-4 % suaugusiųjų kenčia nuo potencialiai mirtinų padidėjusio jautrumo reakcijų į maistą <sup>4</sup>. Pacientai ir jų šeimų nariai, sveikatos priežiūros ir vaikų ugdymo įstaigų darbuotojai, maisto gamintojai ir politikai yra sunerimę, kadangi iki šiol nėra visiškai aišku, kaip alergija maistui yra paplitusi visuomenėje. Vaikams alergija maistui pasitaiko dažniau, lyginant su suaugusiais, be to, ji dažnėja, todėl tai tampa vis svarbesne visuomenės sveikatos problema.

Nors ir trūksta duomenų, dauguma specialistų mano, kad didėja ne tik alergiškų maistui žmonių skaičius, bet ir daugėja maisto produktų, kuriems jie yra alergiški. Anksčiau žymiai dažniau vaikai buvo alergiški vienam maisto produktui, o šiomis dienomis vis dažniau pasitaiko vaikų, kurie alergiški keliems ar daugiau maisto alergenų. 2005 metais JAV Maisto ir Vaistų Administracijos atliktas Maisto Saugos Tyrimas teigia: „Tikslių ir patikimų duomenų apie alergiją maistui ir anafilaksiją trūksta, todėl manoma, kad šiuo metu turimi nepakankami duomenys neatspindi tikrojo alergijos maistui paplitimo ir mirčių nuo šios ligos skaičiaus“ <sup>14</sup>. Nors straipsnių apie alergijos maistui paplitimą yra be galo daug, juose publikuojamus duomenis vertinti reikėtų labai atsargiai, kadangi tyrimų metodika labai skiriasi. Dažnai nepagrįstai teigiama, kad alergijos maistui paplitimas didėja, nors standartizuotų tyrimų iki šiol nėra pakankamai atlikta.

Pastaruoju metu atlikta populiacijos tyrimų metaanalizė nustatė gana didelius skirtumus tarp pastebėtų ir patvirtintų bei tarp padidėjusio jautrumo maistui paplitimo. Dauguma atliktų tyrimų remiasi tik numanomomis

reakcijomis į maistą ir greičiausiai pervertina alergijos maistui paplitimą. Objektyvūs diagnostiniai tyrimai nustatė, kad tėvai pervertina maisto reikšmę simptomų atsiradimui jų vaikams, ir kad tik nuo 1/3 iki 2/3 pasireiškusių reakcijų būna patvirtinamos. Ar pastebėti skirtumai atsirado dėl skirtingų tyrimų dizainų, metodologijos, ar tikrai egzistuoja skirtumai tarp populiacijų, kol kas nėra aišku<sup>15</sup>. Pavyzdžiui, apie 25 % JAV gyventojų mano esą alergiški maistui. Vis tik, tikrasis sergamumas, patvirtintas klinikiniais simptomais ir provokaciniais mėginiais, yra nuo 2 % iki 8 % tarp mažų vaikų ir mažesnis nei 2 % tarp suaugusiųjų. Dažniausi alergiją sukeltantys maisto produktai yra pienas, kiaušinis, soja, kviečiai, riešutai, žuvis ir vėžiagyviai<sup>16</sup>.

Padidėjusio jautrumo reakcijos į maistą įvairiose amžiaus grupėse pasireiškia skirtingu dažniu. Iki 2007 metų tik keletu tyrimų metu buvo atliekami abipusiai užslaptinti ir placebo kontroliuojami provokaciniai oraliniai mėginiai (ASPKPOM), kas iki šiol laikoma „auksiniu“ alergijos maistui diagnostikos standartu, norint nustatyti tikslų alergijos maistui paplitimą<sup>17-20</sup>. Kaip parodė 2007 metais atlikta metaanalizė, nuo gimimo iki 4 metų amžiaus vaikams pastebėtų reakcijų į bet kokį maisto produktą dažnis populiaciniuose tyrimuose reikšmingai skiriasi ir siekia nuo 3 % iki 35 %: alergija pienui nurodoma nuo 1,2 % iki 17 % vaikų, kiaušiniui – nuo 0,2 % iki 7 %, žemės riešutams ir žuviai – 0 % - 2 %, vėžiagyviams – 0 % - 10 %. Toje pačioje amžiaus grupėje alerginių reakcijų, patvirtintų maisto provokaciniais mėginiais, dažnis buvo raiškiai mažesnis. Iš 6 atliktų tyrimų, kuomet buvo atliekami oraliniai provokaciniai mėginiai, alergijos maistui paplitimas nustatytas nuo 1 % iki 10,8 %: pienui – nuo 0 % iki 3 % vaikų, kiaušiniui - apie 1,7 %, žemės riešutams – 0,2 % iki 1,6 %<sup>15,21</sup>.

Tikslų duomenų apie alergijos maistui paplitimą skirtingose Europos šalyse taip pat nėra daug. Dažniausiai alergija karvės pienui buvo nustatyta 2,3 % kūdikių Nyderlanduose ir 2,2 % Danijoje<sup>22 23</sup>, tuo tarpu alergija kiaušiniui – 1,7 % tarp 3 metų amžiaus Danijos vaikų<sup>20</sup>. Nors šie duomenys buvo gauti atlikus provokacijas maistu, vis tik dauguma jų buvo atviros ar

vienpusiai užslaptintos, taip pat skyrėsi naudota tyrimuose provokacinių mėginių metodika.

Daugelis atliktų tyrimų įrodė tiesioginį ryšį tarp AD ir alergijos maistui. Atopiniu dermatitu serga apie 10 % vaikų. Atlikus *PubMed* ir *Medline* duomenų bazėse skelbiamos literatūros analizę nustatyta, kas maisto alergenai provokuoja AD ~35 % pacientų. Pienas, kiaušinis, kviečiai, soja ir žemės riešutai lemia apie 75 % maisto sukkelto atopinio dermatito atvejų <sup>24</sup>.

Nurodoma, kad maisto alergijos paplitimas tarp AD sergančių vaikų yra reikšmingai didesnis, nei bendrojoje populiacijoje <sup>25</sup>. 45 % vaikų pirmieji AD simptomai pasireiškia pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais, 60 % - pirmaisiais gyvenimo metais, o iki 5 metų amžiaus mažiausiai 85 % vaikų <sup>26</sup>. Beveik trečdaliui AD sergančių vaikų buvo diagnozuota alergija KP, apie 40 – 50 % alergiškų KP kūdikių iki 1 metų amžiaus sirgo AD <sup>27</sup>.

Atopinio dermatito sunkumas taip pat iš dalies priklauso nuo alergijos maistui. 2004 metais Irane atliktu tyrimu nustatyta, kad atopiniu dermatitu sergančių vaikų vidutinis SCORAD indeksas buvo 60,7 alergiškiems KP ir 44,3 – nealergiškiems vaikams <sup>28</sup>. Barry M. ir kt. tyrimo metu nustatyta, kad sensibilizacija pienui ir kiaušiniui buvo dažnesnė vaikams, sergantiems sunkesniu AD, o ankstyvoje kūdikystėje diagnozuota sensibilizacija buvo susijusi su ilgesniu AD persistavimu 18 mėnesių amžiuje <sup>29</sup>.

### *2.3 Alergijos maistui paplitimo tyrimai naujagimių kohortose*

---

Yra paskelbta keletas bronchų astmos ir alerginių ligų kohortinių tyrimų analizių (GA<sup>2</sup>LEN <sup>30</sup>, Europrevall <sup>15</sup> projektai), tačiau paskelbtų duomenų apie tikrąjį AM paplitimą tarp mažamečių vaikų nepakanka.

Atlikus literatūros analizę buvo rasta 10 pagrindinių naujagimių kohortų, kuriose buvo tiriamas padidėjusio jautrumo ir alergijos maistui paplitimas (žr. 2 lentelę).

**2 lentelė** Naujagimių kohortos, tyrusios padidėjusio jautrumo maistui reakcijų paplitimą

<b>Nr.</b>	<b>Tyrimo akronimas</b>	<b>Pradžia, metai</b>	<b>Įtraukta vaikų</b>	<b>Įtraukimo vieta, centrai</b>	<b>Pagrindinis tyrėjas</b>
1.	Odence	1985	276	Odence (Danija), universitetinė ligoninė	A.Host, S.Halken
2.	Isle of Wight	1989	1456	Isle of Wight (UK), Moterų konsultacinė klinika	H.Arshad, G.Roberts
3.	MAS	1990	1314	Berlynas, Duseldorfas, Freiburgas, Maincas, Miunchenas (Vokietija), 6 universitetinės ligoninės	U.Wahn, S.Lau
4.	GINI-B	1996	3739	Miunchenas (8 ligoninės) ir Veselis (7 ligoninės) (Vokietija)	U.Kramer A. von Berg
5.	LISA	1997	3097	Leipcigas (visi 4 akušerijos skyriai), Miunchenas (6 ligoninės), Veselis (3 ligoninės)	H-E Wichmann, J.Heinrich
6.	DARC	1998	562	Odence ir sritis apie miestą (Danija), universitetinė ligoninė	C.Bindslev -Jensen
7.	KOALA	2001	2834	Pietų, centrinė, vakarų Olandijos akušerinės klinikos ir ligoninės	C. Thijs
8.	PLANK - K	2004	205	Kaunas (Lietuva) 1 didelė ligoninė	R.Dubakienė



Nr.	Tyrimo akronimas	Pradžia, metai	Įtraukta vaikų	Įtraukimo vieta, centrai	Pagrindinis tyrėjas
9.	ALADDIN	2004	330	Jarna, sritis šalia Stokholmo (Švedija) antroposofiniai ir tradiciniai motinystės rūpybos centrai	J.Alm
10	EURO- PREVALL	2005	12274	9 Europos šalys (Didžioji Britanija, Graikija, Italija, Islandija, Lenkija, Lietuva, Olandija, Vokietija, Ispanija)	C. Mills

### ***1. Odence kohorta***

Ši kohorta buvo suformuota Odense mieste, Danijoje, iš 1749 naujagimių, gimusių 1985 metais Odense Universitetinėje ligoninėje. Tyrimo tikslas buvo ištirti alergijos ir (arba) netoleravimo karvės pieno baltymams pirmaisiais gyvenimo metais paplitimą ir ypatumus. Norint nustatyti ir ištirti sensibilizacijos ir alerginių ligų paplitimą bei jų natūralią eigą vaikystėje, 276 šios kohortos naujagimiai atsitiktine tvarka buvo atrinkti prospektyviam neintervenciniam tyrimui. Vaikai buvo tiriami, pildomi klausimynai, atliekami odos dūrio mėginiai (ODM) ir specifinių imunoglobulinų E (sIgE) nustatymo tyrimai jiems esant 18 mėnesių, 5, 10 ir 15 metų amžiaus. AM buvo patvirtinama esant teigiamiems tyrimams, išnykus simptomams po du kartus taikytos eliminacinės dietos, pakartotinam simptomų atsiradimui kontroliuojamos provokacijos metu ir (arba) paneigus kitas maisto netoleravimo priežastis. Dažniausiai buvo atliekamos atviros provokacijos, tačiau, jei rezultatas būdavo abejotinas, buvo atliekamas ASPKPOM. Įvertinus atliktus tyrimus, maisto alergija buvo nustatyta 19 (7 %) 18 mėnesių amžiaus vaikų, 7 (3 %) 5 metų amžiaus vaikų ir 15 (7 %) 10 metų amžiaus vaikų<sup>31</sup>.

## 2. *Isle of Wight* kohorta

Visos populiacijos kohorta buvo suformuota Vaito saloje (angl. *Isle of Wight*) saloje, Didžiojoje Britanijoje. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo nustatyti padidėjusio jautrumo į maistą reakcijų paplitimą ir sukauptąjį dažnį. Buvo išskirti du šios kohortos ištyrimo etapai. Pirmasis etapas vyko 2001 ir 2002 metais. Visi 1, 2 ir 3 metų amžiaus salos vaikai buvo pakviesti į kliniką medicininiam ištyrimui pagal detalai sudarytą planą ir klausimynus. Tyrimo populiaciją sudarė 969 (91 % iš visos tikslinės populiacijos) vaikai. Buvo siekiama visiems vaikams atlikti ODM standartiniams maisto alergenams (pienui, kiaušiniui, kviečiams, riešutams, sezamui ir žuviai), inhaliaciniams alergenams ir kitiems alergenams, jeigu surinkus anamnezę jie buvo įtarti. Esant teigiamai ligos anamnezei ir ODM vaikai buvo kviečiami atlikti provokacijas maistu. Šio tyrimo pirmojo etapo metu nustatyta, kad alergijos maistui paplitimas pirmaisiais gyvenimo metais buvo nuo 2,2 % iki 5,5 %, kuris yra žymiai mažesnis, nei nustatytas remiantis tik tėvų pranešimais (33,7 %). Padidėjęs jautrumas maistui buvo nustatytas 5,3 % vaikų iki 3 metų amžiaus: 1 metų – 2,2 %, 2 metų – 3,8 %, 3 metų – 4,5 %. Dažniausios padidėjusio jautrumo reakcijos į pieną ir kiaušinių pasireiškė pirmaisiais 3 gyvenimo metais. Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad 80 % ir 50 % vaikų išnyko padidėjęs jautrumas maistui, atitinkamai, pienui ir kiaušiniui ties 3 metų amžiaus riba<sup>32</sup>.

*Isle of Wight* kohortos tyrimo antrojo etapo metu buvo tiriamas maisto alergijos paplitimas tarp 6 metų amžiaus vaikų. Tyrimas buvo pradėtas 2003 metų rugsėjo mėnesį, baigtas 2004 metų rugpjūtį. Šiame tyrime dalyvavo 798 6 metų amžiaus vietovės vaikai. Iš viso 94 (11,8 %) šešiamečių pastebėjo nepageidaujamas reakcijas į maistą ar maisto sudedamąsias dalis. Sensibilizacija įprastiems maisto alergenams nustatyta 25 iš 700 (3,6 %) vaikams. Provokacijomis maistu ir (arba) teigiama anamneze ir ODM nustatytas padidėjusio jautrumo maistui paplitimas buvo 2,5 % ASPKPOM

patvirtintas ir (arba) teigiama anamneze ir ODM nustatytas alergijos maistui paplitimas buvo 1,6 %. Pagal atliktas provokacijas maistu dažniausiai nustatyti maisto alergenai buvo pienas, žemės riešutai ir kviečiai <sup>32</sup>.

### **3. MAS (Multicentre allergy study – daugiacentris alergijos tyrimas) kohorta**

Šis tyrimas buvo pradėtas Vokietijoje norint įvertinti įvairių klinikinių ir imunologinių parametrų prognostinę vertę, taip pat aplinkos alergenų ir provokuojančių faktorių poveikio reikšmę atopinių ligų išsivystymui ankstyvoje vaikystėje. Šis tyrimas buvo vykdomas 5 Vokietijos miestuose ir 6 akušerijos skyriuose (Berlyne, Duseldorfe, Freiburge, Maince ir Miunchene).

Į šį kohortinį prospektyvinį tyrimą buvo įtraukti 1314 naujagimių, gimusių tyrimo centruose nuo 1990 metų sausio 1d. iki gruodžio 31d. 499 kūdikiams (38 %) buvo nustatyta didelė rizika atopinei ligai, nes mažiausiai du šeimos nariai buvo atopiški ir (arba) virkštelės kraujyje IgE koncentracija buvo didesnė nei 0,9 kU/l. Iš kitų naujagimių atsitiktine tvarka buvo sudaryta kontrolinė grupė, į kurią įtraukta buvo 815 vaikų (62 %). Kohortos tiriamieji su savo tėvais reguliariai atvykdavo ištyrimui ir apklausai 1-ąjį, 3-įjį, 6-ąjį, 12-ąjį, 18-ąjį ir 24-ąjį amžiaus mėnesį. Kraujo mėginiai sIgE prieš dažniausius maisto alergenų nustatymui buvo imami 12-ąjį ir 24-ąjį amžiaus mėnesį.

Atlikus visų 12 mėn. amžiaus vaikų duomenų analizę, sensibilizacija mažiausiai vienam iš 9 dažniausių alergenų buvo nustatyta 16 % vaikų, o 24 mėn. amžiuje – 24 % vaikų. Specifinė sensibilizacija nustatyta daugiausiai maisto alergenams, tuo tarpu sensibilizacija kambario ir lauko alergenams iki 2 metų amžiaus nebuvo dažna. Maisto alergenams įsijautrinusių vaikų procentas didėjo priklausomai nuo atopinio dermatito trukmės ir sunkumo <sup>33</sup>.

### **4. GINI-B (The German Infant Nutritional Intervention) kohorta**

Tai daugiacentris, abipusiai užslaptintas, atsitiktinių imčių tyrimas. Nuo 1995 iki 1998 metų 2 Vokietijos srityse (Miuncheno ir Veselio) 5991

naujagimiais buvo įtrauktas į GINI plus tyrimą, 2252 iš šių vaikų, visi su teigiama šeimine atopinių ligų anamneze, buvo įtraukti į GINI tyrimą, kuris buvo sudarytas norint ištirti įvairių kūdikių mitybai skirtų hidrolizuotų karvės pieno mišinių apsauginį poveikį atopinių ligų išsivystymui. 12-ąjį amžiaus mėnesį buvo matuojami sIgE prieš pieno baltymus, kiaušinių, soją ir inhaliacinius alergenų. Įvertinus surinktus duomenis, sensibilizacija buvo nustatyta 10,9 % vaikų: 9,8 % 12 mėnesių amžiaus vaikų nustatyta sensibilizacija mažiausiai 1 maisto alergenui ir 2,7 % – 2 ir daugiau alergenams<sup>34</sup>.

5. *LISA (Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the development of Allergies in Childhood – su gyvenimo būdu susijusių veiksnių įtaka imuninei sistemai ir alergijų išsivystymui vaikystėje) kohorta*

LISA tyrimo tikslas buvo ištirti nuo IgE priklausomos alergijos simptomus ar ligas pirmaisiais 2 gyvenimo metais ir nustatyti imuninės sistemos brandos ir aktyvavimo rodiklius. Į šį tyrimą buvo įtraukti 3097 naujagimiai, gimę nuo 1997 metų lapkričio iki 1999 metų sausio mėnesio keturių Vokietijos miestų (Miuncheno, Leipcigo, Veselio, Bad Honefo) gimdymo namuose. Vaikams esant 2 ir 6 metų amžiaus buvo imamas kraujo mėginys ir atliekamas fizinis ištyrimas. Buvo tiriami sIgE prieš dažniausius maisto alergenų – kiaušinių, pieną, kviečius, žemės riešutus, soją ir menkę (taip pat ir prieš 6 dažniausius įkvepiamus alergenų). Sensibilizacija buvo nustatyta 12 % 2 metų amžiaus vaikų, o tik maisto alergenams – 9 % vaikų. Asociacijos tarp laiko momento, kada buvo pradėta maitinti karvės pieno ir kiaušinio baltymų turinčiu maistu ir atopinės sensibilizacijos minėtiems produktams nebuvo nustatyta<sup>35</sup>. Taigi, šis tyrimas paneigė vėlesnio kieto maisto įvedimo į mitybą (nuo 4 ar 6 mėnesio) apsauginę bronchų astmos, alerginio rinito, ar sensibilizacijos maistui bei inhaliaciniams alergenams išsivystymui 6 metų amžiuje<sup>36</sup> reikšmę.

## 6. DARC kohorta

Danijos Alergijos Tyrimų Centro (*The Danish Allergy Research Centre – DARC*) kohorta – populiacinis, neintervencinis, viencentris iš 562 naujagimių, gimusių Odence Universitetinėje ligoninėje, Danijoje, kohortos tyrimas. Šio tyrimo tikslai buvo nustatyti padidėjusio jautrumo maistui, patvirtintą oraliniais mėginiais, paplitimą ir eigą nuo gimimo iki 6 metų amžiaus vaikams; nustatyti koreliaciją tarp padidėjusio jautrumo maistui ir atopinio dermatito ir apibrėžti ryšį tarp sensibilizacijos maisto alergenams ir klinikinių simptomų. Vaikai buvo įtraukti į tyrimą paprastosios atrankos būdu iš visų vaikų ( $n = 1095$ ), gimusių pirmosiomis 14 kiekvieno mėnesio dienomis nuo 1998 metų lapkričio iki 1999 metų lapkričio. Įtariamas padidėjęs jautrumas maistui buvo diagnozuojamas arba kai tėvai pranešdavo apie pasireiškusią nepegeidaujamą reakciją į maistą apklausos metu, arba kai vaikui buvo nustatomas mažiausiai vienas teigiamas atliktų tyrimų rezultatas ( $ODM \geq 3$  mm arba  $sIgE \geq 1$  klasė maisto alergenams ir be aiškios neigiamos anamnezės, t.y., paneigus, kad vaikas reguliariai vartojo maistą kaltininką be jokių simptomų). Vaikams, kuriems buvo įtariamas padidėjęs jautrumas maistui, buvo atliekami pagal Europos Alergologų ir Klinikinių Imunologų Akademijos (angl. *EAACI*) rekomendacijas<sup>37</sup> standartizuoti oraliniai provokaciniai mėginiai.

Rezultatai parodė, kad per 6 metus 65 vaikams (12 %) pasireiškė atopinis dermatitas, dilgėlinė ar sloga, kuomet buvo suvalgytas maistas, daugiausiai karvės pienas, vištos kiaušinis, žemės riešutai ar kviečiai. Iš jų tik 30 vaikų anksčiau turėjo simptomų, rodančių padidėjusį jautrumą maistui, o likusiems 36 vaikams buvo teigiami ODM ar sIgE be aiškios anamnezės. Visiems 66 vaikams buvo atlikta 120 provokacijų maistu su 16 maisto produktu, iš kurių 112 buvo atviros ir 8 ASPKPOM. Per 6 metus 20 (3,7 %) vaikų provokaciniais mėginiais buvo patvirtintas padidėjęs jautrumas maistui. Padidėjęs jautrumas anksčiausiai nustatytas 6 mėnesių amžiuje - 2 iš 483 vaikams (0,4 %). Jo dažnis 12-ąjį amžiaus mėnesį padidėjo iki 1,3 %, 18-ąjį amžiaus mėnesį pasiekė piką (3,6 %) ir po to mažėjo iki 3,4 % 36-ąjį mėnesį ir

iki 1,2 % 72-ąjį amžiaus mėnesį. Pirmaisiais 12 gyvenimo mėnesių karvės pienas buvo dažniausiai paplitęs maisto alergenai (iki beveik 2/3 visų padidėjusio jautrumo maistui atvejų). Nuo 18-ojo amžiaus mėnesio buvo dažniausias alergenai kiaušiniai - daugiau nei 60 % visų atvejų. 72 mėnesių amžiuje visi vaikai išaugo alergiją karvės pienui ir 80 % - alergiją kiaušiniui. Padidėjęs jautrumas žemės riešutams pirmą kartą nustatytas 18-ąjį amžiaus mėnesį. Alergija kviečiams, žuviai ar sojai nebuvo patvirtinta nei vienu atveju

38

## **7. KOALA kohorta**

Akronimas KOALA olandų kalboje reiškia Vaikas, Tėvai ir Sveikata: gyvenimo būdas ir genetinė sandara. Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti veiksnius darančius įtaką atopinių ligų klinikiniam pasireiškimui, daugiausiai kreipiant dėmesį į gyvenimo būdą (t.y. antroposofiją, vakcinaciją, antibiotikų vartojimą, valgymo įpročius, maitinimą krūtimi ir motinos pieno sudėtį, žarnyno mikrofloros sudėtį, pirmaisiais gyvenimo metais pasireiškusias infekcijas ir genų-aplinkos tarpusavio sąveiką) Olandijoje.

Nėščiujų įtraukimas į šį tyrimą prasidėjo 2000 metų spalio mėnesį. Visų pirma buvo atrinktos dalyvės gyvenančios „tradicinį gyvenimo būdą“ (n = 2343) iš vykstančio prospektyvinio kohortinio tyrimo (n = 7020), tiriančio su nėštumu susijusio dubens skausmo paplitimą. Taip pat nėščiosios (n = 491), gyvenančios „alternatyvų“ gyvenimo būdą pagal vaikų auginimo praktiką, mitybos įpročius (natūralus, vegetariškas), vakcinacijos schemas ir (arba) antibiotikų vartojimą, buvo įtrauktos natūralaus maisto parduotuvėse, antroposofinio gydymo būdo gydytojų ir akušerių priimamuosiuose (gydymo būdas paremtas pirmiausia savigydos jėgų stimuliacija, savitu būdu pasinaudojant homeopatijos ir natūralias gydymo priemones), Šteinerio (Valdorfo) mokyklose ir tam skirtose parduotuvėse. Visos dalyvės buvo įtrauktos 14 – 18-ąją nėštumo savaitę. Iš dalyvių pogrupio, sudaryto ir su tradiciniu, ir su alternatyviu gyvenimo būdu, buvo paimtas motinų kraujo,

krūties pieno ir 1 mėnesio amžiaus kūdikio išmatų mėginiai, 1 metų amžiaus kūdikio kapiliarinis kraujas, veninis kraujas, vaiko ir abiejų tėvų žando gleivinės tepinėlis genetiniam tyrimams<sup>39</sup>. Sensibilizacija maisto produktams buvo nustatyta 17,4 % 12 mėnesių amžiaus vaikų, iš jų karvės pienui – 13,0 %, vištos kiaušiniui – 11,1 % vaikų<sup>40</sup>.

#### **8. PLANK- K (Pirmoji Lietuvos Alergiškų Naujagimių Kohorta- K) kohorta**

Tai pirmoji Lietuvos ir Rytų Europos alergiškų naujagimių kohorta. 205 nėščiosios buvo įtrauktos į tyrimą Kauno II-os klinikinės ligoninės Akušerijos skyriuje 2004 - 2005 metais. Prieš gimdymą moterys buvo apklaustos pagal alergologinį klausimyną, kurį sudarė 215 klausimų apie jų ir šeimos bei giminaičių susirgimus alerginėmis ligomis, jautrumą maistui, vaistams ar cheminėms medžiagoms, gyvenamosios aplinkos bei būsto ypatumus, žalingus įpročius, naminius gyvūnus. Nėštumo ir gimdymo duomenys surinkti pagal sudarytą originalią 80 klausimų anketą. Tiriamosios buvo suskirstytos į 3 grupes: sveikos, alergiškos ir atopiškos. Buvo tirtas įvairių aplinkos veiksnių poveikis jų įsijautrinimui. Gimus naujagimiui buvo paimamas virkštelės kraujas ir motinos krūties pienas sIgE nustatymui (iš maisto produktų tirta sensibilizacija pienui, kiaušiniui, kviečiams). Kartu tirtas ir motinų jautrumas įvairiems alergenams, tarp jų ir maisto produktams. AM atopiškų moterų grupėje buvo ypač dažna ir siekė net 61,54 %. ( $p < 0,001$ ), alergiškų grupėje ji siekė 43,10 % ( $p < 0,001$ ), o sveikų moterų grupėje - 14,05 % Lyginant alergiškas moteris su sveikomis, statistiškai patikimai daugiau alergiškų moterų grupėje buvo sergantys alerginėmis ligomis moters vaikai arba kiti giminaičiai. Giminaičių sergamumas šienlige buvo statistiškai nereikšmingas. Vaikams esant 1,5 metų amžiaus motinos buvo apklaustos telefonu. 53 iš 205 vaikams (25,8 %) buvo pastebėta alergija. Pusė šių vaikų motinų buvo atopiškos, po ketvirtadalį - sveikos ir alergiškos<sup>41</sup>.

**9. ALADDIN** (*The Assessment of Lifestyle and Allergic Disease During Infancy – Gyvenimo ūdo ir Alerginių Ligų Kūdikystėje Vertinimas*)  
**kohorta**

Ši kohorta sudaryta norint išsiaiškinti antroposofinio gyvenimo būdo reikšmę alerginių ligų išsivystymui vaikystėje, prospektyviai tiriant paimtus biologinius mėginius tiek nėštumo metu, tiek ir gimus kūdikiui. Į šį tyrimą buvo įtrauktos visos besilaukiančios motinos, nuo 2004 metų rugsėjo iki 2007 metų lapkričio mėnesio apsilankiusios antroposofiniuose medicinos centruose Jarnoje ir Stokholme, taip pat įprastuose medicinos centruose Jarnos regione. Iš viso buvo įtraukta 330 (65,4 % (189 iš 289) iš antroposofinių centrų ir 70,1 % (141 iš 201) iš tradicinių centrų) potencialiai tinkamų šeimų. Tiriamieji buvo suskirstyti į šias grupes: 82 šeimos, propaguojančios antroposofinį, 120 - dalinai antroposofinį ir 100 - neantroposofinį gyvenimo būdą. Ištirimo metu tėvai pildė klausimynus, tėvų kraujo mėginiai buvo paimti įtraukimo į tyrimą momentu, vaiko kraujo mėginiai buvo paimti gimimo metu (virkštelės kraujas), 6-ąjį, 12-ąjį ir 24-ąjį amžiaus mėnesiais. Kraujo serume buvo tirti sIgE prieš septynis dažniausius alergenų – vištos kiaušinių, karvės pieną, žemės riešutus, katę, šunį, beržą ir motiejuką.

Įvertinus tyrimus, sensibilizacija minėtiems alergenams buvo nustatyta 23 (7 %) 6 mėnesių amžiaus vaikams, iš kurių 20 (87 %) išliko įsijautrinę iki 12 mėnesių amžiaus bei 18 (78 %) - iki 24 mėnesių. Vaikams iš antroposofinių šeimų nustatyta mažesnė rizika sensibilizacijai pirmaisiais gyvenimo metais, lyginant su neantroposofinių šeimų vaikais ( $p = 0,004$ ). Vaikams su dalinai antroposofiniu gyvenimo būdu pavojus taip pat buvo mažesnis, lyginant su tradiciniu gyvenimo būdu ( $p = 0,002$ ), tačiau nuo antroposofinio gyvenimo būdo reikšmingai nesiskyrė<sup>42</sup>.










**10. EUROPREVALL** naujagimių kohorta

Tai pirmasis pasaulyje tyrimas, specialiai sudarytas tik alergijos maistui ištyrimui. Šios naujagimių kohortos pradinis tikslas buvo nustatyti ir palyginti



patvirtintų alerginių reakcijų į maistą paplitimą tarp mažų vaikų devyniose Europos šalyse. Antriniai tikslai – ištirti galimų lemiamų veiksnių, tokių kaip genetinis pagrindas (tiriant ir vaikų ir tėvų pavyzdžius), mamos mityba nėštumo metu ir maitinant krūtimi, maisto vartojimas po gimimo, infekcijos, psicho-socialiniai ir aplinkos faktoriai, reikšmę alergijos maistui išsivystymui. Ši naujagimių kohorta suformuota kaip bendras devynių regionų Europoje daugiacentris tyrimas. Šiaurinio klimato regioną atstovavo Reikjavikas (Islandija); jūrinį regioną Sauthemptonas (Didžioji Britanija) ir Amsterdamas (Olandija); centrinę Europą - Berlynas (Vokietija), Lodzė (Lenkija) ir Vilnius (Lietuva); viduržemio jūros regioną – Madridas (Ispanija) ir Atėnai (Graikija) (žr. 3 lentelę).

**3 lentelė** *Europrevall naujagimių kohortiniame tyrime dalyvavusios šalys ir dalyvių skaičius.*

										
	Vokietija	Lenkija	Graikija	Didžioji Britanija	Ispanija	Olandija	Islandija	Lietuva	Italija	Europa
Dalyviai	1537	1513	1132	1204	1540	951	1339	1558	1500	12274
Atsisakę dalyvauti	1352	123	282	401	531	107	435	88	191	3510
Iš viso	2889	1636	1414	1605	2071	1058	1774	1646	1691	15784

Apibendrinus galima teigti, kad minimuose naujagimių kohortiniuose tyrimuose padidėjusio jautrumo maistui dažnis labai varijuoja. Visos minėtos kohortos daugiausia sensibilizaciją vertino pagal pasireiškusius simptomus, matuojant specifinius IgE ir/ar atliekant ODM įvairiems alergenams, o ne standartizuotas provokacijas maistu. Tad pagal visų atliktų tyrimų rezultatus yra sunku nustatyti tikslų alergijos maistui paplitimo dažnį. O tai galėjo lemti daugelis priežasčių. Pirma, kadangi dauguma literatūroje minimų tyrimų rezultatų buvo paremti tik alergijos maistui įtarimu, todėl dažniausiai alergijos

maistui paplitimas buvo pervertinamas. Be to, nauji, labiau jautrūs ir specifiški diagnostikos metodai pastaruoju metu tapo labiau prieinami ir naudojami, jau yra išleistas naujos alergijos maistui diagnostikos rekomendacijos, tad anksčiau pradėti ir atlikti tyrimai gali būti mažiau tikslūs ir informatyvūs.

Nors tyrimai ir būdavo atliekami skirtingo amžiaus vaikams, vis tiksliai analizuojant visas kohortas, galima nustatyti tam tikrus sutapimus, kurie leidžia palyginti duomenis (4 lentelė). Analizuoti tyrimai patvirtino nuomonę, kad padidėjęs jautrumas maistui pasiekia piką pirmaisiais gyvenimo metais, po ko daugumai vaikų AM išnyksta.

**4 lentelė** Padidėjusio jautrumo maistui reakcijų paplitimas, nustatytas įvairių kohortinių tyrimų metu

Kohorta	Tiriamųjų amžius						
	6mėn.	12mėn.	18mėn.	2m.	3m.	5m.	6m.
Odense	-	-	7 %	-	-	3%	-
Isle of Wight	-	2.2%	-	3.8%	4.5%	-	3.6%
MAS	-	16%	-	24%	-	-	-
GINI-B	-	9.8%	-	-	-	-	-
LISA	-	-	-	9%	-	-	-
DARC	0.4%	1.3%	3.6%	3.4%	1.2%	-	3.7%
KOALA	-	17.4%	-	-	-	-	-
PLANK - K	-	-	25.8%	-	-	-	-
ALADDIN	7%	11.5%	-	-	-	-	-
EUROPREVALL	-	-	-	-	-	-	-

(-, - ' nėra duomenų)

Lentelė sudaryta autorės

#### 2.4 Alergijos maistui rizikos veiksniai

Šiuo metu turimos žinios apie aplinkos veiksniai, kurie galimai padidina riziką alergijai maistui išsivystyti, yra nepakankamos. Kaip teigiama mokslinėje literatūroje, AM paplitimas didėja, o tai negali būti aiškinama vien

tik genetiniais pokyčiais. Išorinių veiksnių, tokių kaip dietos ar gyvenimo būdo, poveikis taip pat turi tam įtakos <sup>43</sup>.

### *Genetiniai veiksniai*

Nors nepanašu, kad tik genetiniai rizikos veiksniai yra pastarųjų dešimtmečių alergijos maistui dažnėjimo priežastis, vis tiktai neabejojama, kad genai turi nemažai įtakos alergijos maistui, kaip ir kitų atopinių ligų (bronchų astmos ar egzemos) pasireiškimui. Kol kas nėra iki galo išaiškinta, ar tas pats genetinis polimorfizmas, kuris yra susijęs su bronchų astma ir egzema, taip pat būdingas ir AM, ar yra unikalus, būdingas tik šiai ligai <sup>44</sup>.

Vienintelis aiškus rizikos veiksnys, numatomas dar prieš atopinio maršo pradžia, yra šeiminė atopijos anamnezė <sup>45</sup>. Skandinavijoje atlikti tyrimai parodė, kad vidutiniškai 40 % 7 metų amžiaus vaikų, kurių abu tėvai yra atopiški, serga atopine liga <sup>46</sup>. Artimiausiam giminaičiui (broliui ar seseriai) ar vienam iš tėvų nustatyta alergija maistui taip pat didina alergijos maistui išsivystymo galimybę <sup>47</sup>. Prospektyvinio tyrimo metu buvo patvirtinta, kad kūdikiams, kurių tėvai buvo atopiški (vidutiniškai pusės vaikų vienas ir pusės abu tėvai buvo atopiški), atopinė liga išsivystė daugiau nei 70 % jų, o alergija maistui - vidutiniškai 25 % nuo gimimo iki 7 metų amžiaus vaikų <sup>48</sup>.

### *Motinių ir vaikų mityba, kaip rizikos alergijai maistui veiksnys*

Apsisaugojimas nuo AM išsivystymo vengiant alergeno neštumo, žindymo ir kūdikystės metu anksčiau buvo laikoma efektyvia visuomenės sveikatos politika, nors šią teoriją patvirtinančių epidemiologinių duomenų buvo labai mažai <sup>48</sup>. Iki šiol intervenciniais tyrimais neįrodyta, kad eliminacinė dieta apsaugo nuo IgE priklausomos AM išsivystymo. Galimi keturi to paaiškinimai. Visų pirma, vien tik kontaktas su alergenais nėra toks reikšmingas AM išsivystymui. AM yra antigenui-spezifinė imuninės sistemos liga, o kontaktas su antigenu yra būtinas T ląstelių brandimui, afiniteto subrandimui ir izotipų pasikeitimui. Antra, anksčiau atliktuose tyrimuose

alergeno kiekio sumažinimas dietoje nebuvo efektyvus ir griežta eliminacinė dieta taip pat nebuvo pakankamai veiksminga norint išvengti AM išsivystymo. Galbūt, teoriškai, „visiškas“ alergeno vengimas galėtų sėkmingai apsaugoti nuo AM atsiradimo, bet atliktų kruopščių eliminacinių tyrimų metu griežtas dietos laikymasis nesumažino AM paplitimo<sup>48,49</sup>. Trečia, sensibilizacija maisto alergenams neatsiranda kaip valgymo pasekmė, bet kitais ekspozicijos keliais. Daugeliu modelių su pelėmis tyrimų metu patvirtinta, kad sensibilizacija antigenai išsivysto kontakto su oda metu. Tokiu atveju alergeno vengimo paradigma turi trūkumų. Keleto ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ankstyvas maisto davimas netgi apsaugo nuo AM išsivystymo ir paspartina tolerancijos atsiradimą<sup>50</sup>.

Išskirtinio žindymo trukmė vis dar diskutuotina, bet daugelis medicininių organizacijų, tokių kaip Europos Vaikų Alergologų ir Klinikinių Imunologų organizacija bei Europos Vaikų Gastroenterologų, Hepatologų ir Mitybos specialistų organizacija, rekomenduoja žindyti iki 4-6 mėnesių amžiaus. PSO rekomenduoja žindyti taip pat iki 6 mėnesių<sup>51</sup>. Daugelyje šalių kol kas nėra patvirtintų specifinių žindymo rekomendacijų, skirtų alerginių ligų prevencijai, bet dauguma rekomenduoja išskirtinai žindyti iki 4–6 mėnesių.

Maitinimą išskirtinai tik krūties pienu iki 4 mėnesių analizavusių tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Kai kurių tyrimų metu buvo nustatyta mažesnė AM išsivystymo rizika, tuo tarpu kiti tyrimai tokio ryšio nenustatė<sup>52</sup>. Nors egzistuoja aiškūs klinikiniai įrodymai, kad kontaktas su mažais alergeno kiekiais, esančiais krūties piene, gali lemti alergijos išsivystymą, bet pagal naujausius duomenis alergeno-imunoglobulino imuniniai kompleksai piene taip pat gali apsaugoti naujagimius nuo alergijos išsivystymo<sup>50</sup>. Sistemine literatūros apžvalga parodė, kad egzistuoja ryšys tarp didelės rizikos kūdikių išskirtinio žindymo iki 4 mėnesių ir mažesnės rizikos alergijos karvės pienui (bet ne bendrai alergijos maistui) išsivystymo, lyginant su tais, kurie buvo maitinami įprastu KP mišiniu<sup>53,54</sup>. Vis tik tai dar nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima daryti vieningas išvadas apie naudą visai populiacijai<sup>55</sup>.

Nors nurodoma, kad didelės rizikos žindančioms motinoms paskirta alergenų vengimo dieta gali sumažinti atopinio dermatito riziką vaikui, o jau sergantiems AD vaikams ligą gali palengvinti, tačiau šios hipotezės patvirtinimui reikia atlikti daugiau klinikinių tyrimų <sup>56</sup>. Iki šiol laikomasi nuomonės, kad didelės rizikos nėščiajai paskirta dieta be alergizuojančių produktų nesumažina atopinių ligų išsivystymo rizikos jos būsimam vaikui, tačiau priešingai, tokia dieta gali neigiamai paveikti motinos ir vaisiaus sveikatą.

Tuo atveju, kai nepavyksta žindyti ar motinos pieno nepakanka, daugumoje šalių rekomenduojama vaikams, kuriems yra rizika išsivystyti alergijai, duoti hipoalerginius (hidrolizuotus) mišinius. Duomenų, įrodančių, kad KP mišinys, lyginant su krūties pienu, apsaugo nuo atopinės ligos, nepakanka, bet tiems vaikams, kuriems yra didelė alergijos rizika ir kurių nepavyksta pirmaisiais 4-6 gyvenimo mėnesiais išskirtinai žindyti, rekomenduojamas hidrolizuotas KP mišinys, kuris greičiausiai apsaugos nuo alerginių ligų ir alergijos KP išsivystymo. Labai hidrolizuotas mišinys gali būti šiek tiek naudingesnis, nei iš dalies hidrolizuotas, bet tai patvirtinančių įrodymų taip pat nepakanka. Dauguma tyrimų, analizavusių mišinių įtaką AM išsivystymui, atlikti gana seniai <sup>57</sup> ir iki šiol naujų duomenų neskelbiama. Nustatyta, kad labai hidrolizuoti mišiniai kūdikiams sumažina alergijos KP išsivystymo riziką. Randomizuoto tyrimo metu, tyrusio 6209 išnešiotus naujagimius <sup>58</sup>, nustatyta, kad maitinimas įprastu KP mišiniu padidina alergijos KP riziką, lyginant su labai hidrolizuotais mišiniais maitintais naujagimiais. Įtaka alergijai kitiems maisto alergenams iki šiol taip pat nebuvo tirta. Nors teigiama, kad iš dalies hidrolizuoti mišiniai sumažina AM riziką, šių mišinių įtaka AM buvo tirta tik praėjusio amžiaus pabaigoje. Taigi, darytina išvada, kad reikia atlikti žymiai daugiau tyrimų, pagrindžiančių hipoalerginių mišinių kaip prevencinės AM priemonės vartojimo rekomendacijas. Tyrimų rezultatai, nurodantys, kad sojos mišiniai apsaugo nuo atopinės ligos, taip pat yra nepakankami <sup>55</sup>.

Keliais tyrimais, kurių metu buvo vertinama primaitinimo kietu maistu pradžios įtaka AM išsivystymui, nustatyta, kad primaitinimo atidėjimas iki 4-6 mėnesių amžiaus apsaugo nuo atopinės ligos atsiradimo. Vis dėlto trūksta duomenų, įrodančių tokią apsauginę kieto maisto reikšmę vaikus pradėjus primaitinti tarp 4 ir 6 amžiaus mėnesio<sup>46</sup>.

Anksčiau buvo rekomenduojama pradėti duoti kietą maistą vyresniems nei 6 mėnesių amžiaus kūdikiams. Bet iki šiol nėra įrodyta, kad tai apsaugo nuo AM išsivystymo<sup>59</sup>. Priešingai, nustatyta, kad uždelstas įvedimas gali būti sensibilizacijos ir alergijos maistui rizikos veiksniais<sup>35,60-62</sup>.

Vertinant daugelį atliktų tyrimų manoma, kad ankstyvuojų gyvenimo periodu, kada vystosi imuninė tolerancija baltymams, egzistuoja tam tikras „kritinis langas“. Šiuo laikotarpiu kontaktas su baltymais yra būtinas tam, kad normaliai vystytųsi tolerancija. Deja, tikslus laikas, kada vystosi ši tolerancija, dar nėra galutinai nustatytas. Tad, daugelio ekspertų nuomone, tinkamiausia kūdikius pradėti primaitinti kietu maistu nuo 4 mėnesių, bet ne vėliau nei 6 mėnesių amžiaus.

### *Kontaktas su mikroorganizmais*

Teigiama, kad atopinių ligų padažnėjimas yra susijęs su sumažėjusiu patogeninių mikroorganizmų kiekiu aplinkoje, o tuo pačiu ir su sumažėjusiu vaiko kontaktu su jais. Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad alerginės ligos rečiau pasireiškia tiems vaikams, kurie turi vyresnių brolių ar seserų šeimoje, lanko vaikų darželius, laiko naminius gyvūnus ar gyvena ūkiuose. Šie pastebėjimai yra paremti vadinamąja „higienos hipoteze“<sup>63,64</sup>, kuri teigia, kad sumažėjęs kontaktas su infekcijų sukėlėjais kūdikystėje turi įtakos imuninės sistemos vystymuisi, dėl ko ir pasireiškia alerginės ligos. Daugiausiai „higienos hipotezė“ ištirta bronchų astmos atžvilgiu, o duomenų apie apsauginę mikrobinių veiksnių reikšmę alergijos maistui išsivystymui yra nepakankamai<sup>65</sup>.

Jau nuo 1997 metų teigiama, kad vaikai, turintys brolių ar seserų, turi mažesnę riziką alerginei sensibilizacijai ir atopijos pasireiškimui <sup>66</sup>. Tačiau iki šiol tik keturių tyrimų metu buvo vertinta, ar brolių/seserų skaičius šeimoje yra susijęs su AM. Visi šie tyrimai nustatė, kad kitiems vaikams esant šeimoje yra mažesnė AM išsivystymo rizika. Daugiausiai duomenų, patvirtinančių šį teiginį, rasta Suomijos atvejo-kontrolės tyrimo metu, kuomet nustatytas reikšmingas AM rizikos sumažėjimas didėjant motinos nėštumų skaičiui, ypač kai jis didesnis nei 4 <sup>67</sup>. Kito kohortinio tyrimo, atlikto Australijoje, metu nustatyta, kad provokaciniais mėginiais patvirtintos nuo IgE priklausomos alergijos kiaušiniui, žemės riešutams ir sezamui paplitimas buvo reikšmingai mažesnis vyresnius vaikus turinčiose šeimose <sup>68</sup>. Norvegijos kohortinio tyrimo metu tai pat nustatyta 50 % retesnė provokaciniais alerginiais mėginiais patvirtinta alergija kiaušiniui 2 metų amžiaus vaikams šeimose, turinčiose vyresnių vaikų, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi <sup>69</sup>.

Gana daug atlikta tyrimų apie gyvenimo ūkyje įtaką bronchų astmai, tačiau sensibilizaciją maistui analizavusių tyrimų yra atlikta labai mažai, o pateikiami rezultatai yra prieštaringi. Austrijoje, Vokietijoje ir Šveicarijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad tiek sensibilizacija kiaušiniui, tiek ir pienui buvo vienodai paplitusi ūkyje ir kitur gyvenančių tiriamųjų grupėse <sup>70</sup>. Teigiama, kad endotoksinas, vienas iš Gram-neigiamų bakterijų komponentų, gali apsaugoti nuo alerginių ligų išsivystymo <sup>71</sup>. Tik vieno, Vaikystės Astmos Prevencijos, tyrimo metu surinkti duomenys nustatė apsauginę endotoksino funkciją sensibilizacijai kiaušiniui ir pienui <sup>72</sup>. Europos kaimų kohortinis tyrimas PASTURE nustatė, kad motinų, kurios nėštumo metu gėrė šviežią neapdirbtą pieną, naujagimių virkštelės kraujyje rečiau buvo nustatoma sensibilizacija maistui, tačiau šiuos rezultatus reikėtų vertinti atsargiai, kadangi sIgE teigiama verte buvo laikoma  $> 0,2$  IU/ml, vietoj įprastos  $> 0,35$  IU/ml <sup>73</sup>.

Kiek kitokio pobūdžio kontaktas su mikrobais, toks kaip kontaktas su naminių gyvūnėlių kūdikystėje, su alergijos maistui atsiradimu, vertinant atliktus tyrimus, nėra susijęs <sup>74</sup>. Prospektyvinio naujagimių kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad gyvūnėlio (šuns ar katės) laikymas neturėjo jokios įtakos

kūdikių, kurių bent vienas iš tėvų sirgo astma ar alerginiu rinitu, AM išsivystymui <sup>75</sup>. Populiacinio naujagimių kohortinio tyrimo metu ryšio tarp sensibilizacijos žemės riešutams ir kontakto su šunimi ar kitu gyvūnėliu ankstyvame amžiuje taip pat nebuvo nustatyta <sup>75</sup>. Tik vieno tyrimo metu nustatyta reikšmingai mažiau provokacijomis įrodytos alergijos kiaušiniui, sezamui ir žemės riešutams kūdikiams, kurių namuose pirmaisiais vaiko gyvenimo metais buvo laikomas šuo <sup>68</sup>.

Kaip rizikos alergijos maistui išsivystyti veiksnys taip pat buvo tiriamas gimdymo būdas. Nustatyta, kad gimdymo būdas turi įtakos bakterijų, kurios kolonizuoja žarnyną iš karto po gimdymo, kiekiui ir rūšinei įvairovei. Cezario pjūvio operacijos metu gimę kūdikiai turėjo mažiau bifidobakterijų ir bakteroidų, jų žarnynas dažniau buvo kolonizuotas *Clostridium difficile*, lyginant su natūraliu būdu gimusiais kūdikiais <sup>76</sup>. Tačiau duomenų, kad šios operacijos metu gimę vaikai ankstyvame amžiuje turėtų didesnę sensibilizacijos maisto alergenams išsivystymo riziką, nepakanka ir yra jie yra prieštaringi. Penkių atliktų tyrimų rezultatai teigia, kad gimdymas Cezario pjūvio metu yra rizikos faktorius maisto sensibilizacijai <sup>77,78</sup>, tėvų nurodytai AM <sup>79</sup> ar alergijai karvės pienui <sup>67,80</sup> išsivystyti. Tačiau dviejų tyrimų metu sąsajų tarp gimdymo būdo ir AM rasta nebuvo <sup>81,82</sup>.

Logistinės regresinės analizės metodu, kovariatėmis panaudojant nėštumo komplikacijas, gimimo svorį, nėštumo trukmę ir socioekonominius faktorius, nustatyta, kad tie vaikai, kurių mamos buvo alergiškos, Cezario pjūvio operacija buvo susijusi su 7 kartais padidėjusia rizika pasireikšti į alergiją panašioms reakcijoms į kiaušinių, žuvų ar riešutus, bei 4 kartus didesne rizika patvirtintai alergijai kiaušiniui. Tų vaikų, kurių motinos nebuvo alergiškos, koreliacija buvo žymiai silpnesnė ir nereikšminga. Motinos ar kūdikio antibiotikų vartojimas taip pat nebuvo susijęs su padidėjusia alergijos maistui atsiradimo rizika <sup>83</sup>.



## *Maisto papildai*

Kaip minėta, žarnyno mikroflora vaidina svarbų vaidmenį palaikant žarnų barjerinę funkciją ir moduliuojant imuninį atsaką. Žinoma, kad žarnyno mikrofloros sudėtis sveikų ir alergiškų vaikų skiriasi<sup>84,85</sup>. Be to, buvo nustatyta, kad žarnyno mikroflora skiriasi tarp vaikų, maitinamų krūtimi ir mišiniu. Tačiau įrodymų, kad visą prieš ir po gimdymo periodą ar tik po gimdymo papildų su probiotikais vartojimas apsaugo nuo MA išsivystymo, nepakanka<sup>86</sup>.

Pastaruoju metu yra iškelta hipotezė, kad sumažėjęs  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 polinesočiųjų riebiųjų rūgščių (angl. *PUFA*) santykis šiuolaikinėje mityboje turi įtakos ankstyvajam imuniniam programavimui, o tuo pačiu ir tolimesniam alerginių ligų vystymuisi<sup>87</sup>.  $\omega$ -3 polinesočiųjų riebiųjų rūgščių poveikis, vartojant žuvų taukų papildus nėštumo metu, buvo tiriamas dviejų intervencinių tyrimų metu<sup>88,89</sup>. Šių tyrimų metu nustatyta, kad nėštumo metu vartojami žuvų taukų papildai apsaugo nuo alergijos kiaušiniui išsivystymo ankstyvame amžiuje. Švedijoje atlikto populiacinio naujagimių kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad reguliarus žuvies valgymas pirmaisiais gyvenimo metais sumažina sensibilizacijos maistui dažnį 4 metų amžiuje<sup>90</sup>. Vis dėlto šiuos duomenis reikėtų patvirtinti didesniais epidemiologiniais tyrimais ir stebint tiriamuosius ilgą laikotarpį.

Šiuo metu labai mažai žinoma apie vitaminų poveikį AM išsivystymui. Motinos vartojamo vitamino D poveikis buvo analizuojamas tik vieno tyrimo metu ir nustatyta, kad šis vitaminas turi apsauginį poveikį maisto sensibilizacijai<sup>91</sup>. Taigi, reikėtų atlikti daugiau tyrimų, kad šią teoriją būtų galima patvirtinti. Duomenys apie polivitaminų vartojimą vaikystėje yra prieštaringi, todėl kol kas galutinių išvadų taip pat negalima daryti. Ekologinio maisto vartojimas taip pat buvo tirtas ir nustatyta, kad tai neturi jokio poveikio AM<sup>92</sup>.

## *Gyvenimo būdas ir aplinkos veiksniai*

Duomenų apie gyvenimo būdo įtaką AM atsiradimui vis dar nepakanka. Vieno tyrimo metu buvo tiriama antroposofinio gyvenimo būdo įtaka AM. Duomenys apie sensibilizaciją maistui buvo prieštaringi, skirtumo tarp kliniškai diagnozuotos AM nebuvo nustatyta <sup>93</sup>. Duomenys apie tabako rūkymo poveikį nėštumo metu ir ankstyvame amžiuje taip yra labai skurdūs. Prospektyvinio populiacinio naujagimių kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad motinos rūkymas nėštumo metu nebuvo susijęs su sensibilizacija maistui. Tačiau pasyvus rūkymas pirmaisiais 2 gyvenimo mėnesiais reikšmingai padidino riziką sensibilizacijos maistui išsivystymui 4 metų amžiuje <sup>94</sup>.

### 2.5 Alergijos maistui diagnostika

Alergijos maistui diagnostika paremta alergenų, sukeliančių alergines reakcijas, nustatymu. Labai svarbu laiku ir tiksliai nustatyti diagnozę, nes paciento kontaktas su alergenu gali ne tik sunkinti ligos eigą, turėti įtakos gyvenimo kokybei, bet ir gali turėti negrįžtamų ar net grėsmingų gyvybei pasekmių.

Nusprendus atlikti alergologinį ištyrimą, tiriamų maisto produktų pasirinkimą lemia kruopščiai surinkta ligos istorija bei epidemiologinės žinios apie dažniausiai alergiją sukeliančius maisto alergenus. Dauguma alergijų maistui yra priklausomos nuo IgE, tačiau sensibilizacija specifiniam maistui ne visada lemia klinikinių simptomų pasireiškimą. Specifinių sIgE nustatymas ir odos dūrio mėginių atlikimas yra priimti kaip standartiniai tyrimai, norint iširti įtariamą nuo IgE priklausomą alergiją maistui. Vis dėlto diagnozuojant AM nereikėtų pasikliauti vien tik serologiniais maistui specifinių IgE nustatymo tyrimais ar odos dūrio mėginiais. IgE antikūnų nustatymas prieš konkretų alergeną odoje ar kraujo pavyzdyje patvirtina tik sensibilizaciją (t.y. alergenui specifinių IgE egzistavimą), bet ne alerginę ligą. Tik klinikinė ligos istorija sujungia alerginius odos ar kraujo tyrimų rezultatus su alergine liga <sup>95</sup>. Netinkamai naudojant ar atliekant diagnostines procedūras, alergija maistui

gali būti per dažnai diagnozuojama arba, kitais atvejais, dažnai neatpažįstama ar netinkamai gydoma <sup>13</sup>.

Norint nustatyti sensibilizaciją klinikinėje praktikoje dažnai naudojamas tik vienas iš minėtų metodų (ODM atlikimas ir sIgE nustatymas kraujo serume), nors vis dar diskutuojama, ar šie metodai gali pakeisti vienas kitą <sup>96</sup>.

Kai kurie tyrimai, lyginę kelis tyrimo metodus, nustatė, kad odos mėginiai yra jautresni (t.y., mažiau klaidingai neigiamų rezultatų), tuo tarpu sIgE nustatymo serume tyrimas yra specifiškesnis (t.y. mažiau klaidingai teigiamų rezultatų) <sup>95</sup>. Atitikimas tarp ODM ir sIgE tiriant alergijas KP ir kiaušiniui yra stebėtinai mažas, todėl šie tyrimo metodai neturėtų būti taikomi pakaitomis. Patariama, kad vaikams, kuriems vieno iš tyrimų rezultatas yra neigiamas, turėtų būti atliekamas alternatyvus tyrimas.

Tiek odos dūrio mėginių, tiek ir *in vitro* IgE tyrimų taikymas beatodairiškai dažnai gali būti susijęs su klaidingai teigiamais rezultatais ir, retai, gali būti gauti klaidingai neigiami rezultatai. Taigi, diagnostiniai tyrimai turi būti taikomi pagrįsti arba atmesti specifinės alergijos diagnozę, paremtą ligos istorija. Kaip ir *in vitro* tyrimų, odos tyrimų beveik niekada negalima naudoti vietoje kruopščiai surinktos ligos istorijos arba vietoje alerginės ligos vaizdo. Išimtis (t.y., neigiamas odos dūrio mėginys ar serumo sIgE tyrimo rezultatas esant teigiamai klinikinei istorijai) reikalauja papildomų tyrimų ar kitokių diagnostinių metodų pritaikymo (t.y. odos mėginių, jei sIgE tyrimas yra neigiamas, ir atvirkščiai). Po papildomo ištyrimo, jei sIgE antikūnų tyrimo rezultatai (taip pat odos dūrio mėginių ar serumo sIgE antikūnų analizė) prieštarauja paciento klinikinių simptomų raiškai, pagrindiniu galutinės diagnozės nustatymo kriterijumi turėtų būti klinikinė istorija ar fizinis ištyrimas.

„Auksiniu“ alergijos maistui diagnostikos standartu yra laikoma ASPKPOM. Vis tik, medicininė ligos istorija, laboratoriniai tyrimai, eliminacinės dietos ir, kai kuriais atvejais, atvira provokacija maistu yra dažnai gydytojų naudojami tyrimo metodai diagnozuojant alergiją maistui. Taigi,

alergijos diagnostinius tyrimus pasirinkti ir rezultatus interpretuoti PRIVALOMA kartu su paciento klinicine ligos istorija <sup>95</sup>.

Provokacija maistu yra diagnostikos metodas, kuris galutinai patvirtina alergiją maistui ir yra geriausias pasirinkimas AM diagnozuoti <sup>96</sup>. Oraliniai maisto provokaciniai mėginiai gali būti atliekami atviru (ir ligonis, ir gydytojas žino bandomojo produkto sudėtį), vienpusiai užslaptintu ar abipusiai užslaptintu būdu, taip pat gali būti placebo kontroliuojami. Abipusiai užslaptintas placebo kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys (produkto sudėties nežino nei ligonis, nei gydytojas) yra laikomas auksiniu maisto alergijos diagnostikos standartu ir jam teikiama pirmenybė, lyginant su atviromis provokacijomis <sup>97</sup>. Tačiau šis mėginys trunka ilgai, reikalauja papildomų išlaidų, gana sunku jį atlikti, be to, jį gali atlikti tik apmokyti alergijos specialistai specializuotose įstaigose ar ligoninėse, jis gali lemti sunkias ir pavojingas alergines reakcijas. Nors ligos istorija yra būtina planuojant tolimesnį alergologinį ištyrimą, vien tik pagal klinikinę ligos istoriją paskirtų atlikti ASPKPOM mėginių teigiami būna tik apie 30–40 % visų atvejų.

Reikėtų pabrėžti, kad skirtingi alergijos nustatymo laboratorinių metodų rezultatai neturėtų ir negali būti lyginami tarpusavyje (t.y. pienui sIgE koncentracija, nustatyta *ImmunoCAP* metodu negali būti lyginama su kiekiu, nustatytu *Immunolite* sistema), net jei rezultatai pateikti tais pačiais vienetais ar klasėmis. Diagnozuojant ir vertinant AM yra pasitelkiamas maistui specifinių IgE koncentracijos tyrimas. Bendras IgE kiekis kraujo serume paprastai nėra tiriamas. Vieno JAV atlikto tyrimo metu buvo nustatytas reikšmingas ryšys tarp bendro IgE ir kiaušiniui, pienui, žemės riešutams ir sojai specifinių maisto sIgE reikšmių. Tai pabrėžia maistui sIgE nustatymo svarbą, atsižvelgiant į bendrą IgE kiekį, sudarant maistui alergiško vaiko diagnostikos ir gydymo planą <sup>98</sup>. Tačiau reikia nepamiršti, kad net ir esant normaliam bendrojo IgE kiekiui, gali būti randama sIgE antikūnų. Be to, padidėjęs bendrojo IgE kiekis gali būti randamas ne tik sergant alerginėmis ligomis, bet ir kitomis ligomis (pvz., helmintozėmis, hiper IgE sindromu).

Yra sutarta, kad pacientams, kuriems buvo pasireiškusi sunki staigi sisteminė reakcija (anafilaksija) į suvalgytą maisto produktą, prieš kurią yra nustatyti specifiniai IgE, provokacija tuo maistu nėra būtina, norint patvirtinti diagnozę. Kadangi oralinė tolerancija išsivysto laikui bėgant, ypač KP ir kiaušiniui alergiškiems vaikams, pakartotinos provokacijos turėtų būti atliekamos norint įvertinti klinikinę alergijos raišką<sup>99</sup>. 5 lentelėje pateikiamos dažniausiai pasitaikančios klinikinės situacijos ir rekomenduojami tolimesni diagnostiniai veiksmai<sup>100</sup>.

**5 lentelė** *Klinikinė situacija ir tolimesni diagnostiniai veiksmai*

Labai tikėtina anafilaksinė reakcija (teigiami sIgE)	Maisto provokacinio oralinio mėginio neatlikti
Abejotina anafilaksinė reakcija (teigiami ar neigiami sIgE)	Atviras kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys, ligoninėje
sIgE ir (arba) teigiamas ODM, raiškiai viršijantys normos ribą ( <i>decision point</i> )	Maisto provokacinio oralinio mėginio neatlikti, dieta
Tipiškas burnos alergijos sindromas ir sensibilizacija atitinkamiems alergenams	Maisto provokacinio oralinio mėginio neatlikti, dieta
Jokio klinikinio pagerėjimo laikantis eliminacinės dietos	Maisto provokacinio oralinio mėginio neatlikti, dietos neskirti
Naujo maisto įvedimas labai įsijautrinusiems vaikams (prieš maitinant)	ASPKPOM ar atvira provokacija <sup>1</sup>
Pakartotina provokacija po ilgalaikio alergeno vengimo	ASPKPOM ar atvira provokacija <sup>1</sup>
Tikėtina vėlyva alerginė reakcija (sergant AD)	ASPKPOM
Subjektyvūs simptomai (pvz. pilvo diskomfortas)	ASPKPOM

<sup>1</sup>*Sprendžiama kokį mėginį (ASPKPOM ar atvirą) atlikti pagal tai, greito ar lėto tipo reakcijų tikimasi. Šaltinis: <sup>100</sup>*

Provokacinių oralinių mėginių vertinimas vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, šiek tiek skiriasi. Vieno tyrimo metu, atlikus provokacinius oralinius mėginius maistu, apie 50 % AD sergančių vaikų, kurie reagavo į maistą, pasireiškė tiek greito, tiek uždelsto tipo reakcijos ir tik 15 % paūmėjo egzema<sup>101</sup>. To paties tyrimo metu nustatyta, kad ligos istorija dažnai nepadedą numatyti vėlyvųjų reakcijų į maistą ir tokiam atvejui nustatytas prognozuojamasis dydis yra tik 30 %, tuo tarpu kai staigių reakcijų - 80 %<sup>102</sup>. Skirtingai, nei atliekant provokacinius mėginius, tik alergiškiems maistui vaikams (be AD) yra būtinas, kaip nurodo naujausios EAACI rekomendacijos, sergančių AD būklės vertinimas praėjus 24 ar 48 valandų po mėginio<sup>103</sup>. Šias rekomendacijas galima būtų pagrįsti tuo, kad nustatyta, kad 25 % AD sergančių vaikų atlikus provokacinį oralinį mėginį po dviejų valandų ar vėliau pasireiškė teigiami simptomai. O po 16 ar daugiau valandų po provokacijos daugiau nei 10 % vaikų, kuriems buvo teigiama reakcija į pieną, kiaušini, kviečius ar soją, pasireiškė izoliuotos egzeminės reakcijos atlikus ASPKPOM<sup>101,103,104</sup>. Tokiu atveju, įtariant alergiją maistui (vertinant klinikinę anamnezę ir (arba) sensibilizaciją) yra rekomenduojama nuo 4 iki 6 savaičių trukmės diagnostinė eliminacinė dieta be įtariamo maisto. Jeigu maisto reikšmė sergant vidutinio sunkumo ar sunkiu lėtiniu AD nėra aiški, tėvams rekomenduojama pildyti dienos simptomų protokolą, kuriame būtų žymima odos būklė ir valgomas maistas<sup>103</sup>.

Įvairiais tyrimais yra bandoma nustatyti koreliaciją tarp alergijos diagnostinių tyrimų rezultatų ir klinikinių simptomų raiškos. Retrospektyvinių atopiniu dermatu sergančių ir alergiškų maistui vaikų ir paauglių tyrimų metu buvo nustatytos skirtingos maistui sIgE koncentracijos, kurios norodo klinikinį reaktyvumą į kiaušini, pieną, žemės riešutus ir žuvį didesniu nei 95 % tikslumu – t.y. esant tam tikram sIgE kiekiui kraujo serume, alerginės reakcijos pasireiškimo tikimybė yra labai didelė<sup>105</sup>. Koreliacija tarp ODM rezultatų ir klinikinės alerginių reakcijų išraiškos taip pat buvo analizuojama. Vieno tyrimo metu buvo palygintos dvi grupės – alergiški maistui, kuriems ODM

buvo teigiamas, ir nealergiški maistui, kuriems ODM taip pat buvo teigiamas. Nustatyta, kad alergiškų maistui ODM diametras buvo didesnis nei 12,9 mm, lyginant su nealergiškais, kurių diametro vidurkis buvo 4,8 mm. Tačiau koreliacijos tarp ODM ir reakcijų sunkumo nebuvo rasta <sup>106</sup>. Didžiojoje Britanijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad žemės riešutams ODM pūkšlės diametru esant didesniai nei 8 mm, tikimybė, kad provokacinis mėginys bus teigiamas, yra 100 % <sup>107</sup>. Tačiau anksčiau minėto tyrimo metu nustatyta, kad kuomet  $ODM \geq 8$  mm, reakcijų specifiškumas yra 81 %, jautrumas – 77 %. Diametro ribinę reikšmę sumažinus iki 5 mm, jautrumas padidėjo, bet, kaip tikėtasi, specifiškumas sumažėjo <sup>106</sup>. Keletas kitų tyrimų koreliacijos tarp reakcijos sunkumo ir sIgE ar ODM taip pat nenustatė <sup>108–110</sup>, tačiau tyrimo, atlikto Perry ir kt., metu vis tikrai buvo nustatyta reikšminga koreliacija tarp specifinių žemės riešutams IgE kiekio ir alerginės reakcijos sunkumo <sup>111</sup>.

### 3. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

---

#### *EuroPrevall projektas, jo tikslai ir uždaviniai*

Vilniaus universitetas kartu su daugeliu kitų Europos mokslinių tyrimų centrų dalyvavo Europos Sąjungos (ES) finansuojamame projekte *EuroPrevall* (angl. *The Prevalence, Costs, and Basis of Food Allergy across Europe*). *EuroPrevall* – tai daugiadisciplininis integruotas projektas, kuriame dalyvavo 17 ES šalių, Šveicarija, Islandija, Gana, Naujoji Zelandija, Australija, Rusija, Kinija ir Indija. Iš viso į projektą įsitraukė 67 projekto partneriai, 15 klinikinių organizacijų ir šešios mažo–vidutinio dydžio įstaigos, taip pat pagrindinės mokslinių tyrimų organizacijos, tiriančios alergijas Europoje. Projektas buvo vykdomas nuo 2005 m. birželio, oficialiai baigtas 2009 m. gruodžio mėnesį. Kadangi projekto metu surinkta labai daug informacijos, gauti duomenys vis dar analizuojami, rengiamos mokslinės publikacijos. Pagrindinis projekto koordinatorius buvo Jungtinės Karalystės Maisto Tyrimų Institutas (angl. *Institute of Food Research*). Šis tyrimas buvo vienos iš prioritetinių Europos Komisijos 6-osios Bendrosios programos 5-ojo projekto „Maisto kokybė ir saugumas“ 5.4.2 temos „Su maistu susijusių ligų ir alergijų epidemiologija“ sudėtinė dalis<sup>13</sup>.

Pagrindinis projekto *EuroPrevall* tikslas – ištirti sudėtinius ryšius tarp suvalgyto maisto, jo metabolizmo, imuninės sistemos, genetinio fono bei socioekonominių veiksnių, išsiaiškinti esminius maisto sukeltų ligų ir alergijų rizikos veiksnius bei sudaryti bendrą Europos duomenų bazę. Šio projekto rezultatais siekiama pateikti ir atnaujinti mokliškai pagrįstus duomenis apie dažniausius alergiją sukeliančius maisto produktus, kad būtų galima patikimai apsaugoti alergiškus ES vartotojus<sup>13</sup>. Norint pasiekti užsibrėžtus tikslus reikėjo:

1. Nustatyti alergijos maistui paplitimą bei vaikams ir suaugusiesiems dažniausiai alergiją sukeliančius maisto produktus pagrindiniuose klimatiniuose ir kultūriniuose Europos regionuose.



2. Išanalizuoti ryšį tarp genetinių ir aplinkos veiksnių, tokių kaip alergija žiedadulkėms, mitybos skirtumai, ir alergijos maistui išsivystymo.
3. Sukurti duomenų bazę su išsamiai apibūdintais, autentiškais maisto alergenais, siekiant palengvinti naujų diagnostikos metodų išradimą ir tobulinimą efektyvesniam alergijos maistui nustatymui ir gydymui.
4. Informuoti visuomenę apie maisto poveikį organizmui, priklausomai nuo jo formos ir perdirbimo, reguliuojant jo alergeniskumą.
5. Išsiaiškinti maisto alergijos ir jos gydymo socioekonominę įtaką ir kaštus.

Vilniaus universitetas dalyvavo projekto pirmosios temos „Alergijos maistui epidemiologija Europoje“ darbo grupėje. Svarbiausias šios temos uždavinys buvo nustatyti alergijos maistui paplitimą įvairiose Europos šalyse ir įvertinti kokybinius šio paplitimo skirtumus. I temos rezultatai buvo gauti bendruomenės apklausų, skerspjūvio analizės, sunkių alergijos formų ir naujagimių kohortinio tyrimo metu. Šie tyrimai analizavo įsijautrinimą 25 maisto produktams įvairiuose klimatinuose ir kultūriniuose Europos regionuose - kai kuriuose iš jų panašūs tyrimai anksčiau niekada nebuvo atlikti.

Pirmosios temos pirmoji potėmė WP 1.1, kurioje tai pat dalyvavo Vilniaus Universitetas, buvo *EuroPrevall* naujagimių kohorta. Tai išsamiausias kada nors atliktas tyrimas, tyręs alergiją maistui pirmaisiais gyvenimo metais, kuriame iš viso dalyvavo 12 000 naujagimių ir jų šeimų 9 Europos šalyse (Vokietijoje, Lenkijoje, Graikijoje, Didžiojoje Britanijoje, Ispanijoje, Olandijoje, Islandijoje, Lietuvoje ir Italijoje).

Šio kohortinio tyrimo tikslai buvo:

- Ištirti motinų mitybą nėštumo metu ir jos įtaką alergijos maistui išsivystymui kūdikystėje.
- Ištirti ankstyvąją sensibilizaciją maistui kaip prognostinį būsimų alerginių ligų išsivystymo veiksnių.

- Pateikti ir tėvų, ir vaikų kraujo mėginius genetiniams tyrimams, palengvinant alergijos maistui genetinių žymenų tyrimą, numatytą 2-osios temos veiksmų plane (WP 2.1.4).
- Panaudojant atskirų komponentų diagnostikos metodus, ypač sukurtuosius vykdant 3-iosios temos programą (WP3.2), pateikti informaciją apie laikinos maisto alergijos atsiradimo kūdikiams skirtumus visoje Europoje bei bet kokius ryšius, kurie galėtų būti susiję su įsijautrinimu maisto alergenams.
- Nustatyti kai kuriems maisto alergenams specifinių IgE koncentracijos kraujo serume kritinius lygius tam, kad ateityje sumažėtų maisto provokacinių mėginių poreikis.
- Pateikti biologinę medžiagą programoms WP 2.2 (placentos biopsijas) ir WP 3.2 (kraujo serumus) naujų diagnostinių priemonių testavimui<sup>112</sup>.

Šioje disertacijoje pateikiami I temos I potėmės (WP 1.1) *EuroPrevall* naujagimių kohortos tyrimų rezultatai, gauti tiriant Lietuvos naujagimių kohortą.

### *Tyrimo tipas*

---

Šio darbo tikslui ir uždaviniams pasiekti atlikti dviejų tipų tyrimai – prospektyvinis kohortinis ir atvejo – kontrolės tyrimai. Pirmiausia buvo atliktas kohortinis tyrimas, norint nustatyti įsijautrinimo ir alergijos maistui paplitimą ir kaitą kohortoje pirmaisiais gyvenimo metais. Norint patvirtinti ar atmesti alergijos maistui diagnozę, įtariamai turėję nepageidaujamas reakcijas į maistą tiriamieji buvo kviečiami klinikiniam ištyrimui į šio tyrimo centrą. Projekto metu buvo sudarytos dvi (atvejo – patvirtinta sensibilizacija/alergija maistui - ir kontrolės) grupės, leidžiančios atlikti įvairius palyginimus apie galimas alergijos maistui priežastis ir rizikos veiksnius.

## *Kohortos formavimo procedūra, įtraukimo ir atmetimo kriterijai*

---

Tyrimui atlikti 2005 m. gruodžio 21 d. buvo gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 60 (priedas Nr.1) ir *EuroPrevall* Tarybos sutikimas.

*EuroPrevall* Lietuvos naujagimių kohorta buvo formuojama Vilniaus miesto Universitetinėje ligoninėje, Akušerijos ir ginekologijos klinikoje. Į kohortą nuo 2006 m. sausio 1d. iki 2007 m. balandžio 25d. įtraukti 1558 naujagimiai. Įtraukimo į šį tyrimą metu abu kūdikio tėvai buvo supažindinami su tyrimu, jiems buvo pateikiama „Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma“ (priedas Nr.2), kur raštiškai pateikiama informacija apie projektą bei jo eigą ir abiejų tėvų (vaiko atstovų) pasirašomas sutikimas dalyvauti *EuroPrevall* tyrime (priedas Nr.3).

Motinių, kurios nesutiko dalyvauti tyrime, buvo prašoma anonimiškai užpildyti klausimyną apie socio-demografinę ir šeiminei alerginę būklę kiek galima detaliau tam, kad nustatyti mūsų tiriamos populiacijos reprezentatyvumą.

### *Įtraukimo į kohortą kriterijai*

- Minimalus gestacinis amžius - 34 savaitės;
- APGAR balas (kokybinis naujagimio sėkmės prisitaikyti prie išorinės aplinkos matas balais nuo 0 iki 10) - mažiausiai septyni, praėjus 5 minutėms po gimdymo.

### *Atmetimo kriterijai*

- Šeimos, kurios nemoka lietuvių kalbos ar neturi pakankamai bendravimo įgūdžių, kad galėtų duoti raštišką sutikimą dalyvauti tyrime, ar kurių naujagimiai įtraukimo mometu jau dalyvavo bet kuriame kitame intervenciniame tyrime, nagrinėjusiame atopiją ir alergines ligas.

## *Prognozuojamas kohortos dydis*

Remiantis imties dydžio nustatymo taisyklėmis ir prielaida, kad bendras maisto alergijos paplitimas bus apie 5 % ir manant, kad apie 15 % tiriamųjų projekto nebaigs pagal protokolą buvo numatyta įtraukti 1500 naujagimių kiekvienoje šalyje.

## *Tyrimo metodika*

---

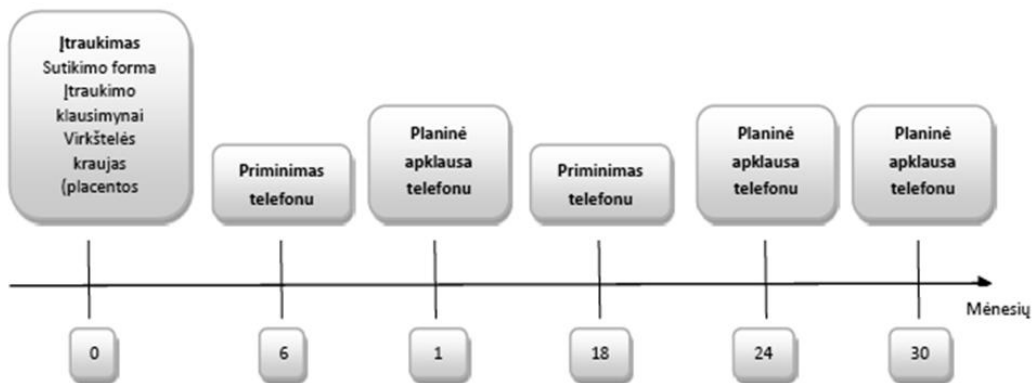
### *Klausimynų sudarymas ir apklausų vykdymas*

Norint surinkti kuo daugiau duomenų apie į tyrimą įtrauktus vaikus bei jų šeimas, galimas alergijos maistui išsivystymo priežastis ir rizikos veiksnius, vadovaujantis anksčiau sukurtais ir naudotais epidemiologiniuose tyrimuose, tokiuose kaip ISAAC, INFABIO ir MAS<sup>113-115</sup> klausimynais, buvo sudaryti standartizuoti klausimynai. Jie buvo papildyti tyrimui specifiniais klausimais, kurie sudaryti dviejų susitikimų metu, bendradarbiaujant visiems tyrimo dalyvavusiems centrams. Sudaryti klausimynai buvo išbandyti tyrimų centruose tam, kad užtikrinti suprantamumą ir naudojimo paprastumą, tuomet galutiniai variantai buvo išversti į atitinkamos šalies kalbą ir, pagal PSO rekomendacijas<sup>116</sup>, vėl išversti į anglų kalbą nepriklausomų vertėjų.

Klausimynai apie veiksnius, galinčius turėti įtakos alerginių ligų atsiradimui, buvo pildomi įtraukimo momentu, 12-ąjį, 24-ąjį ir 30-ąjį amžiaus mėnesį. Šie klausimynai buvo pildomi visiems tiriamiesiems, nepriklausomai nuo to, ar išsivystė alergija maistui, ar ne. Apklausas vykdė apmokytas personalas telefonu arba tiesioginio pokalbio metu. Visi klausimynai per internetą buvo suvedami į EuroPrevall duomenų bazę.

Pradinių apklausų metu buvo surinkta informacija apie motinos ligas, mitybą, maisto papildų ir vaistų vartojimą, kontaktą su tabako dūmais prieš ir nėštumo metu, taip pat išsamūs sociodemografiniai duomenys ir informacija apie laikomus naminius gyvūnus. Buvo surinkti ir įvertinti duomenys apie alergines motinos, tėvo ir brolių ar seserų ligas. Trijų suplanuotų apklausų metu buvo surinkta išsami informacija apie motinos mitybą, maisto papildų ir

vaistų vartojimą ir kontaktą su tabako dūmais žindymo metu, infekcijas, vaiko primaitinimą ir jo vartojamus maisto produktus, maisto papildus, vaistus, skiepijimą, pasyvų rūkymą, pelėsius ir naminius gyvūnus, taip pat ir alerginių ligų požymius ir simptomus. Bet kokie tėvų ir brolių/seserų alerginės ir sociodemografinės būklės pokyčiai taip pat buvo nurodomi. Trumpi priminimai apie galimus alergijos maistui požymius ir simptomus tėvams buvo skelbiami visų trijų apklausų metu ar papildomai 6 ir 18 mėnesių amžiuje telefonu arba SMS žinutėmis (2 paveikslas).



*2 paveikslas Įtrauktų į kohortą naujagimių ištyrimo planas*

### *Simptominių, tinkančių ASPKPOM. ir kontrolinių vaikų nustatymas ir ištyrimas*

Kohortoje dalyvaujančių kūdikių tėvai buvo paprašyti pranešti tyrimo centrui, jei pasireikštų kokie nors simptomai ar požymiai, kurie leistų įtarti alergiją maistui (t.y. egzema, virškinimo trakto simptomai, švokštimas ar kt.).

### *Požymiai ar simptomai, leidžiantys įtarti alergiją maistui*

Maistas gali sukelti alergiškiems asmenims įvairius simptomus, tokius kaip burnos alergijos sindromas, virškinimo trakto sutrikimai, odos, kvėpavimo takų simptomai ar anafilaksinis šokas. Diagnozuojant ar įtariant alergiją

maistui turėtų būti aiški laiko sąsaja tarp maisto suvalgymo ir alerginių simptomų pasireiškimo. Pasitaiko atveju, kuomet panašūs į alergiją maistui simptomai pasireiškia po ilgesnio laiko ir tuomet nustatyti ryšį tarp maisto ir simptomų pasidaro gana sunku.

#### *Burnos alergijos sindromas*

Vienas iš dažniausių alergijos maistui simptomų, ypač suaugusiesiems, yra vadinamasis burnos alergijos sindromas - tam tikra su IgE susijusi kontaktinės dilgėlinės forma, pasireiškianti lūpų, burnos gleivinės ir gerklų srityje<sup>97,117</sup>. Simptomai atsiranda per kelias minutes ir dažniausiai pasireiškia lūpų, liežuvio, gomurio, gerklės, ausų, nosies niežuliu ir patinimu (angioedema). Daugeliu atvejų simptomai yra lengvi, apima tik burnaryklę ir išnyksta per valandą, bet kai kuriais atvejais klinikinė išraiška būna sunkesnė ir pasireiškia mirtinu gerklų ištinimu ar anafilaksinio šoko pasireiškimu. Nors burnos niežėjimas gali būti sukeltas bet kokio maisto alergeno, klasikinis burnos alergijos sindromas yra susijęs su temperatūrai ar pepsinui neatspariais augalų baltymais ir pasireiškia alergiškiems žiedadulkėms pacientams. Šio sindromo pasireiškimui turi įtakos kryžminės reakcijos<sup>97</sup>.

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

IgE sąlygoti virškinimo trakto sutrikimai gali pasireikšti įvairiais simptomais, tokiais kaip pykinimas, vėmimas, skrandžio veiklos sutrikimas, padažnęję žarnyno judesiai, pilvo skausmas dėl tiesiosios žarnos spazmų ir viduriavimas. Simptomai paprastai pasireiškia per kelias minutes ar valandas suvalgius maistą kaltininką<sup>97</sup>.

#### *Odos simptomai*

IgE sąlygota alergija maistui gana dažnai pasireiškia odos simptomais. Šie simptomai gali varijuoti nuo niežulio, dilgėlinės atsiradimo iki angioedemos ir įvairaus, į tymus panašaus, bėrimo. Ūmi dilgėlinė, su ar be

angioedemos, yra dažniausiai pasireiškiantis alergijos maistui simptomas <sup>16</sup>. Dilgėlinė gali pasireikšti per kelias minutes ir gali tęstis keletą valandų. Priežasties ir pasekmės ryšys tarp tam tikro maisto ir odos reakcijų gana dažnai būna akivaizdus.

Atopinis dermatitas yra lėtinė uždegiminė odos liga, gana dažnai susijusi su maistui ar ore esantiems alergenams specifinių IgE atsiradimu. Būdingiausias atopinio dermatito požymis yra intensyvus niežulys ir būdingi dermatito požymiai tipinėse pažeidimo vietose, susiję su sukeliančiais ir provokuojančiais veiksniais.

#### *Kvėpavimo sistemos sutrikimas*

Kvėpavimo sistemos simptomai, tokie kaip rinokonjunktyvitas ar bronchų obstrukcija, gali pasireikšti alergiškiems maistui pacientams, dažniau vaikams nei suaugusiems, suvalgius alergizuojantį maisto produktą. AM labai retai pasireiškia tik kvėpavimo sistemos sutrikimais, dažniausiai būna kartu su virškinimo sistemos simptomais ar odos pažeidimu<sup>16</sup>. Tačiau rinokonjunktyvitas ir (arba) bronchospazmas, pasireiškiantis įkvėpus maisto dulkių ar garų, nėra itin retas alergiškiems maistui, ypač žuviai, vėžiagyviams ir ankštiniams augalams, pacientams.

#### *Anafilaksija*

Pagal naujausią EAACI sudarytą nomenklatūrą <sup>118</sup>, anafilaksija yra apibūdinama kaip sunki, gyvybei grėsminga generalizuota arba sisteminė, padidėjusio jautrumo reakcija. Anafilaksinė reakcija yra pati pavojingiausia ir reikalaujanti skubios medicininės pagalbos. Kartu su vaistais, maistas yra viena iš dažniausių anafilaksijos priežasčių <sup>97,119</sup>.

Įtarę nepageidaujamas reakcijas į maistą tėvai ir tiriamieji buvo kviečiami atvykti į VšĮ Vilniaus Universitetinės Antakalnio ligoninės Respublikinį Alergologijos Centrą ištyrimui (6 lentelė).

**6 lentelė** Įtariamai alergiški maistui, t.y. „simptominiai vaikai“, po telefoninės atrankos (tėvams paskambinus į centrą arba telefoninių apklausų metu)

- Kiekvienas vaikas, kuriam pasireiškė egzema, nepraeinanti vartojant emolientus
- Vaikas, kuriam pasireiškia šie simptomai ar požymiai, **aiškiai** susiję su specifinio maisto suvalgymu:
  - Liežuvio niežulys;
  - Odos patinimas ar pūkšlių atsiradimas;
  - Švokštimas, dusulys ar astma;
  - Akių paraudimas ašarojimas, nosies varvėjimas, alerginė sloga;
  - Vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas be karščiavimo, kraujas išmatose;
- Vaikas, kuriam pasireiškia šie simptomai ar požymiai **aiškiai** ar **galimai** susiję su specifinio maisto suvalgymu:
  - Lūpų tinimas;
  - Pasikartojantis odos niežulys;
  - Odos paraudimas;
  - Anafilaksija.

5

Atvykus vaikui į tyrimo centrą, jis buvo apžiūrimas, užpildomas klausimynas, fizinio ištyrimo forma (priedas Nr.4), nustatomas atopinio dermatito eigos sunkumo laipsnis – SCORAD (angl. *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*) indeksas<sup>120</sup>, atliekami odos dūrio mėginiai dažniausiems maisto alergenams (karvės pienui, kiaušiniui, kviečiams, sojai, žemės riešutams, žuviai), paimamas venino kraujo mėginys (4–5 ml) maistui specifiniams IgE kraujo serume nustatyti. Įvertinus visą surinktą informaciją buvo sprendžiama, ar vaikas tinkamas atlikti ASPKPOM. Jeigu jis atitikdavo ASPKPOM atlikimo kriterijus, iš kohortos būdavo atrenkami du tokio paties amžiaus kontroliniai vaikai, netinkami atlikti ASPKPOM, ir tiriami pagal tokį patį ištyrimo protokolą. Alergija maistui buvo klasifikuojama kaip *pastebėta* (tėvai



paskambino dėl pasireiškusių susijusių su maistu simptomų), *galima* (atitinka tinkamumo atlikti ASPKPOM kriterijus, t.y. padidėjęs alergenui specifinis IgE, bet tėvai atsisakė atlikti provokaciją maistu) ir *patvirtinta* (teigiamas ASPKPOM).

### *Odos dūrio mėginiai*

Odos dūrio mėginiai buvo atliekami vaikams su pasireiškusia galima alergine reakcija į maistą naudojant ALK alergenų tirpalus, histamino hidrochloridą kaip teigiamą ir fiziologinį tirpalą kaip neigiamą kontrolę (ALK-Abello', Hørsholm, Denmark). Vienas alergeno tirpalo lašas būdavo užlašinamas ant dilbio vidinio paviršiaus ir durinama su 1 mm lancetu (adatėle) (ALK-Abello', Hørsholm, Danija). ODM rezultatai buvo vertinami po 15 minučių. Buvo išmatuojami diametrų vidurkiai maisto alergenams, teigiama ir neigiama kontrolė. Odos indeksas (OI) buvo apskaičiuojamas alergeno pūkšlės diametrų (išmatuotas sudėjus ilgiausio diametro ir jam statmeno ilgio vidurkį) vidurkį padalinus iš histamino pūkšlės dydžio<sup>121,122</sup>. ODM rezultatai kiekvienam alergenui buvo pažymimi kaip teigiami, jei pūkšlės diametrų vidurkis buvo 3 mm ir didesnis ir OI didesnis nei 0.6.

### *Maistui specifinių IgE nustatymas*

Vaikų, kuriems pasireiškė galimos alerginės reakcijos į maistą, ir jų kontrolinių vaikų kraujo serumas buvo tiriamas sIgE prieš šešis dažniausius maisto alergenus nustatyti, naudojant Phadia fx5 atrankinį tyrimą (Phadia Diagnostics, Uppsala, Švedija). Jeigu tyrimas būdavo teigiamas, serumas buvo tiriamas specifiniams IgE karvės pienui, vištos kiaušiniui, sojai, kviečiams, žuviai ir žemės riešutams nustatyti. Visi tyrimai buvo atliekami centralizuotai (Vaikų Pulmonologijos ir Imunologijos skyriaus alergijos laboratorijoje Vilniuje, Charite' Universiteto Medicinos Centre, Berlyne, Vokietijoje), naudojant the Phadia ImmunoCAP 250 sistemą (Phadia Diagnostics, Uppsala, Švedija). Tiriamajam ir abiems tėvams taip pat buvo imamas kraujas genetiniams tyrimams pagal *EuroPrevall* protokole aprašytą metodiką<sup>5</sup>, tačiau

šiam darbe genetiniai tyrimai nebus analizuojami, nes tai nebuvo šio disertacinio darbo uždavinys.

### *Abipusiai užslaptinta placebo kontroliuojama provokacija maistu*

Iš karto arba pakartotinai pasireiškus simptomams po to paties maisto produkto suvalgymo, nustatius sensibilizaciją teigiamais ODM arba radus sIgE kraujo serume, vaikai buvo kviečiami atlikti abipusiai užslaptintą, placebo kontroliuojamą provokacinį oralinį mėginį (ASPKPOM). Kriterijai pateikiami 7 lentelėje.

#### *7 lentelė Tinkamumo atlikti abipusiai užslaptintą, placebo kontroliuojamą provokacinį oralinį mėginį kriterijai (bent vienas iš jų):*

- Padidėjęs alergenui specifinis serumo IgE ( $> 0,35$  kU/l), nebent vaikas valgo šį maistą ir jokie klinikiniai simptomai ar požymiai nepasireiškia;
- Teigiamas odos dūrio mėginys (pūkšlės skersmuo 3 mm ir daugiau), nebent vaikas valgo šį maistą ir jokie klinikiniai simptomai ar požymiai nepasireiškia;
- Greitai pasireiškiantys (per 2 valandas ar greičiau) objektyvūs klinikiniai simptomai ar požymiai suvalgius vien tik įtariamą maistą;
- Pakartotinai pasireiškę (mažiausiai du kartus) subjektyvūs klinikiniai simptomai ar požymiai suvalgius vien tik įtariamą maistą;
- Aiškų pagerėjimą ar klinikinį simptomų ar požymių (pvz., egzema, viduriavimas, kraujas išmatose) išnykimą laikantis eliminacinės dietos.

5

Siekiant patvirtinti alergijos maistui diagnozę, ASPKPOM buvo atliekamos VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Vaikų ligoninės Vaikų pulmonologijos ir alergologijos centre, prižiūrint apmokyto vaikų ligų gydytojo pagal standartizuotą protokolą ir receptus. Provokacijos

buvo atliekamos su nugriebto pieno milteliais (Dairy Crest Group, Esher, Surrey, Didžioji Britanija), liofilizuotais vištos kiaušinio milteliais (F. R. Benson & Partners, Watford, Didžioji Britanija), nuriebalintais riešutų milteliais (Golden Peanut Company, Alpharetta, GA, JAV), gliuteno milteliais (Kroˆner, Ibbenbuˆren, Vokietija), sojos pienu (Alpro, Ghent, Belgija) ar žuvimi (šviežia menke). Provokacijos nebuvo atliekamos vaikams, kuriems buvo pasireiškusi anafilaksinė reakcija su sunkiais kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo požymiais, pasireiškusiais pavartojus alergenišką maistą ir esant padidėjusiam maistui sIgE. Vaikai buvo sugrupuoti pagal atliktų jiems provokacijų rezultatus kaip alergiški ar tolerantiški (8 lentelė).

**8 lentelė** *Alergijos ar tolerancijos maistui nustatymas vaikams, vertinant abipusiai užslaptinto, placebo kontroliuojamo provokacinio oralinio mėginio rezultatus*

<b>Mėginys su tiriamuoju maistu</b>	<b>Mėginys su placebo</b>	<b>Vertinimas</b>
Teigiamas	Neigiamas	Alergija maistui
Neigiamas	Neigiamas	Tolerancija maistui
Teigiamas	Teigiamas	Neįtikinamas rezultatas <sup>1</sup>
Neigiamas	Teigiamas	Tolerancija maistui <sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Abipusiai užslaptintas, placebo kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys turi būti pakartotas*

<sup>2</sup> *Tolerantiškas maistui, bet reaguojantis į placebo*

### ***Tyrimo kokybės užtikrinimas***

Prieš pradėdant tiriamųjų įtraukimą, tyrimo centrų gydytojai (pediatrai, alergologai) ir kitas personalas dalyvavo trijų dienų mokymo seminare, kurį organizavo koordinuojantysis tyrimo centras. Mokymų temos buvo standartizuotų protokolų ODM, biologinių mėginių, egzemos požymių standartizuotas vertinimas (SCORAD, Kunz 1997) ir ASPKPOM atlikimo

demonstracija. Buvo pademonstruoti visi klausimynai, duomenų įvedimas ir kita dokumentacija, buvo supažindinta su standartinėmis veiklos procedūromis.

EuroPrevall kongresų metu du kartus per metus buvo organizuojami papildomi praktiniai seminarai, taip pat praktiniai mokymai buvo vykdomi pačiuose tyrimo centruose. Koordinuojančiojo centro narių lankydavosi tyrimų centruose siekdami užtikrinti vienodą tyrimo ir diagnostikos protokolų naudojimą ir interpretavimą, dokumentuoti ir pataisyti bet kokius nukrypimus, taip pat teikti papildomus specifinius mokymus, jei tai buvo reikalinga. Kiekvieno tyrimo centro darbo ataskaitos buvo teikiamos kiekvieną mėnesį.

### *Statistinė duomenų analizė*

Duomenų analizė atlikta SPSS Statistics (20.0) programos pagalba. Alergijos maistui paplitimas išreikštas taškiniu įverčiu (procentais) ir pasikliautiniu įverčiu (95 % pasikliautinieji intervalai (95 % PI)). Kategorinių duomenų analizei panaudotas  $\chi$  kvadrato ir Fisher's tikslusis metodai. Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo  $\alpha = 0,05$ ; skirtumas statistiškai reikšmingas, kai  $p \leq 0,05$ . Proporcijų palyginimui panaudotas tikimybių lygybės z-kriterijus, taikant arksinuso transformaciją. Skirtumai yra statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$  (reikšmingumo lygmuo 0,95). Rizikos veiksnių įvertinimui panaudota logistinė regresija, ryšiui tarp veiksnių ir alergijos maistui nustatyti buvo skaičiuojamas galimybių santykis (angl. OR) ir jo 95 % pasikliautinieji intervalai. Kintamųjų atrankai atlikta dvimatė analizė. Modeliui vaikų grupėje sudaryti naudota „žingsninė“ atgalinė daugialypė logistinė regresija. Reikšmingumo lygmuo kovariantų pašalinimui iš modelio buvo pasirinktas  $p = 0,3$ . Modelio atitikimo duomenims įvertinti naudotas modelio suderintumo  $\chi$  kvadrato kriterijus, Hosmer-Lemeshov testas. Koeficiento  $\beta$  reikšmingumas vertintas Wald testu. Specifikacijos klaidoms nustatyti naudotas ryšio („linktest“) testas. Atsižvelgiant į tai, kad simptominių vaikų grupėje tiriamųjų skaičius buvo labai mažas, panaudotas tikslusis binarinės logistinės regresijos metodas.

## 4. TYRIMO REZULTATAI

### 4.1. LIETUVOS NAUJAGIMIŲ KOHORTOS APIBŪDINIMAS REMIANTIS ANKETINIŲ TYRIMŲ DUOMENIMIS

Į Lietuvos naujagimių kohortą buvo įtraukti 1558 naujagimiai, tarp jų – 6 dvynių poros. 88 (5,3 %) naujagimiai ar jų tėvai neatitiko įtraukimo kriterijų, projekto vykdymo metu 4 (0,25 %) šeimos atsisakė dalyvauti tyrime, kontaktas buvo prarastas su 127 (8,1 %) šeimomis (dėl emigracijos, pasikeitusių telefono numerių, gyvenamosios vietos pasikeitimo ir kt.).

51,2 % (797 iš 1558) visos kohortos sudarė berniukai, 48,2 % (761 iš 1558) – mergaitės, taigi, pasiskirstymas tarp lyčių kohortoje yra tolygus. Vidutinis motinų amžius įtraukimo į kohortą metu buvo  $28,3 \pm 5,3$  metų (vidurkis  $\pm$  SN), tėvų amžius –  $30,9 \pm 6,2$  metų (vidurkis  $\pm$  SN).

#### *Nėštumo ir gimdymo duomenys*

Įvertinus įtraukimo į kohortą momentu užpildytus klausimynus nustatyta, kad dauguma motinų gimdė pirmą (610 (39 %)) arba antrą kartą (421 (27 %)), ketvirtą kartą ir daugiau gimdė 95 motinos, o 1 motinai gimė dešimtas vaikas. Vidutinė nėštumo trukmė buvo  $39,22 \pm 1,16$  savaičių (vidurkis  $\pm$  SN). Vidutinė naujagimio kūno masė buvo  $3523 \pm 437$  g. Išsamesni gimdymo ir naujagimių gimimo duomenys yra pateikti 9 lentelėje.

**9 lentelė** Lietuvos naujagimių kohortos gimdymo, lyties ir šeimyninės sudėties duomenys

Veiksny	Kohorta, N = 1558	
	n, sk.	%
<b>Motinos gimdymų skaičius</b>	n = 1289	
- 1 kartą gimdė	610	47,3
- 2 kartus gimdė	421	32,7
- 3 gimdymas	163	12,6
- 4 ir daugiau gimdymų	95	7,4
- <i>Nenurodyti duomenys</i>	269	20,9

Veiksny	Kohorta, N = 1558	
	n, sk.	%
<b>Mekonijus vaisiaus vandenyse</b>	n = 1533	
	154	10
- <i>Nenurodyti duomenys</i>	25	1,6
<b>Gimdymo būdas</b>	n = 1556	
- Normalus	1298	83,4
- replių pagalba	8	0,5
- vakuomo ekstrakcijos pagalba	8	0,5
- Cezario pjūvio operacija	242	15,5
planinė cezario pjūvio operacija	110	7,1
skubi cezario pjūvio operacija	132	8,4
- <i>nenurodyti duomenys</i>	2	0,1
<b>Lytis</b>	n = 1558	
- Berniukas	797	51,2
- Mergaitė	761	48,8
<b>Brolių ar seserų skaičius šeimoje gimus naujagimiui</b>	n = 1534	
- Nėra	838	54,6
- Vienas	494	32,2
- Du ir daugiau	202	13,1
- <i>nenurodyti duomenys</i>	24	1,6

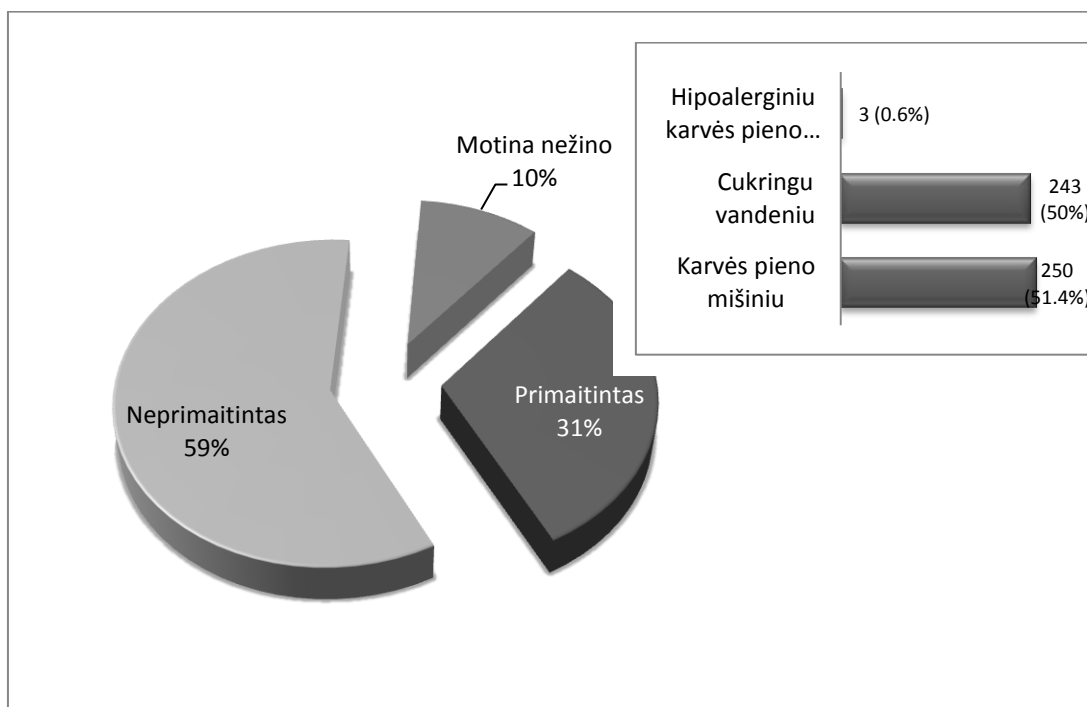
83,4 % naujagimių gimė natūraliu būdu, o 258 (16,5 %) motinų gimdymai buvo komplikuoti: replių ir vakuomo ekstrakcijos pagalba gimė po 8 vaikus, 15,7 % kohortos naujagimių gimė Cezario pjūvio operacijos metu, iš jų 8,4 % atvejų operacija buvo skubi. Mekonijus vaisiaus vandenyse buvo 154 (10 %) gimdymų metu. Beveik pusė kohortos šeimų (696 (45 %)) jau turėjo po vieną ar daugiau vaikų, 54,6 % šeimų į kohortą įtrauktas naujagimis buvo pirmasis vaikas.

**10 lentelė** Motinų nėštumo, gimdymo metu ir iš karto po gimdymo vartoti vaistai

Preparatai	Kohorta, N = 1558			
	N	%	Nenurodyta, n	%
<b>Nėštumo metu vartoti:</b>				
- Antibiotikai	220	14,1	236	15,1
- Acetilsalicilo rūgštis arba paracetamolis	276	17,7	236	15,1
- Kiti priešūždegiminiai preparatai	87	5,6	260	16,7
- Folio rūgšties preparatai	807	51,8	104	6,8
- Polivitaminai	1240	79,6	78	5,0
- Vitaminas D	65	4,2	291	18,7
- Žuvų taukų preparatai	93	6,0	283	18,2
<b>Gimdymo metu vartoti antibiotikai</b>	146	9,4	166	10,7
<b>Po gimdymo vartoti antibiotikai</b>	196	12,3	34	2,2

Kaip nurodyta 10 lentelėje, antibiotikai motinoms nėštumo, gimdymo metu ir iš karto po gimdymo nebuvo labai dažnai skiriami – atitinkamai, 14,1 % (220 iš 1558), 9,4 % (146 iš 1558) ir 12,3 % (196 iš 1558). Daugiausia, net apie 80 %, motinų nėštumo metu vartojo polivitaminų preparatus, o folio rūgšties preparatus vartojo šiek tiek mažiau – apie 52 % motinų. Gana dažnai buvo vartojami priešūždegiminiai preparatai – 276 (17,7 %) motinos gėrė acetilsalicilo rūgšties arba paracetamolio, o kitokius preparatus – 87 (5,6 %) motinos.

Įtraukimo į kohortą momentu buvo klausiama mamų apie jų naujagimių pirmąsias gyvenimo dienas – ar jie buvo maitinami tik krūties pienu, ar jiems buvo duodamas papildomas maitinimas (primaitinimas) (3 paveikslas).



**3 paveikslas** Duomenys apie kūdikio primaitinimą pirmąją gyvenimo savaitę

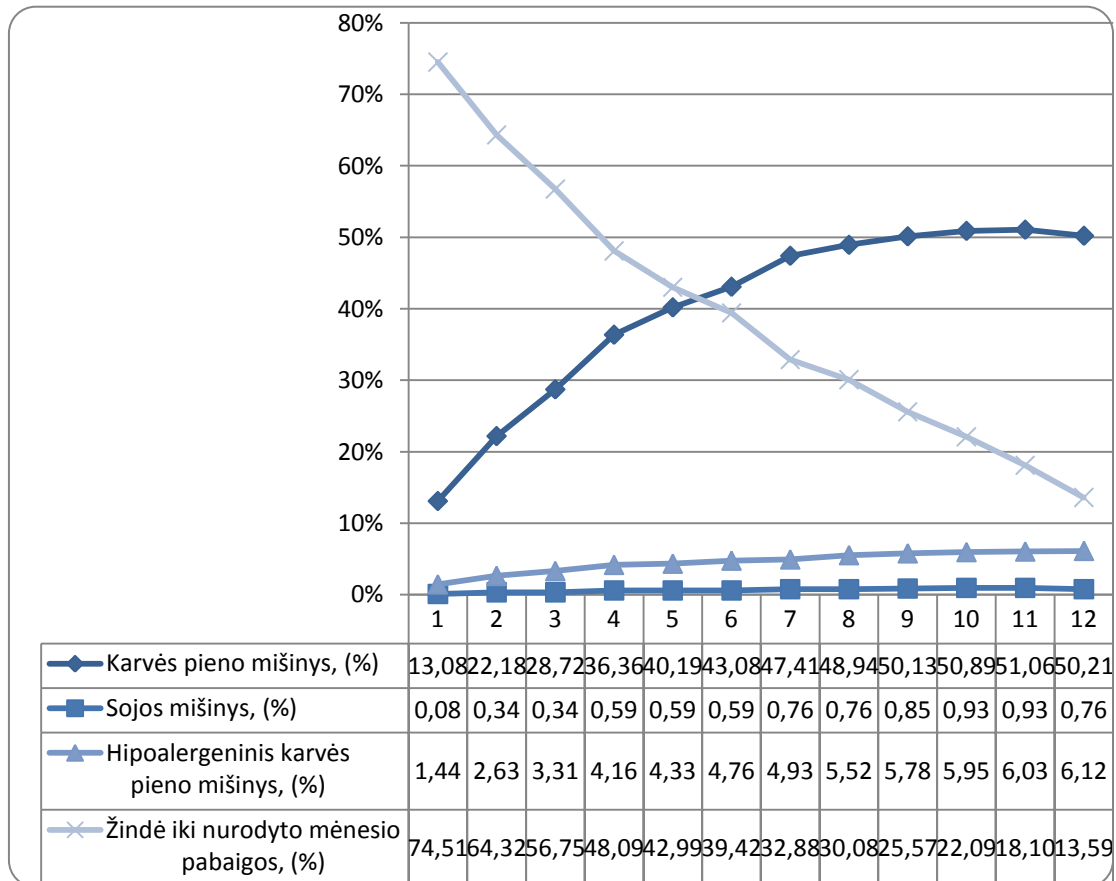
Vertinant ką tik gimusių kūdikių mitybą nustatyta, kad pirmąją gyvenimo savaitę net 486 (31,2 %) naujagimiams kartu su motinos pienu buvo duodamas papildomas maitinimas. 9,9 % motinų teigė nežinančios, ar jų vaikui gimdymo namuose buvo duotas papildomas maitinimas. Taigi, pirmąją gyvenimo savaitę karvės pieno mišiniu buvo primaitinti 250 (16,0 %), hipoalerginiu mišiniu – 3 (0,2 %) naujagimiai, o sojos mišinio nebuvo duota nei vienam naujagimiui. Cukringas vanduo pirmąją gyvenimo savaitę papildomai duotas 243 (15,6 %) kohortos naujagimiams.

### *Kūdikių mityba pirmaisiais gyvenimo metais*

Duomenys apie 1303 kohortos naujagimių žindymą ir maitinimą yra gauti naudojant 12-ojo ir 24-ojo mėnesių klausimynų surinktus duomenis (užpildytas arba 12-ojo mėnesio (1177), arba 24-ojo (1173) mėnesio klausimynas, arba abu). Nustatyta, kad 815 (69,2 % iš 1177) kūdikių buvo žindomi iki 12 mėnesių amžiaus, 160 (13,6 % iš 1173) dar buvo maitinami krūtimi nuo 13 iki 24 mėnesių. 59 (5 % iš 1177) motinos savo kūdikių visai nežindė. Net 772



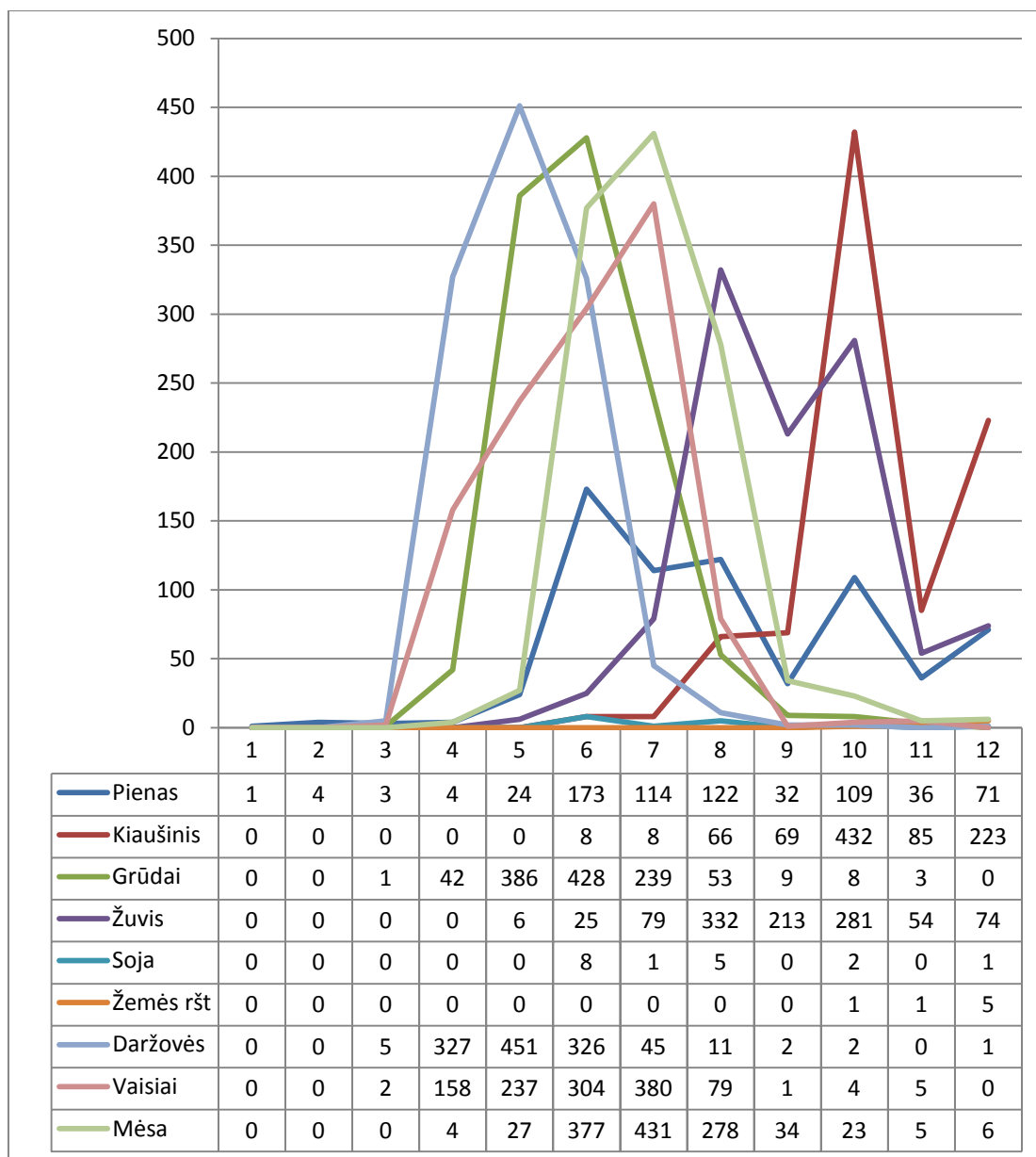
(65 % iš 1177) naujagimiai bent vieną kartą pirmaisiais savo gyvenimo metais valgė mišinį, tuo tarpu 27,4 % kūdikių mišinys visai nebuvo duotas. Išsamūs duomenys apie kūdikių žindymą ir maitinimą mišiniais pirmaisiais gyvenimo metais yra pateikti 4 paveiksle.



**Paveikslas 4** Duomenys apie kūdikių maitinimą pirmaisiais gyvenimo metais

Pirmąjį mėnesį buvo žindoma daugiausiai vaikų – apie 75 %, o pirmaisiais dvylika gyvenimo mėnesių žindančių vaikų skaičius palaipsniui mažėjo iki 14 % pirmųjų metų pabaigoje. Maitinimo KP mišiniu dinamika buvo atvirkščiai proporcinga – mažiausiai (tik 13 %) vaikų buvo maitinami pirmąjį gyvenimo mėnesį ir, palaipsniui daugėjant, 12-ąjį amžiaus mėnesį jau 50 % vaikų buvo maitinami įprastu KP mišiniu. 4.1 paveiksle matoma, kad mažiausiai vaikų buvo maitinami sojos mišiniu - daugiausia iki 0,93 % vaikų 10-11-ąjį gyvenimo mėnesiais, ir hipoalerginiu KP mišiniu – 12-ąjį gyvenimo mėnesį buvo maitinami daugiausia – apie 6 % kūdikių.

Į kohortą įtrauktų kūdikių primaitinimo įvairiu kietu maistu pradžia, pokyčiai ir skirtumai yra pateikti 5 paveiksle.



**5 paveikslas** Kūdikių primaitinimo kietu maistui eiga pirmaisiais gyvenimo metais

Aukščiau pateikiamame paveiksle matyti, kad dažniausiai kūdikiams buvo pradėti primaitinti kietu maistu 4 – 6-ąjį gyvenimo mėnesius. Tik keletas vaikų (16 (1 %)) kietą maistą paragavo būdami jaunesni nei 4 mėnesių amžiaus. Pirmieji maisto produktai, kuriuos dažniausiai motinos davė savo kūdikiams, buvo daržovės, vaisiai ir produktai iš įvairių grūdų. Žuvį daugiausiai vaikų

pabandė būdami 8 mėnesių amžiaus (332 (28 %)), panašus skaičius vaikų žuvį pradėjo valgyti ir 9–10-ąjį gyvenimo mėnesiais, o kiaušinių daugiausiai vaikų pradėjo valgyti būdami 10 mėnesių amžiaus (432 (37 %)). Mėsa pradėta duoti kiek anksčiau – 6–8-ąjį gyvenimo mėnesiais – šiuo laikotarpiu mėsos produktus pabandė net apie 90 % (1086 iš 1177) kūdikių. Produktai iš sojos ir žemės riešutų pirmaisiais gyvenimo metais kūdikiams buvo duodami labai retai – juos bandė, atitinkamai, tik 1,4 % (17 iš 1177) ir 0,6 % (7 iš 1177) vaikų.

### *Šeimos narių alerginės ligos*

14,3 % (222 iš 1556) motinų ir 6,8 % (106 iš 1556) tėvų nurodė esą alergiški vienam ar keliems alergenams arba sergantys alergine liga. Artimiausių giminaičių (brolių ir seserų) klausimynų analizė parodė, kad alergiški yra 12,3 % (153 iš 1556) kohortos naujagimių broliai ar seserys (11 lentelė).

**11 lentelė** Duomenys apie Lietuvos naujagimių kohortos šeimos narių alergines ligas

Alergija ar alerginė liga	Motina		Tėvas		Artimiausi giminaičiai	
	N = 1556 <sup>1</sup>	%	N = 1556 <sup>1</sup>	%	N = 897	%
Nurodyta alergija	222	14,3	106	6,8	153	12,3
Alerginė sloga, šienligė	68	4,3	49	3,1	24	2,7
Bronchų astma	25	1,6	14	0,9	20	2,2
Atopinė egzema	40	2,6	5	0,3	92	10,2
Alergija namų dulkių erkėms	37	2,4	25	1,6	22	2,5
Alergija gyvūnams	28	1,8	15	1,0	11	1,2
Alergija lateksui	0	0,0	2	0,1	0	0,0

Alergija ar alerginė liga	Motina		Tėvas		Artimiausi giminaičiai	
	N = 1556 <sup>1</sup>	%	N = 1556 <sup>1</sup>	%	N = 897	%
Alergija medikamentams	87	5,6	16	1,0	12	1,3
Alergija vabzdžių įkandimams	5	0,3	7	0,4	3	0,3
Padidėjęs jautrumas į maistą	79	5,1	15	1,0	87	9,7
- nežino, ar yra alergiški maistui	2	0,1	6	0,4	4	0,3

<sup>1</sup> Duomenų apie dviejų šeimų alergines ligas nepateikta

Surinkti duomenys atskleidė, kad alerginių ligų, tokių kaip bronchų astma, alerginis rinitas ir egzema, paplitimas tarp motinų buvo 8,5 %: atitinkamai, 1,6 %, 4,3 % ir 2,6 %; tarp tėvų – 4,3 %: 0,9 %, 3,1 % ir 0,3 %; tarp artimiausių giminaičių – 15,2 %: 2,2 %, 2,7 % ir 10,2 %. Pastebėtų padidėjusio jautrumo reakcijų į maistą, pasireiškusių šeimos nariams, skaičius varijavo nuo 1,0 % (tarp tėvų) iki 9,7 % (tarp brolių ir seserų).

### *Gyvenamoji aplinka ir žalingi įpročiai*

Į kohortą įtrauktų šeimų gyvenamosios aplinkos analizei buvo surinkti duomenys apie gyvenamąją vietą, naminių gyvūnėlių ir gyvūnų laikymą bei rūkymo įpročius (12 lentelė).

**12 lentelė** Lietuvos naujagimių kohortos motinų ir kūdikių kontaktas su aplinkos veiksniais

Veiksnys	Kohorta, N = 1558	
	N	%
<b>Gyvenamasis būstas</b>		
- Mieste	1335	86,2
- < 5000 gyventojų turinčioje vietovėje	211	13,6
- Kaime, ne ūkyje	141	9,1
- Kaime, ūkyje	70	4,5
- Gyvena šalia greitkelio	329	21,3
- <i>Nenurodyta</i>	10	0,6
<b>Šeimos, laikančios naminius gyvūnus ir žemės ūkio gyvulius</b>		
- Kates	343	22,6
- Šunis	336	22,2
- Kitus gyvūnus (paukščiai, žuvytės, ropliai, kt)	213	14,0
- Žemės ūkio gyvulius ir paukščius	71	4,7
- <i>Nenurodyta</i>	44	2,8
<b>Motinų rūkymas</b>		
Rūko	126	7,8
Rūkė (ar bandė rūkyti), bet metė iki nėštumo	506	32,5
Nėštumo metu		
- metė rūkyti, kai sužinojo, kad laukiasi	336	21,6
- sumažino cigarečių skaičių	107	6,8
- rūkė tokį pat kiekį kaip ir iki nėštumo	7	0,4
- metė rūkyti, kai pradėjo planuoti nėštumą	154	9,9
- <i>nenurodyta</i>	28	1,8
Rūkantys namiškiai	668	42,9
Pasyvus rūkymas nėštumo metu	133	8,5
Niekada nerūkė	924	59,4

Kaip parodyta 12 lentelėje, didžioji Lietuvos kohortos dalis įtraukimo į kohortą metu gyveno mieste (86,3 %) – ketvirtadalis iš jų šalia greitkelio su dideliu eismu, 9,1 % gyveno kaime, bet ne ūkiuose, ir tik 4,5 % – ūkiuose. 676 šeimos nurodė, kad augina naminius arba žemės ūkio gyvūnus. Daugiau nei 40 % kohortos dalyvių šeimų laikė kates ir (arba) šunis namuose, kitus naminius gyvūnėlius augino 213 (14 %) šeimų. Naminių gyvulių ūkiuose (vištos, ožkos, karvės, arkliai ar kiaulės) augino beveik 5 % šeimų.

Atsakymai į klausimynuose pateiktus klausimus apie rūkymą parodė, kad apie 7,8 % į kohortą įtrauktų naujagimių motinų nėštumo ir gimdymo metu rūkė. 8,5 % motinų nurodė, kad nėštumo metu jas veikė pasyvus rūkymas (namuose, darbe ar viešosiose vietose), nors pagal surinktus duomenis matyti, kad rūkančių namiškių buvo net 43 %. Niekada nerūkė apie 60 % motinų.

## 4.2 DAŽNIAUSI MAISTO ALERGIJĄ SUKELIANTYS PRODUKTAI IR ĮSIJAUTRINIMO JIEMS KAITA KOHORTOJE PIRMŪJŲ 2,5 METŲ LAIKOTARPIU

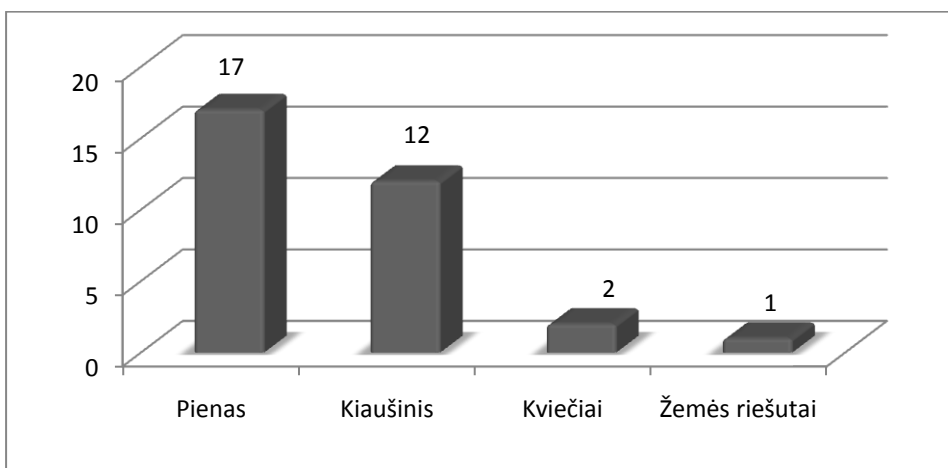
---

Dėl atsiradusių į alergiją maisto produktams panašių simptomų į centrą paskambino 221 (14,2 %) vaiko tėvai, iš jų detalesniam ištyrimui buvo pakviesta 111 vaikų. Telefoninių apklausų metu įtarta alergija maistui 45 vaikams. Tad tėvų pastebėtos alergijos maistui paplitimas Lietuvos naujagimių kohortoje nustatytas 17,1 % vaikų. Į tyrimo centrą išsamiam ištyrimui iš viso buvo pakviesti 156 vaikai.

Siekiant išanalizuoti sensibilizacijos maisto alergenams pokyčius per 2,5 metų laikotarpį, buvo atlikta vaikų, kuriems pasireiškė su maisto valgymu susiję simptomai (simptominiai vaikai) ir kuriems nustatyta sensibilizacija maisto alergenams, surinktų duomenų analizė. Įsijautrinę maistui vaikai buvo suskirstyti į 4 amžiaus grupes: 1-ąją grupę sudarė vaikai nuo gimimo iki 6 mėnesių (5 mėn. 30d.), 2-ąją grupę - 6-12 mėnesių (11 mėn. 30d.), 3-iąją grupę - 12-18 mėn. (17 mėn. 30d), o 4-ąją grupę - vyresni nei 18 mėnesių amžiaus vaikai.

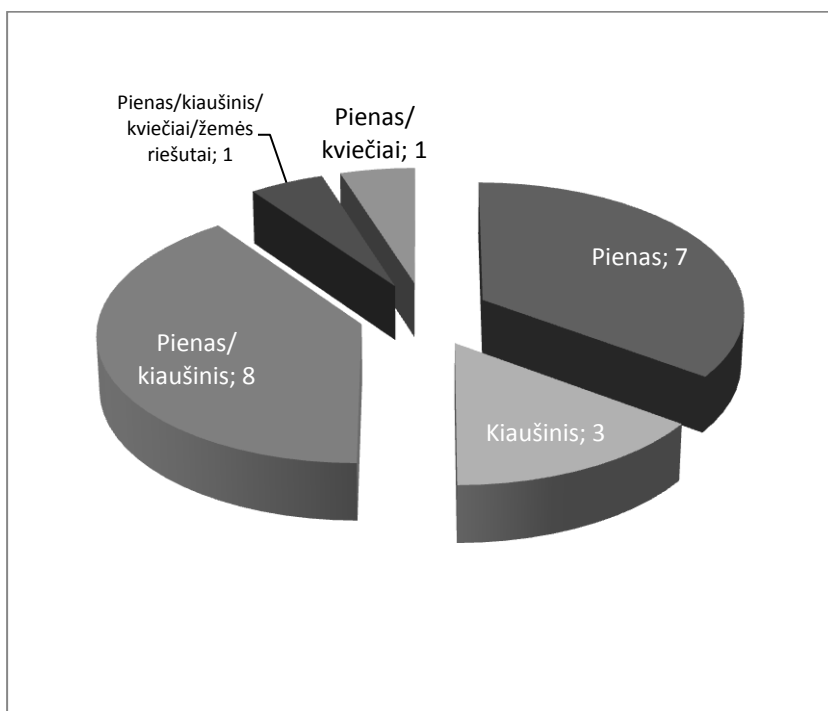
### *Sensibilizacija maistui pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais*

Ankstyva, iki šešių mėnesių amžiaus, sensibilizacija įvairiems maisto alergenams buvo nustatyta 20 vaikų (1,3 %, iš 1558) (6 paveikslas).



**6 paveikslas** Sensibilizacija maisto alergenams pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais

17 iš 20 (85 %) vaikų buvo nustatyta sensibilizacija karvės pieno baltymams, 12 iš 20 (60 %) - kiaušinio baltymams. Sensibilizacija kviečiams buvo patvirtinta 2 vaikams, žemės riešutams – vienam vaikui. Net 50 % (10 iš 20) simptominių vaikų iki 6 mėnesių amžiaus buvo įsijautrinę daugiau nei vienam maisto alergenui (7 paveikslas).



**7 paveikslas** Vaikų iki 6 mėnesių amžiaus pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams

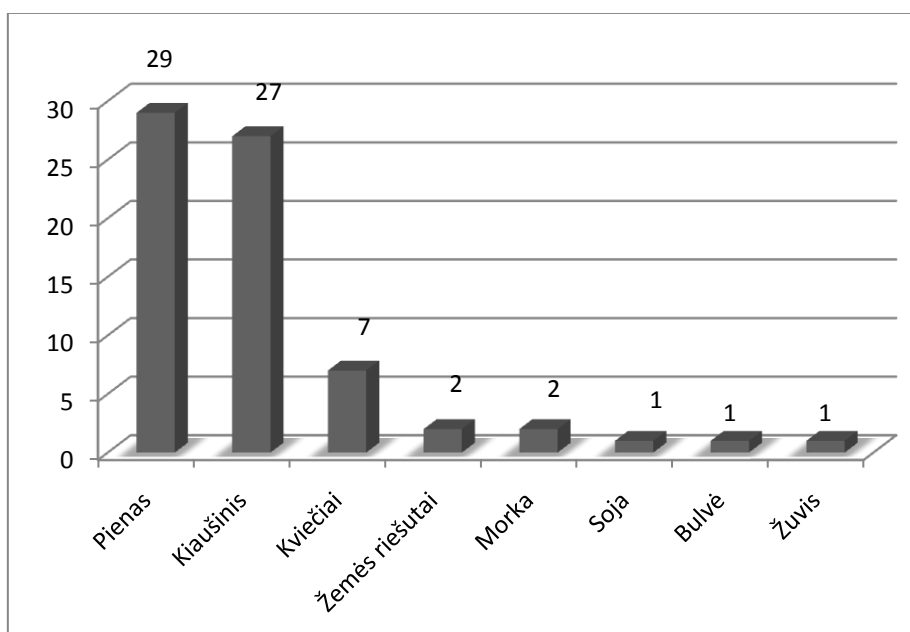


Kaip parodyta 7 paveiksle, vien tik pienui buvo įsijautrinę 7 vaikai, tik kiaušiniui – 3, kiti vaikai buvo įsijautrinę daugiau nei vienam alergenui: 8 vaikams nustatyta sensibilizacija ir pienui, ir kiaušiniui, likę 2 vaikai buvo įsijautrinę pienui ir kviečiams bei pienui, kiaušiniui, kviečiams ir žemės riešutams.

### *Sensibilizacija maistui pirmaisiais 12 gyvenimo mėnesiais*

Sensibilizacija maisto alergenams buvo nustatyta 23 iš 1558 (1,5 %) 6–12 mėnesių amžiaus vaikams. Lyginant šį periodą su ankstyvąja sensibilizacija maistui iki 6 mėnesių, dažniau buvo nustatyta sensibilizacija kiaušiniui, nei pienui. 6–12 metų amžiaus vaikams sensibilizacija kiaušiniui buvo nustatyta 15 vaikų, pienui - 12, kviečiams – 5, morkai - 2, o bulvei, sojai, žemės riešutams ir žuviai įsijautrinę buvo po vieną vaiką.

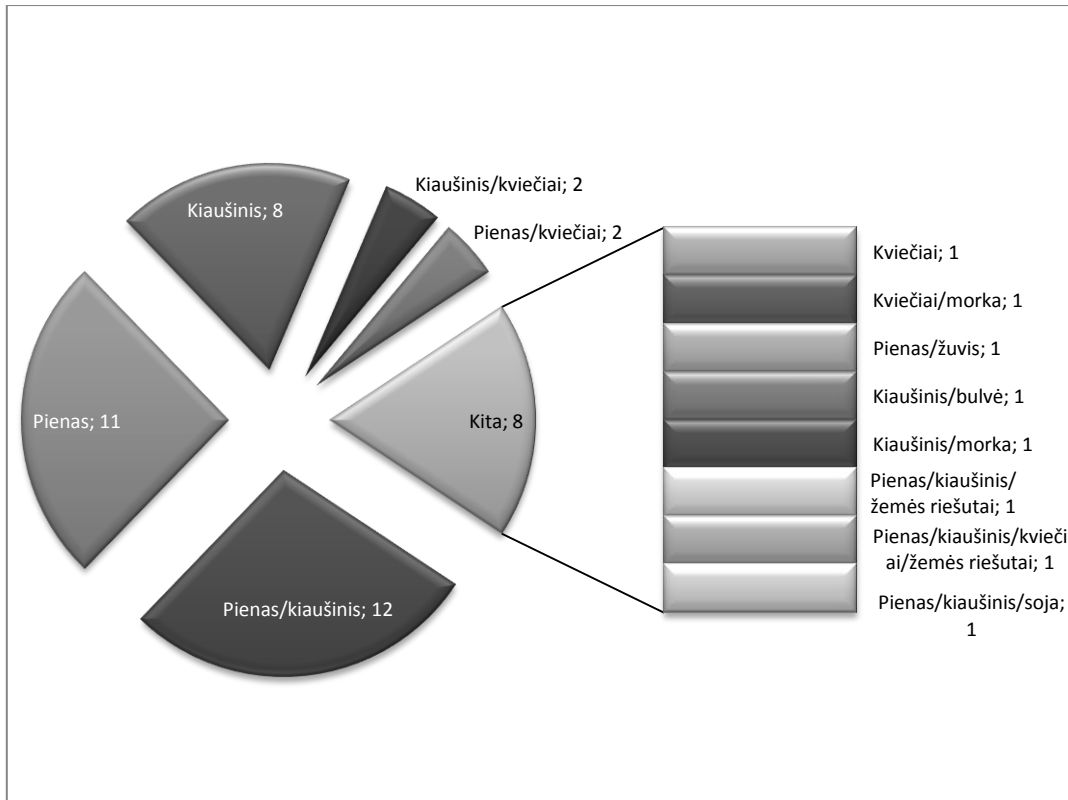
Iki vienerių metų amžiaus vaikų sensibilizacija yra pateikta 8 paveiksle.



**8 paveikslas** Sensibilizacija maisto alergenams pirmaisiais gyvenimo metais

Iš viso sensibilizacija iki vienerių metų amžiaus kohortoje nustatyta 43 simptomus turėjusiems vaikams (2,8 % iš 1558): sensibilizacija pienui nustatyta 29 iš 43 (67 %) vaikų, kiaušiniui - 27 (63 %), įsijautrinimas kviečiams buvo patvirtintas 7 pacientams, žemės riešutams ir morkai – po 2

vaikus, tiek žuviai, sojai, tiek ir bulvei įsijautrinę buvo po vieną vaiką. Sensibilizacija daugiau nei vienam alergenui nustatyta 23 iš 43 (54 %) iki vienerių metų amžiaus vaikų (9 paveikslas).



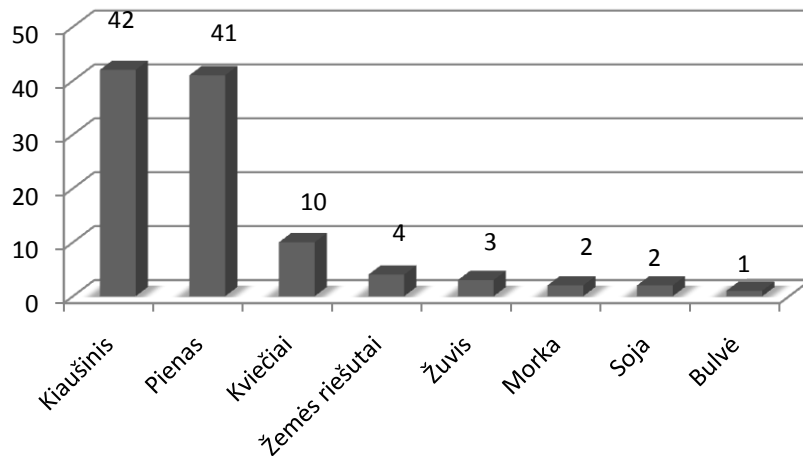
**9 paveikslas** Vaikų iki vienerių metų amžiaus pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams

Iš 43 simptomus turinčių vaikų tik pienui buvo įsijautrinę 11 (26 %) vaikų, tik kiaušiniui – 8 (19 %), tik kviečiams – 1 (2 %) vaikas. 4 paveiksle matyti, kad pienui ir kiaušiniui įsijautrinę buvo 12 (28 %) vaikų, tuo tarpu likę 11 (26 %) vaikų buvo įsijautrinę keliems ir daugiau maisto alergenų.

### *Sensibilizacija maistui iki 18 mėnesių amžiaus vaikams*

Sensibilizacija maisto alergenams buvo nustatyta 1,5 % (23 iš 1558) 12–18 mėnesių amžiaus vaikų. 12 iš 23 (52 %) vaikų buvo nustatyta sensibilizacija pienui, 15 (62 %) - kiaušiniui. Įsijautrinimas kviečiams buvo patvirtintas 3 vaikams, žuviai ir žemės riešutams – dviem vaikams, sojai galimai alergiškas buvo vienas vaikas. Tad iš viso šioje kohortoje sensibilizacija nustatyta

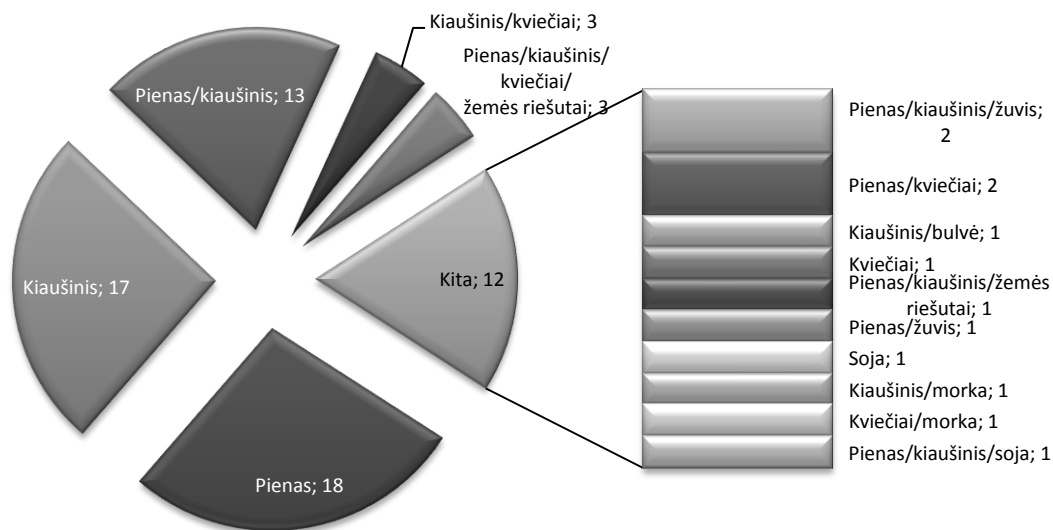
66 simptomus turėjusiems iki 18 mėnesių amžiaus vaikams (4,2 % iš 1558). Bendra sensibilizacija maistui tarp 18 mėnesių amžiaus vaikų pateikta 10 paveiksle.



**10 paveikslas** Sensibilizacija maisto alergenams pirmaisiais 18 gyvenimo mėnesiais

Kaip matoma 10 paveiksle, daugiausia iki 1,5 metų amžiaus vaikų buvo įsijautrinusių kiaušiniui – 64 %, antroje vietoje – pienui (62 % iš 66 simptominių), trečioje – kviečiams (15 %), po to – žemės riešutams (6 %) ir žuviai (4,5 %). Morkai ir sojai buvo įsijautrinę po du vaikus, o bulvei – vienas iki 18 mėnesių amžiaus vaikas.

Bendras iki 18 mėnesių amžiaus vaikų pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams pateikiamas 11 paveiksle.



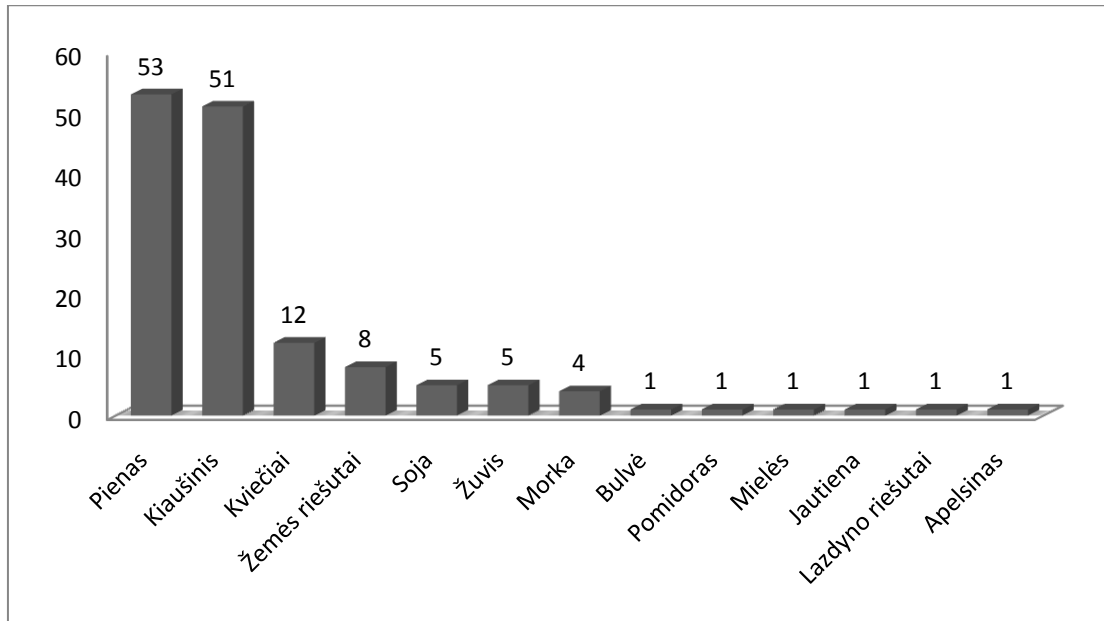
**11 paveikslas** *Vaikų iki 18 mėnesių amžiaus pasiskirstymas pagal sensibilizaciją maisto alergenams*

Sensibilizacija vien tik pienui nustatyta 27 % (18 iš 66), tik kiaušiniui – 26 % (17 iš 66) minėto amžiaus vaikų. Tik kviečiams sensibilizacija nustatyta vienam vaikui, taip pat ir sojai įsijautrinęs buvo 1 simptomus turintis vaikas. Sensibilizacija daugiau nei vienam alergenai buvo nustatyta 29 vaikams: 13 (39 %) vaikų buvo įsijautrinę pienui ir kiaušiniui, 3 (5 %) vaikai - kiaušiniui ir kviečiams, o pienui ir kviečiams – 2 (3 %) vaikai. Likę 11 (17 %) vaikų buvo įsijautrinę keliems ir daugiau maisto alergenams, iš jų net trys vaikai buvo įsijautrinę pienui, kiaušiniui, kviečiams ir žemės riešutams.

### *Sensibilizacija maistui iki 2,5 metų amžiaus vaikams*

Sensibilizacija maisto alergenams buvo nustatyta 22 iš 1558 (1,4 %) nuo 18 iki 30 mėnesių amžiaus vaikams, iš jų tik 4 vaikai buvo vyresni nei dveji metai. 12 iš 22 (55 %) vaikų buvo nustatyta sensibilizacija pienui, 9 (41 %) - kiaušiniui. Įsijautrinimas žemės riešutams buvo patvirtintas 4 (18 %) vaikams, sojai - 3 (14 %) vaikams. Kviečiams, žuviai, morkai įsijautrinę buvo po 2 vaikus, pomidorui, apelsinui, lazdyno riešutams, mielėms, jautienai – po vieną

vaiką. Bendra iki 2,5 metų amžiaus vaikų sensibilizacija įvairiems maisto alergenams yra pateikta 12 paveiksle.



**12 paveikslas** Sensibilizacija maisto alergenams Lietuvos naujagimių kohortoje pirmaisiais 2,5 gyvenimo metais

Vertinant pagal skirtingus maisto produktus, dažniausiai sensibilizacija buvo nustatyta pienui (60,2 % simptominių vaikų) ir kiaušiniui (58,0 %). Rečiau sensibilizacija simptomus turintiems vaikams buvo nustatyta kviečiams (13,6 %) ir žemės riešutams (9,1 %). 5 (5,7 %) vaikai buvo įsijautinę sojai, tiek pat vaikų – žuviai. Morkai įsijautinę buvo 4 (4,5 %) simptominiai vaikai. Bulvei, pomidorui, mielėms, jautienai, lazdyno riešutams, apelsinui sensibilizacija buvo nustatyta po vieną kartą.

Vertinant visus simptominius vaikus, tik karvės pienui įsijautinę buvo 26 vaikai, tik kiaušiniui - 22, tik sojai – 2 vaikai, tik kviečiams, morkai, apelsinui, pomidorui buvo įsijautinę po vieną vaiką. 38,6 % (34 iš 88) vaikų buvo įsijautinę daugiau nei vienam alergenui (13 lentelė).

*13 lentelė Įsijautrinusių maisto alergenams iki 2,5 metų amžiaus vaikų pasiskirstymas*

<b>Maisto produktas</b>	<b>N = 88</b>	<b>%</b>
<b>Pienas</b>	26	29,5
<b>Kiaušinis</b>	22	25
<b>Pienas/kiaušinis</b>	14	15,9
<b>Kiaušinis/kviečiai</b>	3	3,4
<b>Pienas/kiaušinis/kviečiai/žemės riešutai</b>	3	3,4
<b>Pienas/kiaušinis/žuvis</b>	2	2,3
<b>Pienas/kiaušinis/žemės riešutai</b>	2	2,3
<b>Polisensibilizacija<sup>1</sup></b>	2	2,3
<b>Soja</b>	2	2,3
<b>Pienas/kviečiai</b>	2	2,3
<b>Pienas/soja</b>	1	1,14
<b>Kiaušinis/bulvė</b>	1	1,14
<b>Kviečiai/morka</b>	1	1,14
<b>Kiaušinis/morka</b>	1	1,14
<b>Pienas/žuvis</b>	1	1,14
<b>Kiaušinis/žemės riešutai</b>	1	1,14
<b>Kviečiai</b>	1	1,14
<b>Morka</b>	1	1,14
<b>Apelsinas</b>	1	1,14
<b>Pomidoras</b>	1	1,14

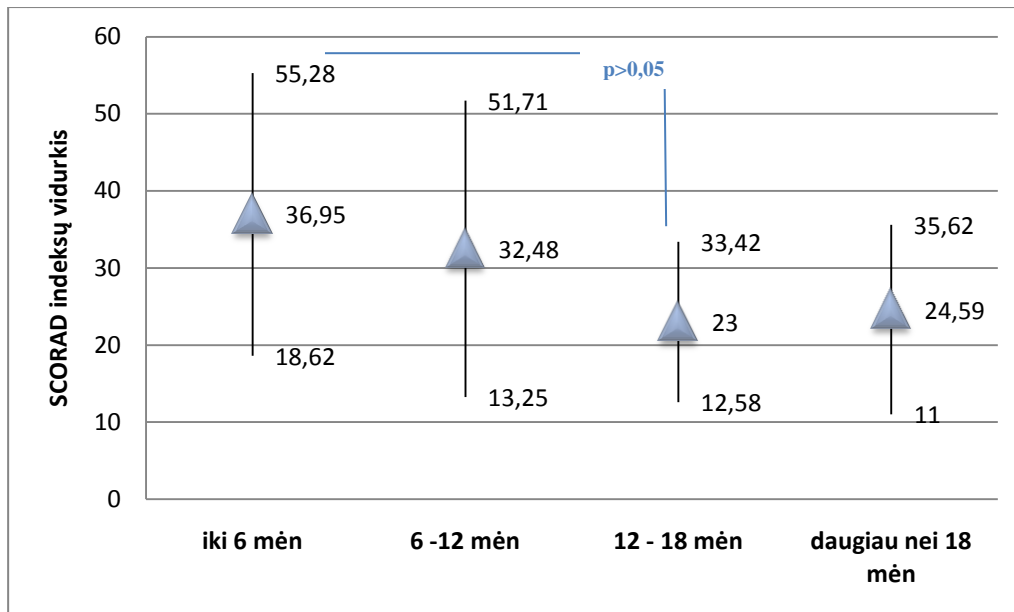
<sup>1</sup> 2 vaikams projekto metu nustatyta sensibilizacija daugeliui maisto alergenų – vienas vaikas buvo įsijautrinęs pienui, kiaušiniui, sojai, kviečiams, žemės riešutams, žuviai, mielėms, morkai, jautienai, kitam vaikui sensibilizacija buvo nustatyta pienui, kiaušiniui, sojai, lazdyno ir žemės riešutams, kviečiams ir žuviai.

### *Atopinio dermatito sąsajos su sensibilizacija maisto alergenams*

Kiekvienam simptominiam vaikui, atvykusiam į centrą ištyrimui ir esant atopinio dermatito požymiams, buvo nustatomas atopinio dermatito sunkumo laipsnis, t.y. SCORAD indeksas.

Apibendrinus visus surinktus duomenis, atopiniu dermatitu sirgo 86 % (76 iš 88) sensibilizuotų maistui vaikų: 19 iš 88 (21,6 %) pirmosios amžiaus grupės vaikų, 21 (23,7 %) antrosios amžiaus grupės vaikas, 19 (21,6 %) trečiosios amžiaus grupės vaikų ir 17 (19,3 %) ketvirtosios amžiaus grupės

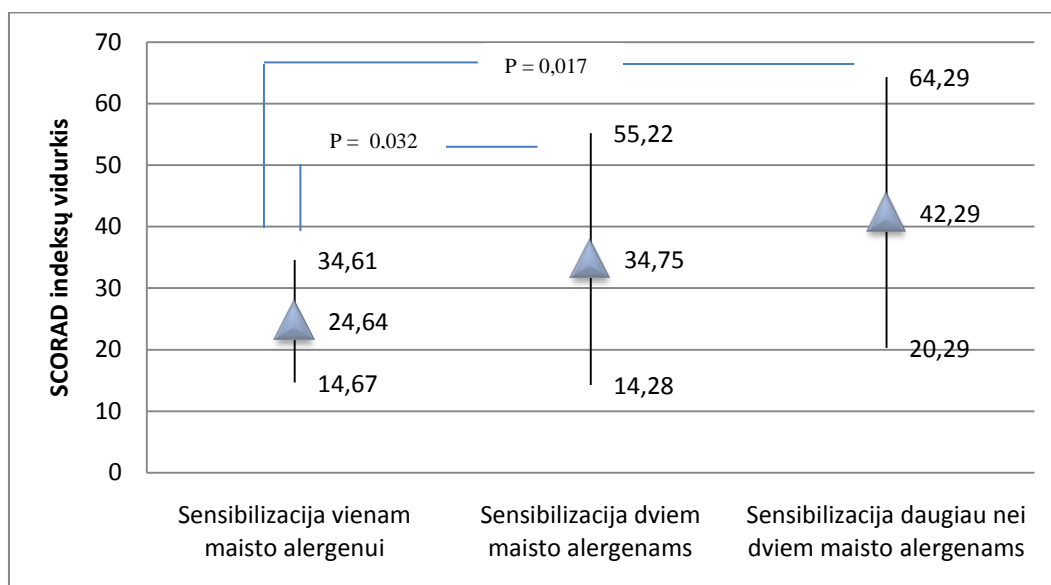
vaikų. Pasiskirstymas tarp grupių pagal SCORAD indekso vidurkius yra pateiktas 13 paveiksle.



*13 paveikslas SCORAD indekso vidurkių pasiskirstymas pagal amžių*

Vertinant SCORAD indeksų vidurkius nustatytas reikšmingas skirtumas tarp pirmosios ir trečiosios amžiaus grupių – iki 6 mėnesių amžiaus vaikų atopinis dermatitas buvo sunkesnės formos (SCORAD indekso vidurkis buvo  $36,95 \pm 18,33$ ), nei 12-18 amžiaus vaikų grupėje ( $23 \pm 10,42$ ) ( $p = 0,043$ ). Indeksų vidurkiai tarp 6-12 mėnesių amžiaus vaikų ( $32,48 \pm 19,23$ ) ir vyresnių nei 18 ( $24,59 \pm 11,03$ ) vidurkiai statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Taip pat buvo atlikta analizė pagal tai, keliems maisto alergenams vaikai buvo sensibilizuoti ir kokią tai turi įtaką atopinio dermatito sunkumui. Simptominiai vaikai suskirstyti pagal tai, kokiam kiekiui maisto alergenų jiems buvo nustatyta sensibilizacija (14 paveikslas).



**14 paveikslas** SCORAD indekso vidurkių pasiskirstymas pagal sensibilizacijų maisto alergenams kiekį

Nustatyta, kad vaikams, kuriems pasireiškė sensibilizacija daugiau nei vienam maisto alergenui, atopinis dermatitas buvo sunkesnės formos, nei tiems, kurie buvo įsijautrinę tik vienam alergenui ( $p > 0,05$ ). Vertinant vaikų amžiaus vidurkius nustatyta, kad jaunesni vaikai (amžiaus vidurkis  $9,65 \pm 6,12$ ) reikšmingai dažniau buvo įsijautrinę daugiau nei vienam alergenui, nei vyresni (amžiaus vidurkis  $12,8 \pm 6,66$ ) vaikai ( $p = 0,039$ ).

Apibendrinus visus duomenis, EuroPrevall Lietuvos naujagimių kohortinio tyrimo metu 88 (5,6 %) vaikams buvo nustatyta sensibilizacija maistui ir jie buvo tinkami atlikti 144 ASPKPOM. Projekto pabaigoje, kai vaikams sukako 2,5 metų arba praėjus vieneriems metams po atlikto alergologinio ištyrimo nustatyta, kad tik 4 iš 53 (7,5 %) vaikams, valgant KP produktus, pasireiškėdavo simptomai, nors sensibilizacija išliko 10 vaikų. Kiaušiniui sensibilizacija išliko 12 vaikų, o simptomai pasireiškėdavo 11 vaikų (22 %/51), kviečiams – 4 vaikams išliko sensibilizacija, o dviems iš 12 (17 %) – simptomai, sojai – atitinkamai 2 ir 1 iš 5 (20 %) vaikui. Projekto pabaigoje dviems iš 8 vaikams pasireiškėdavo simptomai valgant žemės riešutus (25 %) ir



dviems iš 5 - žuvį (40 %). Tad projekto pabaigoje 1,4 % kohortos vaikų vis dar pasireiškėdavo reakcijos valgant atitinkamus maisto produktus.

#### 4.3 TĖVŲ IR KŪDIKIŲ RIZIKOS VEIKSNIAI, SĄLYGOJANTYS MAISTO ALERGIJOS ATsirADIMĄ

Norint išsiaiškinti rizikos veiksnius sąlygojančius maisto alergijos atsiradimą, atlikta įtraukimo, 12, 24 mėnesių klausimynų analizė. Duomenys lyginti tarp simptominių, kontrolinių ir likusių kohortos vaikų, tad iš visos kohortos, sudarytos iš 1558 vaikų ir jų šeimų, lyginti 88 simptominių vaikų, 176 kontrolinių ir 1470 nesensibilizuotų vaikų ir jų šeimų duomenys.

##### *Motinių nėštumo ir gimdymo veiksniai*

Motinių nėštumo ir gimdymo veiksnių, galinčių turėti reikšmės sensibilizacijai maisto alergenams, analizės ir palyginimo su kontroliniais ir visais kohortos vaikais rezultatai pateikiami 14 ir 15 lentelėse.

**14 lentelė** Gimdymo įtaka sensibilizacijos maistui išsivystymui

Veiksniai	Vaikai			p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Kohortos N = 1470 (%)	Kontro- liniai N = 176 (%)	Simpto- miniai N = 88 (%)		
<b>Motinos gimdymų skaičius</b>	n = 1224	n = 138	n = 65		
- 1 kartą gimdė	577 (47,1)	78 (56,5)	33 (50,8)	0,568	0,443
- 2 kartus gimdė	399 (32,6)	44 (31,9)	22 (33,8)	0,834	0,781
- 3 gimdymas	157 (12,8)	15 (10,9)	6 (9,2)	0,396	0,721
- 4 ir daugiau gimdymų	91 (7,4)	1 (0,7)	4 (6,2)	0,700	0,021*
- <i>Nenurodyti duomenys</i>	246 (17,3)	48 (27,0)	23 (26,0)	-	-
<b>Mekonijus vaisiaus vandenys</b>	n = 1446	n = 171			
	144 (9,8)	18 (10,5)	10 (11,4)	0,626	0,813
- <i>Nenurodyti duomenys</i>	24 (1,7)	6 (3,4)	1(1,1)	-	-
<b>Gimdymo būdas:</b>	n = 1468	n = 174	n = 88		
- normalus	1233 (84,0)	147 (84,5)	65 (73,9)	0,013*	0,040*
- replių pagalba	7 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,400	-

Veiksniai	Vaikai			p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Kohortos N = 1470 (%)	Kontro- liniai N = 176 (%)	Simpto- miniai N = 88 (%)		
- <i>vacuum</i> ekstrakcijos pagalba	7 (0,5)	1 (0,6)	1 (1,1)	0,400	0,622
- Cezario pjūvio operacija:	221 (15,1)	26 (14,9)	21 (21)	0,027*	0,077
planinė Cezario pjūvio operacija	104 (7,1)	10 (5,7)	6 (6,8)	0,925	0,733
skubi Cezario pjūvio operacija	117 (8,0)	16 (9,2)	15 (17)	0,003*	0,064
- <i>nenurodyti duomenys</i>	2 (0,1)	2 (1,2)	-	-	-

*P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais*

*P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais*

Surinktų duomenų analizė parodė, kad sensibilizacijos maisto alergenams išsivystymas, lyginant su kohortos sveikais vaikais nepriklauso nuo motinos gimdymų skaičiaus ( $p > 0,05$ ), tačiau lyginant simptominius su kohortiniais vaikais nustatytas reikšmingas skirtumas tarp motinų, kurios gimdė keturis ir daugiau kartų: 6,2 % simptominių vaikų motinų ir tik 0,7 % kontrolinių vaikų motinų gimdė keturis ir daugiau kartų ( $p = 0,21$ ). Tų motinų, kurios gimdė daugiau nei vieną kartą, vaikams alergijos maistui rizika buvo 1,2 kartus didesnė. Lyginant su kontroliniais vaikais (GS (Galimybių Santykis) 1,178 (95 % PI: 0,64 – 2,16))

Sveiki kohortos ir kontroliniai vaikai reikšmingai dažniau ( $p = 0,013$  ir  $p = 0,040$  atitinkamai) gimė natūraliu būdu (84% ir 84,5 %) nei sensibilizuoti (73,9 %). Tad nustatyta, kad gimimas Cezario pjūvio operacijos metu yra rizikos veiksnys sensibilizacijai maistui (GS 1,926 (95 % PI: 1,028; 3,610)).

Skirtumas tarp vaikų grupių vertinant gimdymą vakuomo ar replių pagalba statistiškai nebuvo reikšmingas ( $p > 0,05$ ), tačiau sensibilizuoti vaikai reikšmingai dažniau gimė cezario pjūvio operacijos pagalba ( $p = 0,027$ ), ypač skubios (ekstrinės) operacijos metu ( $p = 0,003$ ), lyginant su likusiais kohortos

vaikais. Tiems vaikams, kurie gimė planinės operacijos metu rizika alergijai maistui buvo 1,2 kartus didesnė (GS 1,200 (95 % PI: 0,421; 3,416), o tiems, kurie gimė skubios operacijos metu – net 2,2 kartus didesnė (GS 2,209 (95 % PI: 0,952; 4,326)) lyginant su kontroliniais vaikais. Mekonijus vaisiaus vandenyse nenustatytas kaip rizikos faktorius sensibilizacijai maistui ( $p = 0,626$ ).

**15 lentelė** Naujagimio lyties ir šeimos narių skaičiaus įtaka alerginių ligų išsivystymui

Veiksniai	Vaikai			p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Kohortos N = 1470 (%)	Kontroli- niai N = 176 (%)	Simptomi- niai N = 88 (%)		
<b>Lytis</b>	n = 1470	n = 176	n = 88		
- Berniukas	750 (51,2)	82 (46,6)	47 (53,4)	0,663	0,338
- Mergaitė	720 (48,8)	94 (53,4)	41 (46,6)	0,663	0,257
<b>Brolių ar seserų skaičius šeimoje gimus naujagimiui</b>	n = 1470	n = 176	n = 88		
- Nėra	785 (53,8)	97 (55,1)	53 (60,2)	0,238	0,490
- Vienas	466 (31,7)	58 (33,0)	28 (31,8)	0,983	0,805
- Du ir daugiau	195 (13)	21 (11,9)	7 (8)	0,170	0,310
- <i>nenurodyti duomenys</i>	24 (1,5)	-	-	-	-

*P<sup>1</sup>* – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

*P<sup>2</sup>* – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

Tiek berniukams (53,4 %), tiek mergaitėms (46,6 %) sensibilizacija maistui nustatyta vienodai ir pasiskirstymas pagal lytį nesiskyrė nuo visos kohortos vaikų ( $p > 0,05$ ), tačiau lyginant simptominių ir kontrolinių vaikų grupes nustatyta, kad berniukams yra 1,4 kartus didesnė rizika sensibilizacijai maistui išsivystyti (GS 1,381 (95 % PI: 0,823; 2,318)). Vyresnių brolių ar seserų buvimas šeimoje statistiškai reikšmingai tarp analizuojamų vaikų grupių nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) – t.y. vaikų skaičius šeimoje neturėjo sensibilizacijos maistui atsiradimui įtakos. Sveikų kohortos vaikų vidutinis svoris buvo 3523,8

$\pm 436$  g, o simptominių -  $3522,2 \pm 437$  g ir reikšmingai taip pat nesiskyrė ( $p = 0,89$ ).

### Šeimos narių alerginės ligos ir jų sąsaja su sensibilizacija maistui

Motinių, tėvų ir artimiausių giminaičių alerginių ligų sąsajos su sensibilizacija maisto alergenams lyginant su visos kohortos simptomų neturinčiais vaikais pateikiamos ir su kontroliniais 16 - 18 lentelėse.

**16 lentelė** Motinų alergijų ir alerginių ligų sąsaja su vaikų sensibilizacija maistui

Alergijos tipas	Kohortos n = 1470 (%)	Kontrolinių n = 176 (%)	Simptominių n = 88 (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	vaikų motinos				
Motinių, kurios nurodė alergiją, skaičius	207 (14,1)	32 (18,2)	15 (17,0)	0,440	0,820
Alerginė sloga, šienligė	62 (4,2)	11 (6,25)	6 (6,8)	0,246	0,859
Astma	22 (1,5)	4 (2,3)	3 (3,4)	0,166	0,588
Atopinis dermatitas	37 (2,5)	4 (2,3)	3 (3,4)	0,607	0,588
Alergija namų dulkių erkėms	31 (2,1)	5 (2,8)	6 (6,8)	0,005*	0,129
Alergija gyvūnams	24 (1,6)	5 (2,8)	4 (4,5)	0,046*	0,472
Alergija lateksui	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Alergija vaistams	82 (5,6)	11 (6,25)	5 (5,7)	0,967	0,855
Alergija vabzdžių įkandimams	4 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,164	-
Padidėjęs jautrumas maistui	72 (4,9)	10 (5,7)	7 (8,0)	0,205	0,479
- nežino, ar yra alergiški maistui	1 (0,1)	-	1 (1,1)	-	-

P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

**17 lentelė** Tėvų alergijų ir alerginių ligų sąsaja su vaikų sensibilizacija maistui

Alergijos tipas	Kohortos n = 1470 (%)	Kontrolinių n = 176 (%)	Simptominių n = 88 (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	vaikų tėvai				
Tėvų, kurie nurodė alergiją, skaičius	102 (6,9)	16 (9,1)	5 (5,7)	0,651	0,335
Alerginė sloga, šienligė	47 (3,2)	7 (4,0)	2 (2,3)	0,629	0,473
Astma	12 (0,8)	2 (1,1)	2 (2,3)	0,160	0,477
Atopinis dermatitas	4 (0,3)	1 (0,6)	1 (1,1)	0,164	0,616
Alergija namų dulkių erkėms	24 (1,6)	6 (3,4)	1 (1,1)	0,719	0,280
Alergija gyvūnams	14 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,864	-
Alergija lateksui	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Alergija vaistams	15 (1,0)	3 (1,7)	1 (1,1)	0,917	0,722
Alergija vabzdžių įkandimams	7 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Padidėjęs jautrumas maistui	14 (1,0)	4 (2,3)	1 (1,1)	0,864	0,524
- nežino, ar yra alergiški maistui	6 (0,4)	-	(0,0)	-	-

P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

**18 lentelė** Brolių/seserų alergijų ir alerginių ligų sąsaja su vaikų sensibilizacija maistui

Alergijos tipas	Kohortos n = 897 (%)	Kontrolinių n = 91 (%)	Simptominių n = 44 (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	vaikų broliai/seserys				
Brolių/seserų, kurie nurodė alergiją, skaičius	142 (15,8)	17 (18,7)	11 (25,0)	0,108	0,257
Alerginė sloga, šienligė	24 (2,7)	2 (2,2)	2 (4,5)	0,460	0,452

Alergijos tipas	Kohortos n = 897 (%)	Kontrolinių n = 91 (%)	Simptominių n = 44 (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	vaikų broliai/seserys				
Astma	20 (2,2)	2 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Atopinis dermatitas	92 (10,3)	13 (14,3)	5 (11,4)	0,814	0,641
Alergija namų dulkių erkėms	22 (2,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	-	-
Alergija gyvūnams	11 (1,2)	1 (1,1)	0 (0,0)	-	-
Alergija lateksui	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Alergija vaistams	12 (1,3)	2 (2,2)	2 (4,5)	0,087	0,452
Alergija vabzdžių įkandimams	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Padidėjęs jautrumas maistui	87 (9,7)	12 (13,2)	7 (8,0)	0,180	0,671
- nežino, ar yra alergiški maistui	4 (0,4)	-	0 (0,0)	-	-

*P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais*

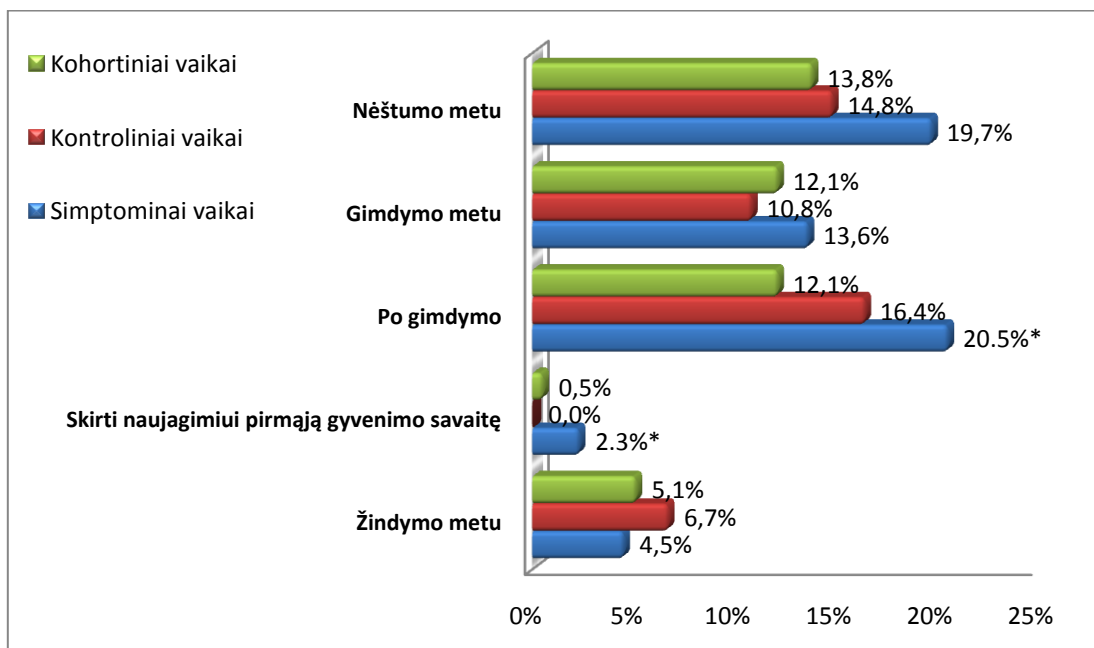
*P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais*

Vertinant lentelėse pateikiamus duomenis nustatyta, kad tėvų ir artimiausių giminaičių alerginės ligos (astma, alerginė sloga, atopinis dermatitas, kt.) sensibilizacijai maistui įtakos neturėjo, tačiau vaikams, kurių mamos buvo alergiškos namų dulkių erkėms ir gyvūnams, reikšmingai dažniau buvo nustatyta sensibilizacija (6,8 % ir 4,5 %) lyginant su kohortiniais vaikais, kuriems sensibilizacija nebuvo nustatyta (2,1 % ir 1,6 %) ( $p = 0,005$  ir  $p = 0,046$ ). Taip pat nustatyta, kad vaikams, kurių mamos buvo alergiškos namų dulkių erkėms ar gyvūnams buvo atitinkamai 2,1 ir 1,2 kartų didesnė rizika tapti alergiškais ((GS 2,125 (95 %PI: 0,598; 7,550) ir GS 1,229 (95 %PI: 0,287; 5,266)). Vertinant riziką vaikui tapti alergišku maistui, šansų santykis lyginant simptominių ir kontrolinių vaikų alergiškas mamas, yra GS 0,988 (95 % PI: 0,501; 1,948), alergiškus tėvus - GS 0,617 (95 % PI: 0,218; 1,74) ir artimiausius giminaičius - GS 1,451 (95 % PI: 0,613; 3,434).

## *Motinos ir naujagimio vartoti vaistai ir jų įtaka sensibilizacijai maistui*

Atlikta surinktų duomenų analizė apie motinų vartotus medikamentus nėštumo, gimdymo, iš karto po gimdymo ir žindymo metu, galėjusius turėti įtakos sensibilizacijos maistui išsivystymui jų vaikui.

Motinų antibiotikų vartojimo nėštumo, gimdymo ir žindymo metu taip pat naujagimiui skirtų antibiotikų pirmąją gyvenimo savaitę skirtumai pateikti 15 paveiksle.



**15 paveikslas** Antibiotikų įtaka sensibilizacijai maistui

Nėštumo metu 17 (19,7 %) simptominių vaikų motinos gėrė antibiotikus, nesensibilizuotų kohortos vaikų - 203 (13,8 %) motinos, kontrolinių vaikų - 26 (14,8 %), tad reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Gimdymo metu vartoti antibiotikai taip pat neturėjo įtakos sensibilizacijai maistui – palyginti vienodai visos kohortos, kontrolinių vaikų ir simptominių vaikų motinos gimdymo metu gavo antibiotikus (atitinkamai 134 (12,1 %), 19 (10,8 %) ir 12 (13,6 %)). Tačiau nustatyta, kad iš karto po gimdymo vartojusių antibiotikus motinų skaičius reikšmingai skyrėsi tarp simptominių 18 (20,5 %) ir kohortos 134 (12,1 %) ( $p = 0.022$ ). Antibiotikai,



skirti naujagimiui pirmąją gyvenimo savaitę, taip pat galėjo turėti įtakos sensibilizacijai – kohortos (7 (0,5 %)) ir simptominių vaikų (2 (2,3 %)) duomenys reikšmingai skyrėsi ( $p = 0,032$ ). Žindymo metu motinoms skirti antibiotikai įtakos sensibilizacijai maistui neturėjo.

**19 lentelė** Nėštumo metu vartotų preparatų sąsaja su sensibilizacija maistui

Nėštumo metu vartoti preparatai	Kohorta N = 1470 (%)	Kontroli- niai N = 176 (%)	Simpto- miniai N = 88 (%)	$p^1$	$p^2$
- Aspirinas arba paracetamolis	259 (17,6)	33 (18,6)	17 (19,3)	0,685	0,912
- Kiti priešūždegiminiai preparatai	84 (5,7)	12 (6,8)	3 (3,4)	0,360	0,260
- Nuo reflukso ligos	98 (5,7)	14 (8,0)	7 (8,0)	0,640	1,000
- Nuo cukrinio diabeto	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
- Nuo astmos	13 (0,9)	1 (0,6)	2 (2,3)	0,195	0,219
- Nuo padidėjusios kraujospūdžio	73 (5,0)	5 (2,8)	7 (8,0)	0,217	0,061
- Folio r. preparatai	755 (51,4)	100 (56,8)	52 (59,1)	0,159	0,725
- Multivitaminai	1168 (79,5)	145 (82,4)	72 (81,8)	0,593	0,910
- Vitaminas D	61 (4,1)	9 (5,1)	4 (4,5)	0,857	0,841
- Žuvų taukų preparatai	87 (5,9)	13 (7,4)	6 (6,8)	0,729	0,866

$P^1$  –  $p$  vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

$P^2$  –  $p$  vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

Atlikta duomenų analizė pagal tai, kokius vaistus ar preparatus nėštumo metu motina vartojo parodė, kad aspirino ar paracetamolio (19,3 % ir 17,6 %), kitų priešūždegiminių preparatų (3,4 % ir 5,7 %), folio rūgšties preparatų (51,4 % ir 59,1 %), vitamino D (4,1 % ir 4,5 %) ir kitų vaistų vartojimas tarp sveikų ir simptominių vaikų reikšmingai nesiskyrė. Lyginant simptominių ir kontrolinių vaikų grupes pagal įvairių medikamentų ir vitaminų vartojimą nėštumo metu reikšmingo skirtumo taip pat nerasta. Nustatyta, kad vitamino D

vartojimas nėštumo metu šiek tiek , bet nereikšmingai, sumažina alergijos maistui riziką GS 0,884 (PI: 0,264; 2,953) lyginant simptominių ir kontrolinių vaikų grupes. Žuvų taukų vartojimas nėštumo metu reikšmingos įtakos sensibilizacijai taip pat neturėjo (GS 0,903 (PI: 0,329; 2,479))

### *Aplinkos veiksnių įtaka sensibilizacijai maistui*

Norint išsiaiškinti ar aplinka įtakoja sensibilizacijos maistui išsivystymą mažiems vaikams, įvertinti duomenys apie kohortos šeimų gyvenamąjį būstą, namuose ar ūkiuose laikomus gyvūnus ir rūkymą ir atlikta jų analizė (20 lentelė).

**20 lentelė** *Aplinkos veiksnių įtaka sensibilizacijai maistui*

Veiksny	Vaikai			p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Kohortos n = 1470 (%)	Kontroli- niai n = 176 (%)	Simptomi- niai n = 88 (%)		
<b>Gyvenamasis būstas</b>					
- Mieste	1259 (85,6)	162 (92,0)	76 (86,4)	0,852	0,145
- <5000 gyventojų turinčioje vietovėje	200 (13,6)	12 (6,8)	11 (12,5)	0,629	0,124
- Kaime, ne ūkyje	135 (9,2)	8 (4,5)	6 (6,8)	0,453	0,438
- Kaime, ūkyje	65 (4,4)	4 (2,3)	5 (5,7)	0,580	0,151
- <i>Nenurodyta</i>	<i>11 (0,7)</i>	<i>2 (1,2)</i>	<i>1 (1,1)</i>	-	-
- Gyvena šalia greitkelio	311 (21,2)	35 (19,9)	18 (20,5)	0,876	0,914
<b>Šeimos, laikančios naminius gyvūnus ir žemės ūkio gyvulius</b>					
- Kates	648 (44,1)	74 (42,0)	28 (31,8)	0,024*	0,110
- Šunis	330 (22,4)	40 (22,7)	13 (14,8)	0,092	0,130
- Šunis	321 (21,8)	26 (14,8)	15 (17,0)	0,289	0,631

Veiksnyss	Vaikai			p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Kohortos n = 1470 (%)	Kontroli- niai n = 176 (%)	Simptomi- niai n = 88 (%)		
- Kitus gyvūnus (paukščius, žuvytes, roplius, graužikus, vabzdžius)	208 (14,1)	19 (10,8)	6 (6,8)	0,053	0,299
- Žemės ūkio gyvulius ir paukščius	69 (4,7)	3 (1,7)	2 (2,3)	0,290	0,750
- <i>Nenurodyta</i>	14 (0,1)	-	2 (2,3)	0,233	-

*P<sup>1</sup>* – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

*P<sup>2</sup>* – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

Nustatyta, kad gyvenamoji vieta (miestas, kaimas) reikšmingos įtakos sensibilizacijai neturėjo: 85,6% (1259) nesensibilizuotų, 92% kontrolinių ir 86,4% simptominių vaikų šeimų gyveno mieste. Kaime gyveno atitinkamai 13,6%, 12% ir 12,5% šeimų. Vertinant galimybių santykį, nustatyta, kad galimybė tapti simptominiu 2 kartus didesnė yra gyvenantiems kaime (GS 2,007 (95 % PI: 0,847; 4,757)).

Duomenų analizė apie laikomus gyvūnus parodė, kad gyvūnų laikymas namuose turi apsauginę funkciją. 44,1 % kohortos vaikai, kurie nebuvo sensibilizuoti ir tik 31,8 % simptominių vaikų laikė naminius gyvūnus (p = 0,024) - GS 0,700 (PI: 0,408; 1,201).

Nustatyta, kad kačių laikymas namuose sumažina galimybę vaikui tapti alergišku maistui - GS 0,605 (95 % PI: 0,304; 1,204), tuo tarpu šuns laikymas šią galimybę 1,2 karto padidino - GS 1,220 (PI: 0,608; 2,447).

*21 lentelė Rūkymo įtaka sensibilizacijai maistui*

Veiksnyss	Kohortos n = 1470 (%)	Kontroli- nių n = 176 (%)	Simptomi- nių n = 88 (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Vaikų				
Motina rūko	118 (8,0)	8 (5,1)	8 (9,1)	0,722	0,146
Motina rūkė, bet metė iki nėštumo	480 (32,7)	63 (35,8)	26 (29,6)	0,545	0,312
Nėštumo metu:					
- metė rūkyti, kai sužinojo, kad laukiasi	318 (21,6)	39 (22,2)	18 (20,5)	0,794	0,751
- sumažino cigarečių skaičių	100 (6,8)	12 (6,8)	7 (8,0)	0,678	0,736
- rūkė tiek pat, kaip ir iki nėštumo	7 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
- metė rūkyti, kai pradėjo planuoti nėštumą	148 (10,1)	18 (10,2)	6 (6,8)	0,321	0,365
- <i>nenurodyta</i>					
Rūkantys namiškiai	631 (42,9)	69 (39,2)	37 (42,0)	0,871	0,657
Pasyvus rūkymas nėštumo metu	124 (8,4)	9 (5,1)	9 (10,2)	0,559	0,121
Niekada nerūkė	870 (59,2)	104 (59,1)	54 (61,4)	0,686	0,723

*P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais*

*P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais*

Motinų rūkymas nėštumo metu ir pasyvus rūkymas reikšmingos įtakos sensibilizacijai maistui neturėjo, bet vertinant galimybių santykį nustatyta, kad rūkančių motinų vaikai turi 2 kartus didesnę riziką tapti alergiškais maistui (GS 2,156 (95 % PI: 0,780; 5,958)). Motinų pasyvus rūkymas taip pat padidino riziką jų vaikams tapti alergiškais maistui - GS 2,171 (95 % PI: 0,829; 5,688)(21 lentelė).

*Motinių ir kūdikių mitybos įtaka sensibilizacijai maistui*

Duomenų ar naujagimiui buvo duodamas papildomas maitinimas pirmąją gyvenimo savaitę ir ar tai turėjo įtakos vėlesnei sensibilizacijai maisto produktams analizės rezultatai pateikiami 22 ir 23 lentelėse.

**22 lentelė** Simptominių ir sveikų kohortos vaikų duomenys apie primaitinimą pirmąją gyvenimo savaitę

Pirmąją gyvenimo savaitę duotas papildomas maitinimas	Kohortos vaikai n = 1470			Simptominiai vaikai n = 88			p
	Duota, n (%)	Neduo- ta, n (%)	Motina nežino, n (%)	Duota, n (%)	Neduo- ta, n (%)	Motina nežino, n (%)	
<b>VISO:</b>	449 (30,5)	880 (60,0)	141 (9,6)	37 (42,0)	37 (42,0)	14 (16,0)	0,024*
<b>Cukringas vanduo</b>	224 (15,2)	32 (2,2)	1214 (82,6)	19 (21,6)	5 (5,7)	64 (72,7)	0,111
<b>KP mišinys</b>	233 (15,6)	19 (1,3)	1218 (82,9)	17 (19,3)	1 (1,1)	70 (80,0)	0,389
<b>Hipoalerginis KP mišinys</b>	2 (0,1)	46 (3,2)	1422 (96,7)	1 (1,1)	4 (4,5)	84 (95,5)	0,038*
<b>Sojos mišinys</b>	0 (0,0)	43 (3,1)	1427 (96,9)	0 (0,0)	5 (5,7)	83 (94,3)	-

**23 lentelė** Simptominių ir kontrolinių vaikų duomenys apie primaitinimą pirmąją gyvenimo savaitę

Pirmąją gyvenimo savaitę duotas papildomas maitinimas	Kontroliniai vaikai n = 176			Simptominiai vaikai n = 88			p
	Duota, n (%)	Neduota, n (%)	Motina nežino, n (%)	Duota, n (%)	Neduota, n (%)	Motina nežino, n (%)	
<b>VISO:</b>	54 (30,7)	93 (52,8)	29 (16,5)	37 (42,0)	37 (42,0)	14 (16,0)	0,100
<b>Cukringas vanduo</b>	29 (16,5)	4 (2,3)	143 (81,2)	19 (21,6)	5 (5,7)	64 (72,7)	0,311
<b>KP mišinys</b>	23 (13,1)	3 (1,7)	150 (85,2)	17 (19,3)	1 (1,1)	70 (80,0)	0,183
<b>Hipoalerginis KP mišinys</b>	1 (0,6)	7 (4,0)	168 (95,4)	1 (1,1)	4 (4,5)	84 (95,5)	0,616
<b>Sojos mišinys</b>	0 (0,0)	9 (5,1)	167 (94,9)	0 (0,0)	5 (5,7)	83 (94,3)	-

Nustatyta, kad vaikams, kuriems pirmąją gyvenimo savaitę buvo duodamas papildomas nei krūties pienas maitinimas, yra didesnė rizika sensibilizacijai maistui išsivystyti: 30.5% sveikų kohortos vaikų ir 42% simptominių vaikų buvo primaitinti arba cukringu vandeniu arba KP mišiniu (įprastu ar hipoalerginiu) ( $p = 0.024$ ). Vertinant simptominių ir kontrolinių vaikų grupes reikšmingi skirtumai negauti, tačiau nustatyta, kad tiems, kurie buvo primaitinami, buvo 1,2 kartus didesnė rizika tapti alergiškais (GS 1,242 (95 % PI: 0,630; 2,447)).

Norint išsiaiškinti motinų mitybos įtaką alergijai maistui išsivystyti, atlikta klausimų, kur motinos nurodė savo maitinimosi įpročius nėštumo ir žindymo metu, analizė. Rezultatai pateikiami 24 – 29 lentelėse.

**24 lentelė** Karvės pieno produktų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui

Karvės pienas	Kohorta,	Kontroliniai,	Simptominiai,	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n (%)	n (%)	n (%)		
	<b>n = 1470</b>	<b>n = 176</b>	<b>n = 53</b>		
Motina nėštumo metu:					
- nevalgė	10 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
- valgė dideliais kiekiais	566 (38,5)	92 (52,3)	20 (37,7)	0,910	0,065
- vartojimas nepakito	708 (48,2)	66 (37,5)	28 (52,8)	0,504	0,048*
- valgė mažiau /vengė	64 (4,4)	4 (2,3)	2 (3,8)	0,839	0,550
- nėra duomenų, kaip vartojo	122 (8,2)	13 (7,4)	3 (5,7)	-	-
Motina žindymo metu:					
- nevalgė	79 (5,4)	16 (9,1)	4 (7,5)	0,494	0,727
- valgė dideliais kiekiais	32 (2,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
- vartojimas nepakito	292 (19,9)	21 (11,9)	8 (15,1)	0,391	0,545
- valgė mažiau /vengė	645 (43,8)	107 (60,8)	29 (54,8)	0,119	0,430
- nėra duomenų, kaip vartojo	422 (28,7)	31 (17,6)	12 (22,6)	-	-

P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

Išanalizavus sensibilizuotų ir nesensibilizuotų kohortos bei kontrolinių vaikų motinų mitybą nėštumo metu nustatyta, kad tiek motinos vengimas gerti pieną ir valgyti pieno produktus nėštumo metu, tiek ir šių produktų vartojimas, motinos nuomone, dideliais kiekiais, reikšmingos įtakos sensibilizacijai pienui neturėjo ( $p > 0,05$ ). Išanalizavus motinų mitybą kūdikių žindymo metu nustatyta, kad tiek motinos vengimas pieno produktų žindymo metu, tiek ir šių produktų įprastinis vartojimas, reikšmingos įtakos sensibilizacijos išsivystymui taip pat neturėjo ( $p > 0,05$ ). Nei viena motina, kurios vaikui buvo nustatyta

sensibilizacija karvės pienui, žindymo metu nevalgė itin daug karvės pieno produktų.

**25 lentelė** Kiaušinių vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui

Kiaušinis	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 51		
Motina nėštumo metu:					
- nevalgė	44 (3,0)	6 (3,4)	4 (7,8)	0,052	0,176
- valgė dideliais kiekiais	93 (6,3)	12 (6,8)	1 (2,0)	0,203	0,190
- vartojimas nepakito	1071 (73,0)	133 (75,6)	40 (78,4)	0,378	0,673
- valgė mažiau /vengė	123 (8,4)	13 (7,4)	5 (9,8)	0,716	0,574
- nėra duomenų, kaip vartojo	139 (9,3)	12 (6,8)	1 (2,0)	-	-
Motina žindymo metu:					
- nevalgė	104 (7,1)	14 (8,0)	1 (2,0)	0,157	0,131
- valgė dideliais kiekiais	8 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
- vartojimas nepakito	222 (15,1)	17 (9,7)	5 (9,8)	0,297	0,976
- valgė mažiau /vengė	701 (47,7)	113 (64,2)	28 (54,9)	0,311	0,229
- nėra duomenų, kaip vartojo	437 (29,6)	32 (18,2)	17 (33,3)	-	-

*P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais*

*P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais*

Įvertinus duomenis, pateikiamus 25 lentelėje, nustatyta, kad motinų produktų iš kiaušinių vartojimas nėštumo ir žindymo metu (tiek dideliais kiekiais, tiek vengiant arba visiškai nevalgant) reikšmingos įtakos sensibilizacijos kiaušiniui jų vaikams išsivystymui neturėjo.



**26 lentelė** *Kviečių vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui*

Kviečiai	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 12		
Motina nėštumo metu:					
- nevalgė	61 (4,2)	6 (3,4)	1 (8,3)	0,471	0,385
- valgė dideliais kiekiais	311 (21,2)	41 (23,3)	3 (25,0)	0,746	0,893
- vartojimas nepakito	944 (64,3)	116 (65,9)	8 (66,7)	0,860	0,957
- valgė mažiau /vengė	40 (2,7)	3 (1,7)	0 (0,0)	-	-
- nėra duomenų, kaip vartojo	114 (7,6)	10 (5,7)	0 (0,0)	-	-
Motina žindymo metu:					
- nevalgė	3 (0,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
- valgė dideliais kiekiais	2 (0,1)	51 (29,0)	0 (0,0)	-	-
- vartojimas nepakito	1025 (69,8)	90 (51,1)	8 (66,7)	0,818	0,299
- valgė mažiau /vengė	8 (0,5)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-
- nėra duomenų, kaip vartojo	432 (29,4)	32 (18,2)	4 (33,3)	-	-

P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

**27 lentelė** *Sojos produktų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui*

Soja	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 5		
Motina nėštumo metu:					
- nevalgė	963 (65,5)	131 (74,4)	2 (40,0)	0,231	0,087
- valgė dideliais kiekiais	18 (1,2)	2 (1,2)	1 (20,0)	0,000*	0,001*

Soja	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 5		
- vartojimas nepakito	372 (25,3)	35 (19,9)	1 (20,0)	0,785	0,995
- valgė mažiau /vengė	103 (7,0)	8 (4,5)	1 (20,0)	0,257	0,119
- nėra duomenų, kaip vartojo	14 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Motina žindymo metu:					
- nevalgė	740 (50,3)	101 (57,4)	3 (60,0)	0,666	0,907
- valgė dideliais kiekiais	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
- vartojimas nepakito	158 (10,8)	12 (6,8)	2 (40,0)	0,036*	0,007*
- valgė mažiau /vengė	159 (10,8)	34 (19,3)	0 (0,0)	-	-
- nėra duomenų, kaip vartojo	413 (28,1)	29 (16,5)	0 (0,0)	-	-

P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

28 lentelė Žemės riešutų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui

Žemės riešutai	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 8		
Motina nėštumo metu:					
- nevalgė	398 (27,1)	54 (30,7)	4 (50,0)	0,146	0,252
- valgė dideliais kiekiais	104 (7,1)	10 (5,7)	2 (25,0)	0,050*	0,032*
- vartojimas nepakito	725 (49,4)	85 (48,3)	2 (25,0)	0,170	0,198
- valgė mažiau /vengė	154 (10,4)	19 (10,8)	0 (0,0)	-	-

Žemės riešutai	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 8		
- nėra duomenų, kaip vartojo	89 (6,0)	8 (4,5)	0 (0,0)	-	-
Motina žindymo metu:					
- nevalgė	486 (33,1)	58 (33,0)	0 (0,0)	-	-
- valgė dideliais kiekiais	10 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
- vartojimas nepakito	138 (9,4)	15 (8,5)	1 (12,5)	0,764	0,697
- valgė mažiau /vengė	405 (27,6)	71 (40,3)	4 (50,0)	0,157	0,587
- nėra duomenų, kaip vartojo	431 (29,2)	31 (17,6)	3 (37,5)	-	-

P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais

P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais

29 lentelė Žuvies produktų vartojimo įtaka sensibilizacijai maistui

Žuvis	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 5		
Motina nėštumo metu:					
- nevalgė	73 (5,0)	9 (5,1)	0 (0,0)	-	-
- valgė dideliais kiekiais	208 (14,1)	26 (14,8)	0 (0,0)	-	-
- vartojimas nepakito	999 (68,0)	117 (66,5)	5 (100,0)	0,125	0,117
- valgė mažiau /vengė	81 (5,5)	12 (6,8)	0 (0,0)	-	-
- nėra duomenų, kaip vartojo	109 (7,4)	12 (6,8)	0 (0,0)	-	-
Motina žindymo metu:					
- nevalgė	6 (0,4)	2 (1,2)	0 (0,0)	-	-

Žuvis	Kohorta, n (%)	Kontroliniai, n (%)	Simptominiai, n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n = 1470	n = 176	n = 5		
- valgė dideliais kiekiais	342 (23,3)	62 (35,2)	1 (20,0)	0,863	0,482
- vartojimas nepakito	587 (40,0)	64 (36,4)	2 (40,0)	0,998	0,868
- valgė mažiau /vengė	100 (6,8)	15 (8,5)	1 (20,0)	0,244	0,374
- nėra duomenų, kaip vartojo	435 (29,5)	33 (18,8)	1 (20,0)	-	-

*P<sup>1</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su sveikais kohortos vaikais*

*P<sup>2</sup> – p vertė lyginant simptominius vaikus su kontroliniais vaikais*

Vertinant sensibilizuotų ir nesensibilizuotų kohortos bei kontrolinių vaikų motinų mitybą nėštumo ir žindymo metu nustatyta, kad kviečių ir žuvies produktų vartojimas įvairiais kiekiais įtakos vaikų sensibilizacijai atitinkamiems maisto alergenams neturėjo - duomenys apie šių produktų valgymą nėštumo ir žindymo metu reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ).

Vertinant sojos produktų valgymą nustatyta, kad tų motinų, kurios nėštumo metu valgė daug sojos produktų, vaikams reikšmingai dažniau nustatyta sensibilizacija sojai ( $p = 0,001$ ), lyginant tiek su sveikais kohortos, tiek ir su kontroliniais vaikais. Duomenų analizė apie žemės riešutų vartojimą taip pat parodė, kad motinų žemės riešutų valgymas dideliais kiekiais nėštumo metu turi reikšmingos įtakos sensibilizacijos riešutams jų vaikams atsiradimui lyginant su sveikais kohortos ( $p = 0,05$ ) ir su kontroliniais ( $p = 0,032$ ) vaikais.

#### 4.4 ĮVAIRIŲ MAISTO ALERGIJOS DIAGNOSTIKOS METODŲ KOHORTOJE ĮVERTINIMAS. ALERGIJOS MASITUI DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS

Projekto metu sensibilizacija maistui buvo nustatoma atliekant ODM bei ištyrus sIgE prieš šešis pagrindinius maisto produktus. Alergija maistui buvo įtariama įvertinus klinikinius simptomus ir atliktų tyrimų rezultatus.

Iš viso buvo atlikti 374 kartus odos dūrio mėginiai simptominiams, kontroliniams ir kitiems kohortos vaikams, kurie atvyko į tyrimo centrą ištyrimui dėl galimos alergijos maistui. Taip pat projekto metu Lietuvoje buvo paimti ir ištirti 234 simptominių ir kontrolinių vaikų kraujo serumai specifiniams IgE nustatyti. Atliktų tyrimų rezultatai tiriant sensibilizaciją maisto alergenams yra pateikti 30 lentelėje.

**30 lentelė** Simptominiams vaikams atliktų tyrimų rezultatai

Alergenas	Simptominiai vaikai, n = 88					Patvirtinta sensibilizacija, n
	Tik teigiami ODM, n (%)	Tik teigiami sIgE		Teigiami ir ODM ir sIgE, n (%)	Tik simptomai	
		n (%)	Tėvai atsisakė, n (%)			
Karvės pienas	16 (30,1)	25 (67,5)	16 (30,8)	6 (11,3)	6 (11,3)	53
Kiaušinis	22 (43,1)	6 (17,1)	16 (31,2)	15 (29,4)	8 (15,6)	51
Kviečiai	4 (33,3)	4 (50)	4 (33,3)	-	4 (33,3)	12
Žemės riešutai	-	6 (75)	-	2 (25)	-	8
Soja	4 (80)	1 (20)	2 (40)	-	-	5
Žuvis	1 (20)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	1 (20)	5
Morka	4 (100)	-	-	-	-	4
Kiti maisto produktai <sup>1</sup>	6(100)	-	-	-	-	6
VISO	57 (39,6)	43 (29,9)	39 (27)	25 (17,4)	19 (13,2)	144

<sup>1</sup> - bulvė, pomidoras, mielės, jautiena, lazdyno riešutai, apelsinas

Sensibilizacija karvės pienui buvo nustatyta 53 vaikams, iš jų teigiami ODM pienui buvo nustatyti 16 (30 %) tiriamųjų. Šešiolikos vaikų tėvai atsisakė, kad jų vaikams būtų imamas kraujas iš venos, tokiu būdu sIgE

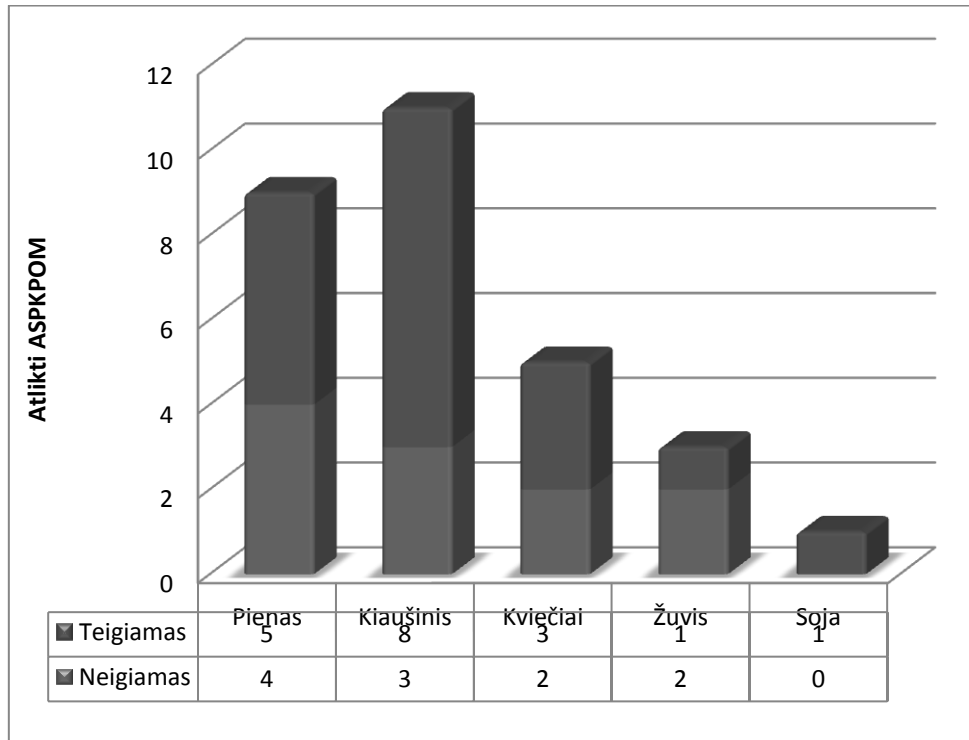
padidėjimas nustatytas 25 iš 37 (68 %) vaikų. Tik 6 vaikams sensibilizacija KP buvo nustatyta ir teigiamais ODM, ir radus sIgE kraujo serume. Šešioms (11,3 %) tiriamiesiems sensibilizacija KP nustatyta tik pagal pasikartojančius, greitai atsirandančius simptomus valgant piena.

Sensibilizacija kiaušiniui buvo nustatyta 51 vaikui, iš jų teigiami ODM kiaušiniui buvo nustatyti 22 (43 %) tiriamajam. 16 vaikų tėvai atsisakė, kad jų vaikams būtų imamas kraujas iš venos, tad sIgE padidėjimas nustatytas 6 (17,1 %) vaikams. 15 vaikų sensibilizacija nustatyta remiantis ir teigiamais ODM, ir padidėjusiu sIgE prieš kiaušinio baltymus kiekiu kraujo serume. Aštuoniems vaikams sensibilizacija kiaušiniui nustatyta tik pagal pasireiškiančius klinikinius simptomus, net jei ODM ir sIgE tyrimas buvo neigiami.

Sensibilizacija kviečiams tik teigiamais ODM buvo patvirtinta 4 vaikams, padidėjusiu sIgE kiekiu kraujo serume – taip pat 4 vaikams (4 vaikams kraujo serumas ištyrimui nebuvo paimtas). Įvertinus pasikartojančius ir greitai atsirandančius simptomus valgant kviečių produktus sensibilizacija buvo nustatyta taip pat 4 vaikams. Vaikų, kuriems sensibilizacija kviečiams būtų patirtinta ir ODM, ir sIgE, nebuvo. Sensibilizacija sojai iš penkių vaikų vienam buvo patvirtinta tik teigiamu sIgE tyrimu (du atsisakė, dviem - neigiami), keturiems – tik teigiamu ODM (vienam – neigiamas). Sensibilizacija žemės riešutams tik pagal sIgE buvo patvirtinta 6 vaikams, ir ODM, ir IgE tyrimu – 2, o tik pagal ODM rezultatus sensibilizacija nebuvo nustatyta. Vienam vaikui buvo teigiami tik ODM, vienam – žuviai specifiniai IgE, dviem vaikams sensibilizacija nustatyta tiek teigiamais ODM, tiek ir sIgE tyrimu, vienam vaikui simptomai pasireiškėdavo valgant žuvį, bet ODM ir sIgE tyrimas buvo neigiami. Kitiems maisto alergenams sensibilizacija nustatyta įvertinus klinikinius simptomus ir teigiamus ODM.

### *Patvirtinta provokaciniais mėginiais alergija maistui*

Alergijai maistui patvirtinti buvo atliekami ASPKPOM. Išsami informacija apie atliktus mėginius pateikiama 16 paveiksle.



**16 paveikslas** Projekto metu atlikti abipusiai užslaptinti, placebo kontroliuojami provokaciniai oraliniai mėginiai

Iš viso projekto metu Lietuvoje buvo atliktos 29 provokacijos su 5 maisto produktais, iš jų teigiamos buvo 18 (62 %). Pienui buvo atlikti 9, kiaušiniui – 11, kviečiams - 5, sojai - 1, žuviai – 3 mėginiai. Vienam vaikui, išijautrinusiam pienui ir vienam, išijautrinusiam kiaušiniui provokaciniai mėginiai buvo atlikti 2 kartus su daugiau nei vienerių metų pertrauka, kad įvertinti alergijos minėtiems produktams pokyčius.

Taigi, įvertinus atliktas provokacijas, alergija maistui buvo patvirtinta 18% (16/88) simptominių vaikų, kas sudarė 1,02 % visos naujagimių kohortos.

Bendras galimos ir patvirtintos alergijos maistui paplitimas Lietuvos naujagimių kohortoje pateikiamas 31 lentelėje.

**31 lentelė** Galima ir patvirtinta alergija maistui Lietuvos naujagimių kohortoje

Maisto alergenai	Galima alergija maisto alergenams		Alergija maistui, patvirtinta ASPKPOM	
	N=1558	%	N=1558	%
Pienas	53	3,40	5	0,32
Kiaušinis	51	3,27	8	0,55
Kviečiai	12	0,77	3	0,19
Žemės riešutai	8	0,55	-	-
Soja	5	0,32	1	0,06
Žuvis	5	0,32	1	0,06
Morka	4	0,25	-	-
Bulvė	1	0,06	-	-
Pomidoras	1	0,06	-	-
Mielės	1	0,06	-	-
Jautiena	1	0,06	-	-
Lazdyno riešutai	1	0,06	-	-
Apelsinas	1	0,06	-	-

Įvertinus atliktus tyrimus (ODM ir sIgE) ir ASPKPOM rezultatus logistinės regresijos metodu buvo bandoma nustatyti ribinę vertę, kuriai esant bus 95 % ar 99 % tikimybė, kad pavalius atitinkamą maisto produktą pasireikš alerginės reakcijos (32 lentelė).

**32 lentelė** Atliktų tyrimų vertės ir alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybės sąsajos

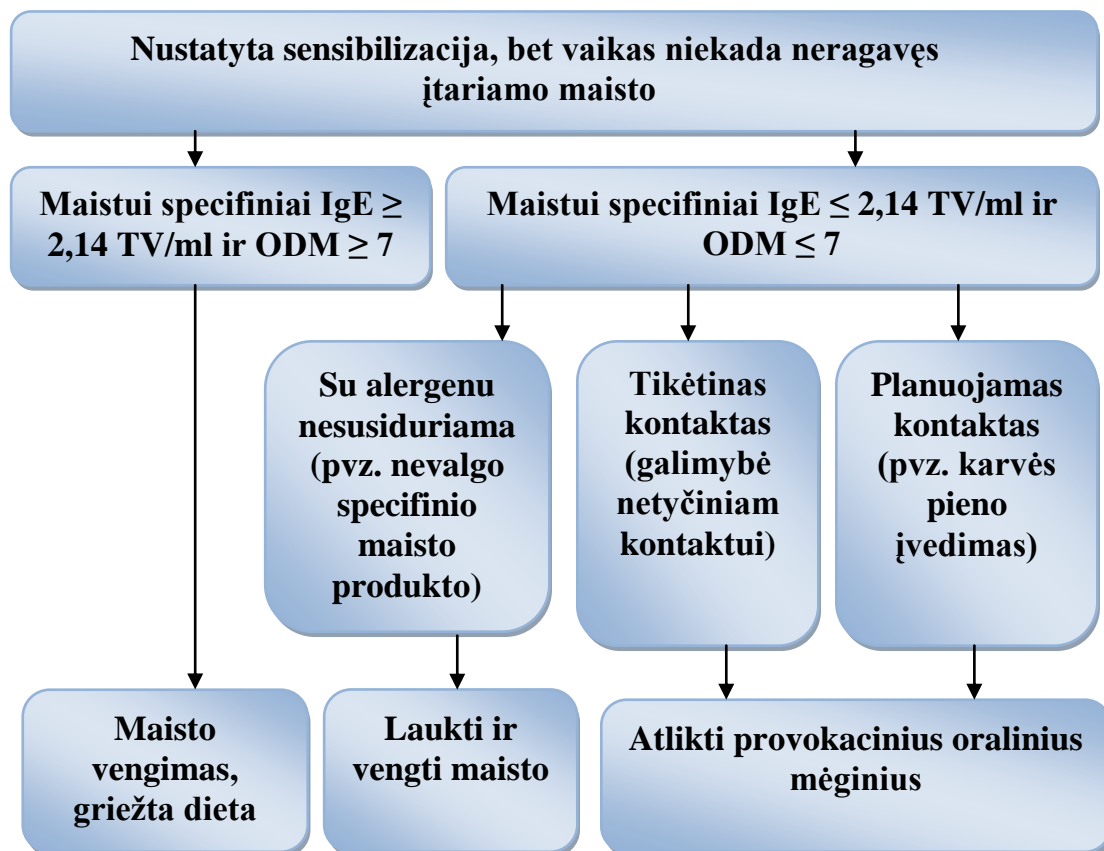
Specifinis IgE, TV/ml	ODM, mm	Alerginės reakcijos tikimybė (%)
22.30	0.00	100
22.30	10.00	100
12.00	3.00	100
8.19	2.00	99,6
0.15	9.50	98,6
2.14	7.00	98,5
1.93	6.00	97
1.41	6.00	95,8
1.49	5.50	94,8
0.39	5.00	86,6



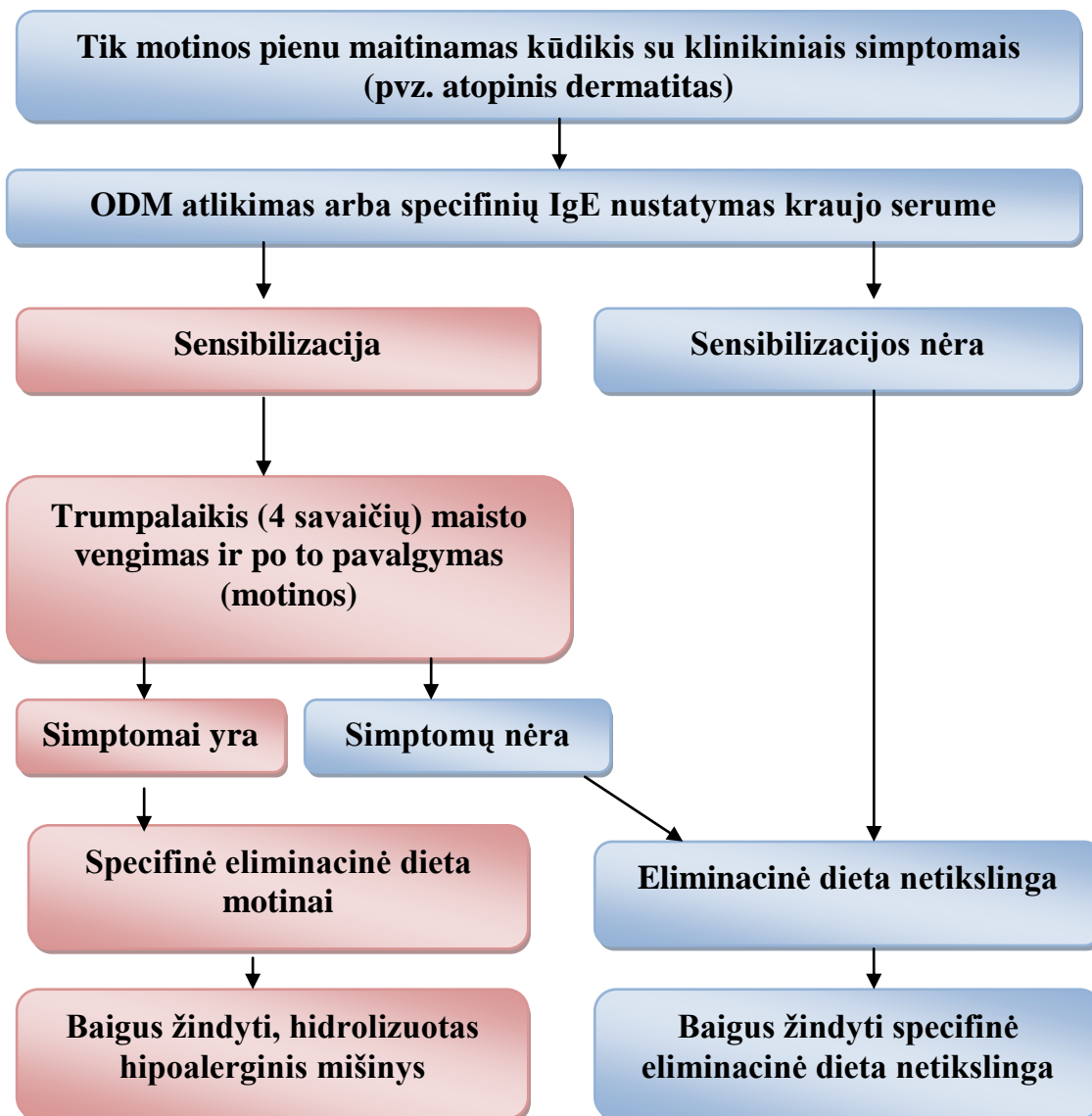
Specifinis IgE, TV/ml	ODM, mm	Alerginės reakcijos tikimybė (%)
0.73	4.50	86
0.00	4.50	78,9
3.33	0.00	73,8
0.00	3.00	61,6
0.00	2.50	54,7
1.54	0.00	45,5
1.11	0.00	38,4
1.08	0.00	38
0.51	0.00	29,3
0.04	0.00	23,2

Įvertinus gautus 32 lentelėje pateikiamus rezultatus, nustatyta, kad sIgE vertėms esant  $\geq 1,49$  TV/ml ir ODM  $\geq 5,5$ mm, alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybė bus 95 %, o sIgE vertėms esant  $\geq 2,14$  TV/ml ir ODM  $\geq 7$  mm alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybė bus 99 %.

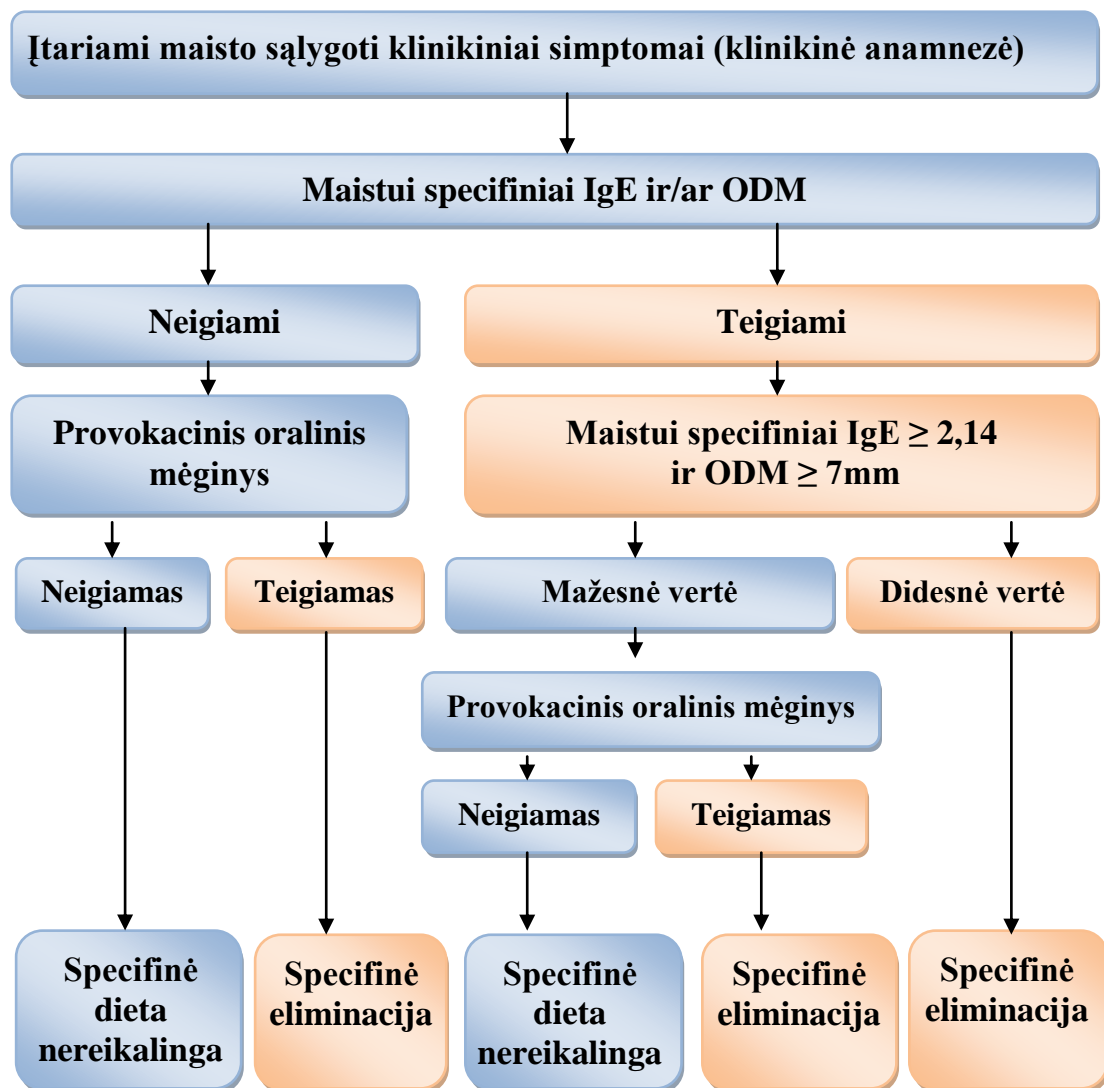
Įvertinus atliktą literatūros analizę<sup>100</sup> ir gautus projekto metu tyrimų rezultatus, sudarytos alergijos maistui ištyrimo rekomendacijos: „*Sensibilizuotų maistui vaikų, kurie žinomai niekada nevartojo atitinkamo maisto, ištyrimo rekomendacijos*“ (17 paveikslas), „*Tik krūtimi maitinamų kūdikių, sergančių atopiniu dermatitu, ištyrimo rekomendacijos*“ (18 paveikslas) ir „*Vaikų, kuriems pasireiškia galimai su suvalgytu maistu susiję simptomai, ištyrimo rekomendacijos*“ (19 paveikslas).



*17 paveikslas Sensibilizuotų maistui vaikų, kurie žinomai niekada nevartojo atitinkamo maisto, ištyrimo ir mitybos rekomendacijos*



*18 paveikslas Tik žindomų kūdikių, sergančių atopiniu dermatitu, ištyrimo ir mitybos rekomendacijos*



*19 paveikslas* Vaikų, kuriems pasireiškia galimai su suvalgytu maistu susiję simptomai, ištyrimo ir mitybos rekomendacijos

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

---

EuroPrevall projekto metu surinkta labai daug duomenų apie 1558 į Lietuvos naujagimių kohortą įtrauktus vaikus ir jų šeimų narius.

Vertinant nėštumo ir gimdymo duomenis, Lietuvos naujagimių kohorta reikšmingai neišskyrė iš kitų projekte dalyvavusių šalių kohortų. Gimdymo būdas įvairiose EuroPrevall naujagimių kohortos šalyse gana skyrėsi, pavyzdžiui, Cezario pjūvio operacijos dažnis skyrėsi nuo 44 % Graikijoje iki < 3 % Ispanijoje. 15,5 % Lietuvos kohortos naujagimių gimė operacijos metu, o instrumentinių gimdymų dažnis buvo 1,03 %. EURO-PERISTAT projekto metu nustatyta, kad 2004 metais Europoje atliktų Cezario pjūvio operacijų dažnis svyravo nuo 14 % Olandijoje ir 15 % Slovėnijoje, 17,4% Lietuvoje iki 33 % Portugalijoje ir 38 % Italijoje. Instrumentinės gimdymo pagalbos (replių, vakuumo) dažnis svyravo nuo mažiau negu 3 % visų gimdymų Airijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Slovakijoje, Slovėnijoje iki daugiau negu 12 % Portugalijoje, Ispanijoje <sup>123</sup>, taigi, EuroPrevall Lietuvos naujagimių kohortos duomenys iš kitų šalių reikšmingai neišsiskyrė.

Nėštumo trukmė įvairiose šalyse labai nesiskyrė: nuo  $38,6 \pm 2,0$  Lenkijoje iki  $40,2 \pm 1,3$  Islandijoje. Lietuvos kohortoje vidutinė nėštumo trukmė buvo  $39,22 \pm 1,16$  savaitių. Vidutinis naujagimių gimimo svoris mažiausias buvo Graikijoje ( $3203 \pm 456$ g), o didžiausias – Islandijoje ( $3756 \pm 514$ g). Naujausi Lietuvos naujagimių fizinės būklės rodikliai <sup>124</sup> nurodo, kad vidutinė naujagimių (40 nėštumo savaitių) berniukų kūno masė yra 3660 g, mergaičių – 3500 g. Darbe analizuojamos kohortos naujagimių vidutinė kūno masė buvo  $3523 \pm 437$  g.

Lietuvos EuroPrevall naujagimių kohortoje antibiotikų vartojimas tiek motinų nėštumo, gimdymo, pogimdyminiu periodu – atitinkamai, 14,1 %, 9,4 %, 12,3 %. Lyginant motinų antibiotikų vartojimą tarp įvairių šiame kohortos tyrime dalyvavusių šalių yra nustatyti gana dideli skirtumai.

Antibiotikų vartojimo paplitimas skyrėsi nuo 8 % Ispanijoje iki 31 % Graikijoje nėštumo metu, nuo 4 % Graikijoje iki 32 % Vokietijoje gimdymo metu ir nuo 2,9 % Ispanijoje iki 52 % po gimdymo <sup>125</sup>. Avon Ilgalaikio tyrimo metu nustatyta, kad Didžiojoje Britanijoje (pietvakarinėje Anglijos dalyje) antibiotikus pirmaisiais nėštumo mėnesiais vartojo apie 8 %, o paskutiniaisiais nėštumo mėnesiais – 5,8 % moterų <sup>126</sup>. Tiriant Krokuvos naujagimių kohortą nustatyta, kad net trečdalis motinų vartojo vieną ar daugiau antibiotikų kursų nėštumo metu, 11 % iš jų vartojo antibiotikus pirmojo, 17 % antrojo, o 13 % trečiojo nėštumo trimestro metu <sup>127</sup>.

Žindymas pirmosiomis 48 gyvenimo valandomis yra labai svarbus ir itin naudingas naujagimio sveikatai ir raidai. Mokslinėje literatūroje yra nurodomi dideli žindymo skirtumai tarp įvairių Europos šalių. Kai kuriose šalyse beveik visi vaikai iš karto po gimimo yra žindomi (Čekijos Respublikoje, Latvijoje, Slovėnijoje ir Švedijoje). Žindymo dažnis Italijoje, Lenkijoje, Slovakijoje taip pat yra didelis. Tačiau Airijoje yra žindomi tik 46 % kūdikių, Prancūzijoje – tik 62 %, Maltoje – 68 %, o Didžiojoje Britanijoje – 76 % <sup>123</sup>. Mūsų kohortoje pirmąją gyvenimo savaitę išskirtinai žindomi buvo apie 60 % naujagimių, o iš viso iki 12-ojo amžiaus mėnesio buvo žindomi apie 70 % kohortos kūdikių. Dauguma tarptautinių organizacijų nerekomenduoja pradėti primaitinti kūdikius kietu maistu iki 4-6 mėnesių amžiaus <sup>53</sup>. Lietuvos kohortoje dauguma kūdikių pradėti primaitinti 5–6-ąjį amžiaus mėnesiais, tad atitinka visuotinai priimtas rekomendacijas.

Alerginių ligų, tokių kaip bronchų astma, alerginis rinitas ir egzema, paplitimas tarp EuroPrevall kohortos tėvų buvo didžiausias Šiaurės Europos ir Viduržemio jūros šalyse, taip pat ir Vokietijoje (apie 30–50 % bent vienas iš tėvų), vidutinis – Ispanijoje ir Italijoje (apie 20 %), o mažiausias - Lenkijoje, Lietuvoje ir Graikijoje (apie ar mažiau nei 10 %). Skirtumai tarp artimiausių giminaičių nebuvo tokie ryškūs, bet išliko panašiomis tendencijomis <sup>125</sup>.

Apie 84 % visų bendros EuroPrevall kohortos šeimų gyveno mieste (ketvirtis iš kurių – šalia pagrindinės gatvės su dideliu eismu), 15 % kaimo vietovėse, bet ne ūkyje, ir tik 1,5 % ūkiuose (daugiausiai Lenkijoje – 6 %).

Lietuvos kohortos šeimų gyvenamoji aplinka buvo panaši – mieste gyveno 86,3 % šeimų, ūkininko ūkiuose gyveno kiek daugiau šeimų (4,5 %), nei visos kohortos vidurkis. Naminius gyvulius ūkiuose (vištas, ožkas, karves, arklius ar kiaules) laikė beveik 5 % šeimų. Gyvūnus laikė apie 35 % visų EuroPrevall kohortų šeimų: nuo 54 % Nyderlanduose iki 19 % Graikijoje. Daugiau nei 40 % Lietuvos kohortos dalyvių šeimų laikė kates ir (arba) šunis namuose, kitus naminius gyvūnėlius augino 14 % šeimų. Žemės ūkio gyvulius (vištas, ožkas, arklius ar kiaules) laikė beveik 2 % visos EuroPrevall kohortos šeimų<sup>125</sup>.

EuroPrevall bendroje kohortoje daugiau nei 10 % motinų nėštumo metu aktyviai rūkė. Daugiausiai rūkančių nėščiujų buvo Ispanijoje ir Graikijoje (apie 17 %), o kitose šalyse rūkymo dažnis nėštumo metu buvo mažesnis nei 11 %. Pasyvus rūkymas nėštumo metu labiausiai veikė Vokietijos ir Graikijos kohortos nėščiąsias (> 30 %), kiek mažiau – Lenkijos ir Olandijos (> 20 %), o kitose šalyse pasyvus rūkymas nėščiąsias veikė rečiau – mažiau nei 12 %<sup>125</sup>. Į Lietuvos naujagimių kohortą įtrauktos motinos nėštumo ir gimdymo metu rūkė rečiau - apie 7,8 %. Pasyvus rūkymas (namuose, darbe ar viešosiose vietose) nėštumo metu veikė taip pat palyginus mažiau - 8,5 % Lietuvos motinų. 2004 metų EURO-PERISTAT ataskaitos duomenimis, paskutinį nėštumo trimestrą rūkė nuo 5-7 % moterų Lietuvoje, Čekijoje, Švedijoje ir Maltoje iki 16 % Danijoje ir 21 % Prancūzijoje<sup>123</sup>.

*EuroPrevall* Lietuvos naujagimių kohortinio tyrimo metu tėvų pastebėtos alergijos maistui paplitimas nustatytas 17 %, tuo tarpu galima alergija maistui nustatyta 5,6 % iki 2,5 metų amžiaus vaikų. Literatūroje nurodoma, kad pastebėtos alergijos maistui bendras paplitimas, įvertinus daugelį atliktų tyrimų, tarp keturmečių vaikų varijuoja nuo 3 % iki 35 %<sup>15,21,128</sup>. Iki šiol nėra tikslių duomenų apie tikros, provokacijomis patvirtintos, alergijos maistui paplitimą, o ir turimi duomenys yra gana priešaringi. Nurodoma, kad alergijos maistui paplitimas bendrojoje populiacijoje yra apie

3 %<sup>15,129</sup>, o tarp vienerių metų amžiaus vaikų – 6 %<sup>130</sup>, tarp 3 metų amžiaus – 5-6 %<sup>32</sup>, o bendras alergijos maistui paplitimas tarp vaikų - 3,9 %<sup>131,132</sup>.

Tyrimų, analizavusių alergijos maistui paplitimą tarp labai mažų vaikų, atlikta nedaug. Iki 6 mėnesių amžiaus vaikams alergijos maistui paplitimas nurodomas tik DATC (Danijos Alergijos Tyrimų Centro, (angl. *The Danish Allergy Research Centre – DARC*) (0,4 %) <sup>38</sup> ir ALLADIN (angl. *The Assessment of Lifestyle and Allergic Disease During Infancy*) (7 %) <sup>42</sup> kohortose. EuroPrevall Lietuvos naujagimių kohortoje galimos AM paplitimas nustatytas 1,3 % iki 6 mėnesių amžiaus vaikų. Iki vienerių metų amžiaus AM paplitimas nurodomas nuo 1,3 % DATC kohortoje <sup>38</sup>, 2,2 % Vaito salos (angl. *Isle of Wight*) kohortoje <sup>32</sup> iki 9,8 % GINI-B (angl. *The German Infant Nutritional Intervention*) <sup>34</sup> ir 11,5 % ALLADIN <sup>42</sup> kohortų vaikų. Lietuvos kohortoje AM paplitimas tarp šio amžiaus vaikų yra 2,8 %, tuo tarpu iki 18 mėnesių amžiaus sensibilizacija nustatyta 4,2 % vaikų. Mūsų gauti duomenys reikšmingai nesiskiria nuo kitų kohortų tyrimų rezultatų, kuomet šiame amžiuje alergija maistui nustatyta 3,6 % vaikų DATC kohortoje <sup>38</sup> ir 7 % vaikų Odensos kohortoje <sup>31</sup>. Iki šiol tikslus alergijos maistui paplitimas tarp iki 2,5 metų amžiaus vaikų nebuvo nustatytas, o Lietuvos kohortoje 1,4 % vaikų šiame amžiuje dar pasireiškėdavo su maistu susijusios alerginės reakcijos. Literatūroje nurodomas AM paplitimas tik 2 arba 3 metų amžiuje. Vaito salos kohortoje alergija nustatyta 3,8 % dvimečių ir 4,5 % trimečių vaikų <sup>32</sup>, DATC kohortoje – atitinkamai 3,4 % ir 1,2 % <sup>38</sup>.

Literatūros duomenimis, vertinant alergijos atskiriems maisto produktams paplitimą, alergija KP ir kiaušiniui yra nustatoma dažniausiai. Išsivysčiusiose pasaulio šalyse 5-15 % kūdikių pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į karvės pieną, o tikroji alergija KP baltymams nustatoma tik 2-7,5 % kūdikių <sup>133</sup>. Olandijos naujagimių kohortos tyrimo metu sensibilizacija KP nustatyta 4-6 % vaikų <sup>20</sup>, Vokietijos Daugiacentrio Alergijos tyrimo metu sensibilizacijos KP paplitimas nustatytas apie 4 % 2 metų amžiaus vaikų <sup>134</sup>. EuroPrevall Lietuvos naujagimių kohortoje galima alergija karvės pienui nustatyta 3,4 % vaikų.



Alergijos kiaušiniui dažnis bendrojoje populiacijoje siekia apie 0,2-0,3 %<sup>15,135</sup>. Nurodoma, kad alergijos kiaušiniui paplitimas tarp 3 metų amžiaus vaikų yra 2 % (11,9), o 1-5 metų amžiaus grupėje – 1,8 %<sup>135</sup>. Mūsų tyrimo metu galima alergija kiaušiniui nustatyta 3 % Lietuvos kohortos vaikų.

Alergijos kviečiams paplitimas tarp 0-14 metų amžiaus vaikų nurodomas nuo 0 % iki 0,5 %, o ODM patvirtinta sensibilizacija – 0,2-1,2 % 2-15 metų vaikų. Pavyzdžiui, Danijoje vykdyto kohortinio tyrimo metu vaikų iki trejų metų amžiaus grupėje tiek kviečiams specifinių IgE, tiek teigiamų ODM nustatyta nebuvo<sup>20</sup>. Šiame darbe aptariamo tyrimo metu 12 vaikų buvo nustatyta sensibilizacija kviečiams, o tai sudarė 0,8 % visos Lietuvos kohortos vaikų.

Tyrimo metu sensibilizacija sojai buvo nustatyta 0,3 % Lietuvos kohortos vaikų. Šie gauti duomenys literatūroje pateikiamiems duomenims neprieštarauja. Kitų atliktų tyrimų metu alergija sojai provokaciniais mėginiais buvo patvirtinama iki 0,7 % vaikų<sup>20,136</sup>, teigiami ODM nustatyti 0,03 % vaikų iki 2 metų amžiaus<sup>137</sup> ir 0,04 % 2-5 metų amžiaus vaikų<sup>138</sup>.

Literatūros duomenimis, alergijos žemės riešutams paplitimas varijuoja nuo 0 % iki 2 %<sup>15,139</sup>, medžių riešutams - nuo 0 % iki 7,3 %. Kanadoje atlikto tyrimo metu vykdant telefonines apklausas nustatyta, kad pastebėtos alergijos žemės riešutams paplitimas buvo 1 %, medžių riešutams - 1,22 %, žuviai - 0,51 %. Galima alergija to paties tyrimo metu nustatyta, atitinkamai, 0,93 %, 1,14 % ir 0,48 % tiriamųjų<sup>140</sup>. Alergijos lazdyno riešutams paplitimas (patvirtintas oraliniais mėginiais) siekia nuo 0,7 % 0-14 metų amžiaus vaikų grupėje iki 4,3 % 15-17 metų amžiaus paauglių grupėje<sup>128,136</sup>. Didžiojoje Britanijoje atliktų dviejų tyrimų metu ODM patvirtinta sensibilizacija lazdyno riešutams buvo nustatyta 0,1 % 4-7 metų amžiaus vaikams<sup>141,142</sup>. Mūsų atlikto tyrimo metu galimas alergijos žemės riešutams paplitimas siekė 0,6 %, medžių riešutams – 0,06 %, o žuviai – 0,03 % vaikų.

Alergijos valgomiems augalams, tokiems kaip vaisiai, daržovės, riešutai ir kiti, paplitimo mastas iki šiol nėra tiksliai nustatytas<sup>128</sup>. Yra atlikti tik keturi tyrimai, kurių metu alergija vaisiams buvo patvirtinta provokaciniais

mėginiais. Patvirtintas alergijos vaisiams paplitimas nurodomas nuo 0,1 % iki 4,3 %. 2008 metais atliktos sisteminės apžvalgos metu buvo nustatytas mažesnis nei 1 % sensibilizacijos vaisiams dažnis (vertintas ODM). Suaugusiems numanomos alergijos bet kokiems vaisiams paplitimas nurodomas nuo 0,4 % iki 3,5 %, tuo tarpu iki 3 metų amžiaus vaikams jis siekia net iki 11,5 % (Norvegijoje). 2004 metais paskelbtame tyrime nurodoma, kad ODM patvirtintos sensibilizacijos apelsinui dažnis tarp 2-14 metų amžiaus vaikų buvo 0,2 % <sup>138</sup>. Provokaciniais mėginiais patvirtinta alergija morkai 0-14 metų amžiaus vaikų grupėje pasireiškia 0,2 %, pomidorui – 0,3 %, tačiau tai nustatyta tik vieno tyrimo, atlikto Vokietijoje 2004 metais, metu <sup>136</sup>. ODM patvirtinta sensibilizacija pomidorui 0-2 metų amžiaus vaikų grupėje siekia 0,01 % <sup>137</sup>, o nuo 2 iki 14 metų amžiaus vaikams ji nurodoma kiek dažnesnė – 0,4 % <sup>138</sup>. Prancūzijoje atlikto tyrimo metu sensibilizacija tiek bulvei, tiek morkai nustatyta po 0,07 % vaikų. Mūsų tyrimo metu sensibilizacija apelsinui buvo nustatyta tik vienam vaikui (0,06 %), pomidorui – taip pat tik vienam vaikui. Tad sensibilizacija vaisiams buvo nustatyta 0,13 %, o daržovėms (morkoms, bulvėms) - šešiams (0,39 %) iki 2,5 metų amžiaus vaikams: sensibilizacija morkai - 0,25 %, bulvei - 0,13 %.

Kūdikystėje diagnozuota alergija maistui dažniausiai yra savaimė praeinanti liga, daugeliu atveju išnykstanti vaikui sulaukus 2-3 metų. Vokietijos Daugiacentrio Alergijos tyrimo metu nustatyta, kad su IgE susijusi sensibilizacija KP sumažėjo nuo 4 % 2 metų amžiuje iki mažiau nei 1 % 10 metų amžiuje <sup>134</sup>. A.Host taip pat nurodė, kad KP alergijos prognozė yra gera, remisija per pirmuosius gyvenimo metus įvyksta 45-50 % naujagimių, iki 2 metų - 60-75 %, ir iki 3 metų - 85-90 % vaikų <sup>133</sup>. Straipsnyje pateikiamo tyrimo rezultatai parodė, kad projekto pabaigoje įsijautrinusiems KP vaikams pavartojus KP alergijos simptomai pasireiškė tik 7,5 % vaikų.

2002 metais atlikto prospektyvinio tyrimo metu nustatyta, kad iš 58 alergiškų kiaušiniui kohortos vaikų, 50 % jų sulaukus 4-4,5 metų buvo nustatyta tolerancija kiaušiniui <sup>143</sup>. Lietuvos kohortoje 22 % 2,5 metų amžiaus vaikų pasireiškėdavo alergijos simptomai valgant kiaušinių.

Literatūroje nurodoma, kad alergija sojai išnyksta 50 – 67 % vaikų, kviečiams – 25-33 %, o žemės riešutams – 20 % vaikų, praėjus 1 ar 2 metams po alergijos minėtiems produktams nustatymo <sup>144</sup>. Mūsų kohortoje projekto pabaigoje tik dviem vaikams pasireiškė reakcija į kviečius ar žemės riešutus ar žuvį, vienam – į soją.

Daugelis atliktų tyrimų įrodė tiesioginį ryšį tarp AD ir alergijos maistui. Nustatyta, kad maisto alergijos paplitimas vaikams, sergantiems AD, yra reikšmingai didesnis nei bendrojoje populiacijoje <sup>25</sup>. Yra nurodoma, kad nuo 33 % iki 81 % atopiniu dermatitu sergančių vaikų serga ir nuo IgE priklausoma alergija maistui <sup>145</sup>. Nustatyta, kad atopinio dermatito sunkumas pirmaisiais gyvenimo metais yra susijęs su alergija kiaušiniui, pienui ir žemės riešutams. 2003 metais paskelbto tyrimo rezultatai parodė, kad pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais atopinis dermatitas yra susijęs su alergijos žemės riešutams rizika, ir ši rizika yra didesnė esant sunkiam atopiniam dermatitui <sup>146</sup>. Naujausio tyrimo su 2184 kūdikiais metu nustatyta, kad alergijos kiaušiniui, pienui ar žemės riešutams rizika yra dvigubai didesnė, jeigu egzema pasireiškia pirmaisiais 6 gyvenimo metais, lyginant su tais vaikais, kuriems egzema pasireiškia antrąjį gyvenimo pusmetį <sup>44,147</sup>. Barry M. ir kt. tyrimo metu nustatyta, kad sensibilizacija pienui ir kiaušiniui buvo dažnesnė vaikams, sergantiems sunkesniu AD, o sensibilizacija, diagnozuota ankstyvoje kūdikystėje, buvo susijusi su ilgesniu AD persistavimu 18 mėnesių amžiuje <sup>29</sup>. EuroPrevall Lietuvos naujagimių kohortoje atopiniu dermatitu sirgo 86 % įsijautrinusių maistui vaikų. Nustatyta, kad vaikams, kuriems pasireiškė sensibilizacija daugiau nei vienam maisto alergenui, atopinis dermatitas buvo sunkesnės formos, nei tiems, kurie buvo įsijautrinę tik vienam alergenui. Taip pat iki 6 mėnesių amžiaus vaikų atopinis dermatitas buvo reikšmingai sunkesnės formos nei vyresniems nei 12 mėnesių amžiaus vaikams. Be to, vertinant vaikų amžiaus vidurkius nustatyta, kad jaunesni vaikai (amžiaus vidurkis  $9,65 \pm 6,12$ ) reikšmingai dažniau buvo įsijautrinę daugiau nei vienam alergenui, lyginant su vyresniais vaikais.

Motinių nėštumo ir gimdymo veiksnių analizė Lietuvos naujagimių kohortoje parodė, kad motinų gimdymų skaičius neturi įtakos alergijos maistui atsiradimui. Nors ir nustatytas reikšmingas skirtumas tarp simptominių ir kontrolinių grupių vaikų ( $p = 0,21$ ; GS 1,178 (95 % PI: 0,64 – 2,16)), tačiau dėl mažo tiriamųjų skaičiaus kategoriškai šių duomenų vertinti negalima. Labiausiai įtikinantys įrodymai apie gimdymo skaičiaus įtaką alergijos maistui išsivystymui yra gauti Suomijoje atliktame atvejo-kontrolės tyrime, kurio metu nustatytas reikšmingas alergijos maistui paplitimo mažėjimas ( $p < 0,01$ ) tarp vaikų, kurių motinos gimdė daugiau nei 4 kartus<sup>67</sup>. Lietuvos kohortoje keturis ir daugiau kartų gimdė tik 4 simptominių vaikų mamos, tad tokio pobūdžio sąsajas sunku nustatyti.

Kita reikšminga sąsaja - brolių ar seserų buvimas šeimoje - buvo nustatyta tiriant Australijos kohortą, kurią sudarė 5302 tiriamieji kūdikiai. Nustatyta, kad brolių ar seserų turėję vaikai reikšmingai rečiau buvo alergiški kiaušiniui, žemės riešutams ir sezamui (GS 0,7; PI: 0,5 – 0,8)<sup>68</sup>. Norvegijoje kohortos tyrimo metu nustatyta, kad provokacijomis patvirtintos alergijos kiaušiniams vaikams iki dvejų metų amžiaus buvo diagnozuota 50 % mažiau tiems vaikams, kurie turėjo brolių ar seserų, bet skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (GS 0,5 (0,2 – 1,5))<sup>68,69</sup>. Mūsų tyrimo metu, vyresnių brolių ar seserų buvimas šeimoje reikšmingos įtakos alergijai maistui neturėjo.

Atlikta literatūros apie gimdymo Cezario pjūvio operacijos metu įtakos alerginių ligų atsiradimui analizė parodė, kad operacija yra susijusi su padidėjusia alergijos maistui rizika (GS 1,32; 95 % PI: 1,12 – 1,55)<sup>77,148</sup>. Mūsų tyrimo metu taip pat nustatyta, kad gimimas Cezario operacijos metu buvo alergijos maistui atsiradimo rizikos veiksnio. Planinės operacijos metu gimusiems vaikams galimybė alergijai maistui atsirasti buvo 1,2 karto didesnė (GS 1,200 (PI: 0,421; 3,416)), o gimusiems skubios operacijos metu – net 2,2 kartus didesnė (GS 2,209 (PI: 0,952; 4,326)), lyginant su kontroliniais vaikais.

Keletas tyrimų nurodo, kad lytis gali būti susijusi su AM, ypač su alergija žemės ir medžių riešutams. Tyrime, atliktame Sicherer ir kt.<sup>149</sup>, žemės riešutams alergiškų berniukų ir mergaičių santykis buvo beveik 5, tuo tarpu

suaugusiųjų grupėje vyrų ir moterų santykis buvo mažesnis nei 1. Panaši tendencija stebėta ir alergijos medžių riešutams atveju. Panašūs rezultatai gauti ir tyrime, atliktame vadovaujant Emmett ir kt.<sup>150</sup>. Jų atlikto tyrimo metu apklausus 16000 respondentų gauti duomenys parodė, kad alergija žemės riešutams buvo reikšmingai dažnesnė jaunesniems nei 4 metų amžiaus berniukams nei mergaitėms. Tačiau, paauglystės metais, vyrų ir moterų santykis išsilygino, o suaugusiesiems nustatyta beveik dvigubai daugiau alergiškų žemės riešutams moterų, nei vyrų<sup>50</sup>. JAV vykdyto stambaus Nacionalinio Sveikatos ir Mitybos Analizės tyrimo metu (NHANES), Liu su bendraautoriais nustatė vyrams MA išsivystymo GS 1,87 (95 % PI: 1,32 - 2,66)<sup>135</sup>.

Nors mūsų tyrimo metu tiek berniukams, tiek mergaitėms sensibilizacija maistui nustatyta vienodai, o pasiskirstymas pagal lytį nesiskyrė nuo visos kohortos vaikų ( $p > 0,05$ ), tačiau lyginant simptominių ir kontrolinių vaikų grupes nustatyta, kad berniukams rizika sensibilizacijai maistui išsivystyti yra 1,4 kartus didesnė (GS 1,381 (95 % PI: 0,823; 2,318)).

Nustatyta, kad alergijos maistui rizika yra didesnė vaikams, gimusiems šeimose, kuriose yra dažnos alerginės ligos. Jeigu tik vienas šeimos narys yra alergiškas, tuomet yra 50 % rizika, kad vaikas bus alergiškas maistui, jei abu tėvai – net 70 %<sup>151</sup>. Suomijos I tipo diabeto prognozės ir prevencijos mitybos prospektyvinio kohortos tyrimo (the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) Nutrition Study) metu sensibilizacija maisto alergenams rasta 17 % ir buvo susijusi su tėvų astma ir tėvų alerginiu rinitu, taip pat su artimiausių giminaičių šeimoje skaičiumi<sup>91</sup>. Norvegijos populiacinio kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad motinos alerginės ligos taip pat turėjo reikšmingos įtakos alergijai maistui<sup>83</sup>. Lietuvos EuroPrevall kohortos duomenys parodė, kad vaikams, kurių mamos buvo alergiškos namų dulkių erkėms ar gyvūnams, buvo, atitinkamai, 2,1 ir 1,2 karto didesnė rizika tapti alergiškais (GS 2,125 (95 % PI: 0,598; 7,550) ir GS 1,229 (95 % PI: 0,287; 5,266)), tačiau tėvų ir artimiausių giminaičių alerginės ligos (astma, alerginė sloga, atopinis dermatitas, kt.) įtakos sensibilizacijai maistui neturėjo.

Lietuvos kohortos duomenų analizė parodė, kad iš karto po gimdymo motinai paskirti antibiotikai turėjo reikšmingos įtakos alergijai maistui ( $p = 0,022$ ). Naujagimiui pirmąją gyvenimo savaitę skirti antibiotikai taip pat galėjo turėti įtakos sensibilizacijai ( $p = 0,032$ ), tačiau dėl mažo tiriamųjų skaičiaus šiuos duomenis reikėtų vertinti labai atsargiai. Literatūroje pateikiami prieštaringi duomenys apie antibiotikų įtaką alergijai maistui. Norvegijoje populiacinio kohortos tyrimo metu ištyrus 2803 vaikus nustatyta, kad motinos ar kūdikio antibiotikų vartojimas su padidėjusia alergijos maistui rizika nebuvo susijęs<sup>83</sup>. Tačiau šiais metais paskelbto Suomijoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad motinų vartoti antibiotikai nėštumo metu buvo susiję su padidėjusia alergijos KP rizika jų vaikams (GS 1,21 (95 %: 1,14 - 1,28))<sup>152</sup>.

Nwaru ir kt. vertindami Suomijos kohortos duomenis nustatė, kad motinos vartojamo vitamino D kiekiai ir dažnis (GS 0,56; 95 % PI: 0,35 – 0,91;  $p = 0,026$ ) buvo atvirkščiai proporcingas sensibilizacijai maisto alergenams, tačiau polinesočiųjų riebiųjų rūgščių vartojimas nėštumo metu sensibilizacijai maisto alergenams vaikams įtakos neturėjo<sup>91</sup>. Priešingai šiam tyrimui, penkių randomizuotų kontroliuotų tyrimų metu nustatyta, kad papildų su  $\omega$ -3 polinesočiosiomis riebiosiomis rūgštimis vartojimas nėštumo metu sumažino teigiamų ODM kiaušiniui dažnį 12-ame amžiaus mėnesyje (GS 0,33; 95 % PI: 0,16; 0,70)<sup>153</sup>. Mūsų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad vitamino D ir žuvų taukų preparatų vartojimas nėštumo metu šiek tiek sumažina alergijos maistui riziką (GS 0,884 (95 % PI: 0,264; 2,953) ir GS 0,903 (95 % PI: 0,329; 2,479), tačiau šie duomenys nėra statistiškai reikšmingi.

Duomenų apie gyvenimo kaime ar mieste įtaką AM yra labai nedaug. Darbe pateikto tyrimo metu nustatyta, kad gyvenamoji vieta (miestas ar kaimas) reikšmingos įtakos sensibilizacijai neturėjo. Šiuos rezultatus patvirtina ir Rledler 2001 metais paskelbtas tyrimas: tiriant gyvenamosios vietos ir alergijos maistui sąsajas, reikšmingo skirtumo tarp alergiškų kiaušiniui ir pienui vaikų, gyvenusių ūkyje ar mieste, nebuvo nustatyta<sup>70</sup>.

Tik vieno tyrimo metu nustatyta rūkymo įtaka sensibilizacijai maistui - rizika sensibilizacijai įkvepiamiems ir (arba) maisto alergenams buvo didesnė

(GS 1,28 (95 % PI: 1,01 – 1,62)) tiems dviejų mėnesių amžiaus vaikams, kurie buvo veikiami pasyvaus rūkymo<sup>94</sup>. Kitų atliktų tyrimų metu rūkymo įtaka AM nebuvo patvirtinta. Motinų rūkymas nėštumo metu ir pasyvus rūkymas Lietuvos kohortos naujagimių sensibilizacijai maistui reikšmingos įtakos taip pat neturėjo.

Iš keturių tyrimų, tyrusių naminių gyvūnų įtaką AM, tik Australijoje atlikto tyrimo metu provokacijomis patvirtinta alergija kiaušiniui, žemės riešutams ir sezamui rečiau nustatyta vaikams, pirmaisiais gyvenimo metais namuose laikiusiems šunį (aGS 0,6 (95 % PI: 0,5 – 0,8)<sup>68,69</sup>. Kitų tyrimų metu katės ar šuns buvimas namuose patvirtintai alergijai maistui įtakos neturėjo<sup>74</sup>. Mūsų tyrimo duomenų analizė apie laikomus gyvūnus parodė, kad gyvūnų laikymas namuose turi apsauginę funkciją – vaikai, kurie laikė naminius gyvūnėlius, reikšmingai rečiau buvo įsijautrinę maisto alergenams ( $p = 0,024$ ).

Nedaug yra paskelbta tyrimų, kurių metu buvo prospektyviai tirtas ryšys tarp motinos mitybos nėštumo ir žindymo metu ir alerginių ligų vaikystėje išsivystymo. Vienas iš tokių – LISA kohortinis tyrimas. Jo metu analizuota motinų mitybos įtaka alergijai maistui išsivystyti jų vaikams. Nustatyta, kad motinų, kurios nėštumo metu valgė daug grietinės, vaikams dvejų metų amžiuje buvo didesnė sensibilizacijos pienui rizika (aGS: 1,62; 95 % PI: 1,07; 2,45). Tokios asociacijos tarp produktų iš kiaušinių valgymo nėštumo metu ir sensibilizacijos kiaušiniui nebuvo nustatyta<sup>154</sup>. To paties tyrimo metu nustatyta, kad žuvies valgymas dideliais kiekiais paskutinįjį nėštumo mėnesį sumažino egzemos, bet ne sensibilizacijos maistui vaikystėje riziką. Naujausia 2012 metų Cochrane apžvalga, įvertinusi du atliktus tyrimus su 523 vaikais, nurodo, kad motinų alergenų vengimas žindymo metu neapsaugojo nuo AD dermatito pasireiškimo ar sensibilizacijos KP, kiaušiniui ar žemės riešutams jų vaikams sulaukus 18 mėnesių amžiaus<sup>155</sup>. Darbe pateikiamo mūsų atlikto tyrimo metu reikšmingo ryšio tarp pieno ir kiaušinio produktų valgymo nėštumo ir žindymo metu ir sensibilizacijos atitinkamai pienui ir kiaušiniui taip pat nebuvo nustatyta ( $p > 0,05$ ).

Vertinant AVON ilgalaikio tyrimo rezultatus nustatyta, kad nėštumo metu vartojami žemės riešutai ir sojos produktai neturėjo įtakos vaikų sensibilizacijai žemės riešutams<sup>146</sup>. Mūsų tyrimo metu nustatyta, kad tų motinų, kurios nėštumo metu valgė daug sojos produktų ar žindymo metu jų vartojo įprastais kiekiais, vaikai reikšmingai dažniau buvo galimai alergiški sojai. Taip pat nustatyta, kad motinų žemės riešutų valgymas dideliais kiekiais nėštumo metu turėjo reikšmingos įtakos sensibilizacijos riešutams jų vaikams atsiradimui ( $p = 0,05$ ). Kadangi sensibilizuotų vaikų kviečiams, sojai, žuviai ir žemės riešutams Lietuvos kohortoje buvo nedaug, reikšmingų išvadų apie šių maisto produktų, vartotų nėštumo ir žindymo metu, įtaką sensibilizacijai atitinkamiems maisto alergenams daryti negalima.

Projekto metu 88 su maistu susijusius simptomus turintiems vaikams sensibilizacija buvo nustatyta 144 kartus įvairiems maisto alergenams. Ir teigiamais ODM, ir padidėjusiu sIgE kiekiu kraujo serume sensibilizacija patvirtinta 17,4 % vaikų, tik ODM – 40 %, tik sIgE – 27 %. Tik pagal pasikartojančius, greitai atsirandančius simptomus, pasireiškiančius valgant atitinkamą maistą, t.y., pagal klinikinę anamnezę galima alergija maistui diagnozuota 13 % vaikų.

Viena iš didžiausių problemų tiriant vaikus dėl alergijos maistui buvo tėvų atsisakymas atlikti tam tikrus tyrimus. Kad būtų atliekami ODM, daugumos vaikų tėvai neprieštaravo, tačiau atlikti sIgE tyrimą, kuriam reikia paimti kraujo iš venos, gana nemažai tėvų atsisakė. Tačiau buvo susidurta ir su dar didesne problema – labai nedaug tėvų sutiko, kad jų vaikams būtų atliekamos ASPKPOM. Tai galima būtų paaiškinti tėvų nenoru atvykti į ligoninę, baime užsikrėsti infekcinėmis ligomis, kadangi provokaciniai mėginiai užima gana daug laiko, taip pat ir dėl informacijos apie pačias provokacijas maistu trūkumo. Iš viso projekto metu buvo atliktos tik 29 (20 %) provokacijos (iš jų teigiamos buvo 62 %). Nors ASPKPOM vis dar laikomas auksiniu alergijos maistui diagnostikos standartu, vis tik dėl jo brangumo, trukmės ir gana sudėtingo atlikimo įvairiais tyrimais bandoma



nustatyti ODM ir sIgE reikšmes, kurias nustatčius būtų didelė tikimybė alergijos simptomams pasireikšti pavalgius atitinkamą maistą, t.y., alergija maistui būtų diagnozuojama be provokacinių mėginių.

ODM yra dažnai naudojamas klinikinėje praktikoje nustatant maistui specifinių IgE buvimą organizme. 3 mm ir didesnė už neigiamą kontrolinę pūklė, atsiradusi kaip reakcija į maisto alergoną, yra laikoma teigiama ir nurodo tikimybę, kad pacientui pasireikš simptomai į šį maisto produktą, o ryškiai teigiami rezultatai, t.y. pūklės diametru esant didesniai nei 8–10 mm, nurodo žymiai didesnę alergijos simptomų pasireiškimo tikimybę. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad vyresniems nei dvejų metų amžiaus vaikams ODM pienui ir kiaušiniui pūklės diametru esant  $\geq 8$  mm, klinikinių simptomų tikimybė buvo didesnė nei 95 %<sup>156</sup>.

Eigenmannas ir Sampson atliktų tyrimų metu nustatė ribinius pūklės dydžius, atitinkančius toleravusių tiriamųjų atsako viršutiniają 95 % pasikliautinąjį intervalo ribą: 5 mm karvės pienui, 4 mm kiaušiniui, 6 mm žemės riešutams, 3 mm kviečiams ir sojai.<sup>157</sup> Kito tyrimo metu buvo nustatytos kiek didesnės ribinės ODM pūklių vertės, patvirtinančios alergiją maistui: 8 mm pienui, 7 mm kiaušiniui ir 8 mm žemės riešutams<sup>158</sup>. Niegemann, atlikęs 385 vaikų duomenų analizę, nustatė, kad 95 % prognozuojamojo dydžio vertė kiaušiniui yra 13,0 mm, 99 % dydžio vertė yra 17,8 mm, o karvės pienui – atitinkamai, 12,5 mm ir 17,3 mm<sup>100</sup>.

Įvairių tyrimų metu taip pat buvo bandoma nustatyti maistui specifinių IgE koncentraciją, už kurią didesnė sIgE koncentracija nurodytą didesnę nei 95 % tikimybę pasireikšti alerginėms reakcijoms į specifinį maistą. Sampson HA, atlikęs įvairių tyrimų analizę nurodo, kad mažiems, iki dvejų metų, vaikams, sIgE prieš kiaušinio baltymus koncentracijai esant 2 kU/l, prognozuojamasis dydis bus 98 %, pienui sIgE esant 5kU/l – PD bus 95 %, žemės riešutams sIgE 14 kU/l –PD bus 95 %, žuviai sIgE esant 20 kU/l – PD bus 100 %, sojai sIgE esant 30 kU/l – PD yra 73 %, kviečiams sIgE 26 kU/l – PD 74 %<sup>159</sup>. Vokietijoje atlikto tyrimo metu, ribinis prognozuojamasis dydis 95 % kiaušiniui nustatytas 13,0 kU/l, JAV – 7,0 kU/l<sup>105</sup>. JAV naudojama

ribinė vertė KP yra taip pat yra 15 kU/l<sup>105</sup>. Ispanijoje mokslininkų grupė tyrė sIgE kiekį kūdikiams su greitai pasireiškiančiomis reakcijomis provokacinių su KP mėginių metu ir nustatė, kad prognozuojamasis dydis 95 % yra esant 5 kU/l<sup>121</sup>. Kviečiams ir sojai prognozuojamosios galimybės Vokietijoje neviršijo, atitinkamai, 61 % ir 37 %, taigi, reikšmingų ribinių reikšmių šiems maisto produktams nėra tiksliai nustatyta<sup>100,121</sup>. 2004 metais paskelbto tyrimo metu nustatyta, kad esant maistui sIgE  $\leq 2$  kUa/l (ar  $\leq 5$  kUa/l žemės riešutams be buvusios ankstesnės alerginės reakcijos) teigiamų OMM kiaušiniui, pienui ar žemės riešutams bus  $\leq 50$  %<sup>160</sup>.

Taip pat buvo bandyta nustatyti abiejų tyrimų derinio (ODM ir sIgE) tyrimų rezultatų ribines reikšmes. Nustatyta, kad apjungiant sIgE ir ODM pagerėja specifiškumas, bet tai nepadaeda numatyti klinikinio reaktyvumo reikšmių. Pavyzdžiui, ODM esant  $> 5$  mm, jautrumas yra 91 %, o specifiškumas - 50 %. Kai ODM  $> 5$  mm ir sIgE  $> 7$  kU/l, jautrumas sumažėjo iki 64 %<sup>106</sup>.

Mūsų atlikto tyrimo metu, dėl mažo atliktų provokacinių mėginių skaičiaus, reikšmingų tikimybinių verčių nustatyti atskirai tik pagal IgE ar ODM nustatyti nebuvo įmanoma. Vertinant abu atliktus tyrimus, nustatyta, kad sIgE vertėms esant daugiau arba lygu 1,49 ir ODM  $\geq 5,5$  mm, alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybė bus 95 %, o sIgE vertėms esant  $\geq 2,14$  kU/l ir ODM  $\geq 7$  mm, alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybė bus 99 %. Tačiau ir šiuos pateiktus rezultatus reikėtų vertinti atsargiai, o norint juos patvirtinti būtini tolimesni išsamūs tyrimai.

## 6. IŠVADOS

---

1. Naudojantis anketiniais tyrimo duomenimis apibūdinta Lietuvos 1558 naujagimių kohorta, kuri buvo suformuota Europrevall projekto pagrindu specialiai tik su IgE susijusios alergijos maistui ištyrimui.
2. *EuroPrevall* Lietuvos naujagimių kohortinio tyrimo metu tėvų pastebėtos alergijos maistui paplitimas nustatytas 17 %, galima alergija maistui nustatyta 5,6 % iki 2,5 metų amžiaus vaikų. Lietuvos naujagimių kohortoje dažniausiai vaikai buvo įsijautrinę pienui ir kiaušiniui. Rečiau sensibilizacija simptomus turintiems vaikams buvo nustatyta kviečiams, žemės riešutams, sojai ir kitiems maisto produktams.
3. Nustatytas ryšys tarp sensibilizacijos maistui ir atopinio dermatito. 86 % įsijautrinusių maistui vaikų sirgo atopiniu dermatitu. Jauniausių vaikų, įsijautrinusių maisto alergenams atopinis dermatitas buvo sunkesnės formos, nei vyresniems vaikams. Taip pat vaikams, kuriems pasireiškė sensibilizacija daugiau nei vienam maisto alergenui, atopinis dermatitas buvo sunkesnės formos, nei tiems, kurie buvo įsijautrinę tik vienam alergenui.
4. Projekto pabaigoje, vaikams esant 2,5 metų amžiaus, tik 25 % vaikų, kuriems anksčiau buvo nustatyta sensibilizacija maisto produktams, vis dar pasireiškė reakcijos valgant atitinkamus maisto produktus.
5. Nustatyta, kad gimimas Cezario pjūvio operacijos metu, motinų antibiotikų vartojimas iš karto po gimdymo, motinos alerginės ligos, naujagimio primaitinimas pirmąją gyvenimo savaitę įtakojo alergijos maistui atsiradimą.

6. Vaiko lytis, brolių ir seserų skaičius šeimoje, tėvų ir artimiausių giminaičių alerginės ligos, gyvenamoji vieta reikšmingos įtakos sensibilizacijai maistui neturėjo.
7. Rūkančių nėštumo metu ir pasyvaus rūkymo veikiamų motinų vaikai turi 2 kartus didesnę riziką tapti alergiškais maistui.
8. Motinos mityba nėštumo ir žindymo metu reikšmingos įtakos alergijos maistui jų vaikams atsiradimui neturėjo, tik žemės riešutų ir sojos produktų vartojimas dideliais kiekiais nėštumo metu galėjo sąlygoti alergijos šiems produktams atsiradimą.
9. Gauti duomenys leido įvertinti darbe naudotus įvairius maisto alergijos diagnostikos metodus (odos dūrio mėginius, specifinių IgE tyrimus, provokacinius maisto mėginius) kohortoje.
10. Nustatytos alergijos maistui diagnostinių tyrimų (specifinių IgE ir odos dūrio mėginių) vertės, kurioms esant alerginių reakcijų pasireiškimo tikimybė yra daugiau nei 95 % ir todėl sumažėja būtinybė provokaciniams oraliniams mėginiams atlikti norint patvirtinti alergijos maistui diagnozę.
11. Gautų tyrimų pagrindu sukurti nauji maisto alergijos diagnostikos algoritmai, sudarytos ir pateiktos maisto alergijos diagnostikos rekomendacijos.

## 7. LITERATŪROS ŠARAŠAS

---

1. Liu, C., Maity, A., Lin, X., Wright, R. O. & Christiani, D. C. Design and analysis issues in gene and environment studies. *Environmental health: a global access science source* **11**, 93 (2012).
2. Asher, M. I. *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* **368**, 733–43 (2006).
3. Allen, K. J. & Dharmage, S. C. The role of food allergy in the atopic march. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **40**, 1439–41 (2010).
4. Sicherer, S. H. & Sampson, H. A. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annual review of medicine* **60**, 261–77 (2009).
5. Keil, T. *et al.* The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* **65**, 482–90 (2010).
6. Children, N. Preface. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* **23**, iv–v (2009).
7. Blumenthal, U. J., Fleisher, J. M., Esrey, S. A. & Peasey, A. Epidemiology: a tool for the assessment of risk. (2001).
8. Manolio, T. A., Bailey-Wilson, J. E. & Collins, F. S. Genes, environment and the value of prospective cohort studies. *Nature reviews. Genetics* **7**, 812–20 (2006).
9. Burgess, J. a *et al.* Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *The Journal of allergy and clinical immunology* **122**, 280–5 (2008).
10. Johansson, S. G. O. *et al.* Position paper A revised nomenclature for allergy An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. 813–824 (2001).
11. Sampson, H. a. Update on food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **113**, 805–19; quiz 820 (2004).

12. Knibb, R. C. *et al.* Consequences of perceived food intolerance for welfare, lifestyle and food choice practices, in a community sample. *Psychology, Health & Medicine* **5**, 419–430 (2000).
13. Mills, E. N. C. *et al.* The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* **62**, 717–22 (2007).
14. Hadley, C. Food allergies on the rise? Determining the prevalence of food allergies, and how quickly it is increasing, is the first step in tackling the problem. *EMBO reports* **7**, 1080–3 (2006).
15. Rona, R. J. *et al.* The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology* **120**, 638–46 (2007).
16. Sicherer, S. H. & Sampson, H. a. Food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **125**, S116–25 (2010).
17. Botten, G., Halvorsen, R. & Magnus, P. Original article The prevalence of CMA / CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. 393–402 (2001).
18. Jansen, J. N., Kardinaal, A. F. M., Huijbers, G. & Vlieg-boerstra, B. J. Prevalence of food allergy the adult Dutch population and intolerance in.
19. Vlieg-boerstra, B. J. *et al.* Chapter II Development and validation of challenge materials for double- blind , placebo-controlled food challenges in children. 19–36 (2004).
20. Osterballe, M., Hansen, T. K., Mortz, C. G., Høst, a & Bindslev-Jensen, C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **16**, 567–73 (2005).
21. Steinke, M. *et al.* Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *International archives of allergy and immunology* **143**, 290–5 (2007).
22. Schrandt, J. J. P., Oudsen, S., Forget, P. P. & Kuijten, R. H. Follow up study of cow's milk protein intolerant infants. *European Journal of Pediatrics* **151**, 783–785 (1992).
23. Høst, A. & Halken, S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* **45**, 587–596 (1990).

24. Greenhawt, M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies* **31**, 392–7
25. Eigenmann, P. A., Sicherer, S. H., Borkowski, T. A., Cohen, B. A. & Sampson, H. A. <http://pediatrics.aappublications.org/content/101/3/e8.full.html>. (1998).
26. Akdis, C. a *et al.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* **61**, 969–87 (2006).
27. Novembre, E. & Vierucci, a. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy* **56 Suppl 6**, 105–8 (2001).
28. Pourpak, Z. *et al.* The Role of Cow Milk Allergy in Increasing the Severity of Atopic Dermatitis. (2009). at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1081/IMM-120027686?journalCode=imm>
29. Village, E. G. NATURAL COURSE OF SENSITIZATION TO COW ' S MILK AND HEN ' S EGG IN CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS: THE ETAC STUDY GROUP Barry Mark and Mary Beth Bollinger The online version of this article , along with updated information and services , is located on the W. 31–34 (2003).
30. Keil, T. *et al.* European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs -- a GALEN initiative. *Allergy* **61**, 221–8 (2006).
31. Høst, A. *et al.* Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **13 Suppl 1**, 23–8 (2002).
32. Venter, C. *et al.* Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* **63**, 354–9 (2008).
33. Bergmann, R. L. *et al.* Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **5**, 19–25 (1994).
34. Brockow, I. *et al.* Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study.

- Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología* **19**, 180–7 (2009).
35. Zutavern, A. *et al.* Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* **121**, e44–52 (2008).
  36. Schnabel, E. *et al.* Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **40**, 450–7 (2010).
  37. Bengtsson, U. *et al.* Review article Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. 690–697 (2004).
  38. Eller, E., Kjaer, H. F., Høst, a, Andersen, K. E. & Bindslev-Jensen, C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* **64**, 1023–9 (2009).
  39. Kummeling, I. *et al.* Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **16**, 679–84 (2005).
  40. Ezendam, J. Trends in prevalence of sensitization to milk and egg in Dutch children Trends in prevalence of sensitization to milk and egg in Dutch children. (2008).
  41. Keil, T. *et al.* Unique collaboration of European birth cohort studies on asthma and allergy in the GA<sup>2</sup>LEN network Background and aim: Longitudinal studies particularly birth cohort studies are needed to. (2007).
  42. Stenius, F. *et al.* Lifestyle factors and sensitization in children - the ALADDIN birth cohort. *Allergy* **66**, 1330–8 (2011).
  43. Loveren, J. E. H. Van. Risk factors for food allergy. (2010).
  44. Lack, G. Epidemiologic risks for food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **121**, 1331–6 (2008).
  45. Gore, C. & Custovic, A. Review article Can we prevent allergy? 151–161 (2004).



46. Zeiger, R. S. [http://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement\\_3/1662.full.html](http://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement_3/1662.full.html). (2003).
47. Sicherer, S. H. *et al.* Genetics of peanut allergy: a twin study. *The Journal of allergy and clinical immunology* **106**, 53–6 (2000).
48. Zeiger, R. S. & Heller, S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *The Journal of allergy and clinical immunology* **95**, 1179–90 (1995).
49. Arshad, S. H., Bateman, B., Sadeghnejad, A., Gant, C. & Matthews, S. M. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *The Journal of allergy and clinical immunology* **119**, 307–13 (2007).
50. Lack, G. Update on risk factors for food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **129**, 1187–97 (2012).
51. WHO | Breastfeeding. at <<http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>>
52. Kramer, M. S. *et al.* Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ (Clinical research ed.)* **335**, 815 (2007).
53. Greer, F. R., Sicherer, S. H. & Burks, a W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* **121**, 183–91 (2008).
54. Høst, A. *et al.* Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **19**, 1–4 (2008).
55. Fleischer, D. M., Spergel, J. M., Assa'ad, A. H. & Pongratic, J. a. Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **1**, 29–36 (2013).
56. Kramer, M. S. & Kakuma, R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *The Cochrane database of systematic reviews* CD000133 (2003). doi:10.1002/14651858.CD000133

57. Halken, S., Høst, A., Hansen, L. G. & Osterballe, O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltered whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **4**, 173–81 (1993).
58. Saarinen, K. M. *et al.* Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *The Journal of allergy and clinical immunology* **104**, 457–61 (1999).
59. Tarini, B. A., Carroll, A. E., Sox, C. M. & Christakis, D. A. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* **160**, 502–7 (2006).
60. Snijders, B. E. P., Thijs, C., van Ree, R. & van den Brandt, P. a. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* **122**, e115–22 (2008).
61. Venter, C. *et al.* Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **20**, 320–7 (2009).
62. Nwaru, B. I. *et al.* Introduction of complementary foods in infancy and atopic sensitization at the age of 5 years: timing and food diversity in a Finnish birth cohort. *Allergy* **68**, 507–16 (2013).
63. Strachan, D. P. Family size , infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis .” **55**, 2–10 (2000).
64. Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H. & Bach, J.-F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and experimental immunology* **160**, 1–9 (2010).
65. Michos, A. *et al.* Association of allergic sensitization with infectious diseases burden in Roma and non-Roma children. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **22**, 243–8 (2011).
66. Forastiere, F. *et al.* Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **8**, 566–70 (1997).

67. Metsälä, J. *et al.* Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *American journal of epidemiology* **171**, 1310–6 (2010).
68. Koplin, J. J. *et al.* Do Factors Known to Alter Infant Microbial Exposures Alter the Risk of Food Allergy and Eczema in a Population-based Infant Study? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **129**, AB231 (2012).
69. Marrs, T. *et al.* Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **24**, 311–320.e8 (2013).
70. Rledler, J. *et al.* Exposure to farming in early life and development allergy: a cross-sectional survey of asthma and.
71. Resch, A. *et al.* Atopic disease and its determinants -- a focus on the potential role of childhood infection. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **34**, 1184–91 (2004).
72. Gereda, J. E. *et al.* Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* **355**, 1680–3 (2000).
73. Ege, M. J. *et al.* Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *The Journal of allergy and clinical immunology* **122**, 407–12, 412.e1–4 (2008).
74. Gern, J. E. *et al.* Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **113**, 307–14 (2004).
75. Wegienka, G., Johnson, C. C., Havstad, S., Ownby, D. R. & Zoratti, E. M. Indoor pet exposure and the outcomes of total IgE and sensitization at age 18 years. *The Journal of allergy and clinical immunology* **126**, 274–9, 279.e1–5 (2010).
76. Penders, J. *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* **118**, 511–21 (2006).
77. Negele, K. *et al.* PEDIATRIC ALLERGY AND Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. 48–54 (2004).

78. Laubereau, B. *et al.* Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Archives of disease in childhood* **89**, 993–7 (2004).
79. Eggesbø, M., Botten, G., Stigum, H., Nafstad, P. & Magnus, P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **112**, 420–426 (2003).
80. Sánchez-Valverde, F. *et al.* The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy* **64**, 884–9 (2009).
81. Kvenshagen, B., Halvorsen, R. & Jacobsen, M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* **98**, 324–7 (2009).
82. Renz-Polster, H. *et al.* Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **35**, 1466–72 (2005).
83. Eggesbø, M., Botten, G., Stigum, H., Nafstad, P. & Magnus, P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *The Journal of allergy and clinical immunology* **112**, 420–6 (2003).
84. Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T. & Mikelsaar, M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *The Journal of allergy and clinical immunology* **108**, 516–20 (2001).
85. Murray, C. S. *et al.* Fecal microbiota in sensitized wheezy and non-sensitized non-wheezy children: a nested case-control study. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **35**, 741–5 (2005).
86. Soh, S. E. *et al.* Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants--effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **39**, 571–8 (2009).
87. West, C. E., Videky, D. J. & Prescott, S. L. Dietary polyunsaturated fatty acids in the prevention of allergic inflammatory conditions: progress and perspectives. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **40**, 1113–5 (2010).
88. Dunstan, J. A. *et al.* Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in

- infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* **112**, 1178–84 (2003).
89. Furuholm, C. *et al.* Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* **98**, 1461–7 (2009).
  90. Kull, I., Bergström, A., Lilja, G., Pershagen, G. & Wickman, M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* **61**, 1009–15 (2006).
  91. Nwaru, B. I. *et al.* Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **21**, 29–37 (2010).
  92. Kummeling, I. *et al.* Consumption of organic foods and risk of atopic disease during the first 2 years of life in the Netherlands. *The British journal of nutrition* **99**, 598–605 (2008).
  93. Alm, J. S., Swartz, J., Lilja, G., Scheynius, A. & Pershagen, G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* **353**, 1485–8 (1999).
  94. Lannerö, E. *et al.* Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* **63**, 172–6 (2008).
  95. Cox, L. *et al.* Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. 580–592 (2008).
  96. Mehl, A., Niggemann, B., Keil, T., Wahn, U. & Beyer, K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **42**, 1266–72 (2012).
  97. Asero, R. *et al.* IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Molecular nutrition & food research* **51**, 135–47 (2007).
  98. Federly, T. J., Jones, B. L., Dai, H. & Dinakar, C. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* **111**, 20–4 (2013).

99. Nowak-Wegrzyn, A. *et al.* Work Group report: oral food challenge testing. *The Journal of allergy and clinical immunology* **123**, S365–83 (2009).
100. Niggemann, B. *et al.* Controlled oral food challenges in children--when indicated, when superfluous? *Allergy* **60**, 865–70 (2005).
101. Breuer, K. *et al.* Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **34**, 817–24 (2004).
102. Darsow, U. *et al.* ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* **24**, 317–28 (2010).
103. Werfel, T. *et al.* Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* **62**, 723–8 (2007).
104. Niggemann, B., Sielaff, B., Beyer, K., Binder, C. & Wahn, U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clinical Experimental Allergy* **29**, 91–96 (1999).
105. Sampson, H. a. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **107**, 891–6 (2001).
106. Ta, V. *et al.* Use of Specific IgE and Skin Prick Test to Determine Clinical Reaction Severity. *British journal of medicine and medical research* **1**, 410–429 (2011).
107. Roberts, G. & Lack, G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *The Journal of allergy and clinical immunology* **115**, 1291–6 (2005).
108. Sicherer, S. H., Morrow, E. H. & Sampson, H. A. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* **105**, 582–6 (2000).
109. Rancé, F., Abbal, M. & Lauwers-Cancès, V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *The Journal of allergy and clinical immunology* **109**, 1027–33 (2002).
110. Clark, A. T. & Ewan, P. W. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clinical and*

- experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **33**, 1041–5 (2003).
111. Perry, T. T., Matsui, E. C., Conover-Walker, M. K. & Wood, R. A. Risk of oral food challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology* **114**, 1164–8 (2004).
  112. EuroPrevall | The Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy in Europe. at <<http://www.euoprevall.org/>>
  113. Asher, M. I. *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal* **8**, 483–491 (1995).
  114. Nickel, R. *et al.* How should a birth cohort study be organised? Experience from the German MAS cohort study. *Paediatric respiratory reviews* **3**, 169–76 (2002).
  115. Qlk, I. Effect of diet and lifestyle on risk of gastrointestinal infection and allergy in early life; consumer knowledge attitudes and needs. (2002).
  116. WHO | Process of translation and adaptation of instruments. at <[http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/translation/en/](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/)>
  117. Mari, A., Ballmer-Weber, B. K. & Vieths, S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Current opinion in allergy and clinical immunology* **5**, 267–73 (2005).
  118. Muraro, A. *et al.* The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* **62**, 857–71 (2007).
  119. Moneret-Vautrin, D. a, Morisset, M., Flabbee, J., Beaudouin, E. & Kanny, G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* **60**, 443–51 (2005).
  120. Oranje, A. P., Glazenburg, E. J., Wolkerstorfer, A. & de Waard-van der Spek, F. B. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *The British journal of dermatology* **157**, 645–8 (2007).
  121. Verstege, A. *et al.* The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **35**, 1220–6 (2005).

122. Ueno, H., Yoshioka, K. & Matsumoto, T. Usefulness of the skin index in predicting the outcome of oral challenges in children. *Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología* **17**, 207–10 (2007).
123. by the EURO-PERISTAT project in collaboration with. (2008).
124. Kisielienė, L. Medicinos teorija ir praktika. **3**, (2004).
125. McBride, D. *et al.* The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **23**, 230–9 (2012).
126. Headley, J., Northstone, K., Simmons, H. & Golding, J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European journal of clinical pharmacology* **60**, 355–61 (2004).
127. Jędrychowski, W., Gałaś, A., Whyatt, R. & Perera, F. The Prenatal Use of Antibiotics and the Development of Allergic Disease in One Year Old Infants. A Preliminary Study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* **19**, 70–76 (2006).
128. Zuidmeer, L. *et al.* The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology* **121**, 1210–1218.e4 (2008).
129. Boyce, J. a *et al.* *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. The Journal of allergy and clinical immunology* **126**, S1–58 (Elsevier Ltd, 2010).
130. Luccioli, S., Ross, M., Labiner-Wolfe, J. & Fein, S. B. Maternally reported food allergies and other food-related health problems in infants: characteristics and associated factors. *Pediatrics* **122 Suppl** , S105–12 (2008).
131. Sicherer, S. H. Epidemiology of food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* **127**, 594–602 (2011).
132. Branum, A. M. & Lukacs, S. L. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* **124**, 1549–55 (2009).



133. Høst, A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* **89**, 33–7 (2002).
134. Matricardi, P. M. *et al.* Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **38**, 493–500 (2008).
135. Liu, A. H. *et al.* National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *The Journal of allergy and clinical immunology* **126**, 798–806.e13 (2010).
136. Roehr, C. C. *et al.* Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **34**, 1534–41 (2004).
137. Dalal, I. *et al.* Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* **57**, 362–5 (2002).
138. Rancé, F., Grandmottet, X. & Grandjean, H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **35**, 167–72 (2005).
139. Ben-Shoshan, M. *et al.* Is the prevalence of peanut allergy increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal. *The Journal of allergy and clinical immunology* **123**, 783–8 (2009).
140. Ben-Shoshan, M. *et al.* A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *The Journal of allergy and clinical immunology* **125**, 1327–35 (2010).
141. Tariq, S. M. *et al.* Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *BMJ (Clinical research ed.)* **313**, 514–7 (1996).
142. Roberts, G. *et al.* Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **35**, 933–40 (2005).
143. Boyano-Martínez, T., García-Ara, C., Díaz-Pena, J. M. & Martín-Esteban, M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg

- white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **110**, 304–309 (2002).
144. Wood, R. a. The natural history of food allergy. *Pediatrics* **111**, 1631–7 (2003).
  145. Eigenmann, P. A. & Calza, A. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology* **11**, 95–100 (2000).
  146. Lack, G., Fox, D., Northstone, K., Golding, J. & Team, C. S. new england journal. 977–985 (2003).
  147. Hill, D. J. *et al.* Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **38**, 161–8 (2008).
  148. Bager, P., Wohlfahrt, J. & Westergaard, T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **38**, 634–42 (2008).
  149. Sicherer, S. H., Muñoz-Furlong, A. & Sampson, H. A. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *The Journal of allergy and clinical immunology* **112**, 1203–7 (2003).
  150. Emmett, S. E., Angus, F. J., Fry, J. S. & Lee, P. N. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy* **54**, 380–5 (1999).
  151. Chapman, J. A. *et al.* Food allergy: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **96**, S1–S68 (2006).
  152. Metsälä, J. *et al.* Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **24**, 303–9 (2013).
  153. Klemens, C. M., Berman, D. R. & Mozurkewich, E. L. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* **118**, 916–25 (2011).

154. Sausenthaler, S. *et al.* Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *The American journal of clinical nutrition* **85**, 530–7 (2007).
155. Ms, K., Kakuma, R., Kramer, M. S. & Kakuma, R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation , or both , for preventing or treating atopic disease in the child ( Review ) Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic d. (2012) doi:10.1002/14651858.CD000133.pub3. Copyright
156. Hill, D. J., Hosking, C. S. & Reyes-Benito, L. V. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clinical Experimental Allergy* **31**, 1031–1035 (2001).
157. Eigenmann, P. A. & Sampson, H. A. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **9**, 186–91 (1998).
158. Hill, D. J., Heine, R. G. & Hosking, C. S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **15**, 435–41 (2004).
159. Sampson, H. A. Original article Food allergy – accurately identifying clinical reactivity. **60**, 19–24 (2005).
160. Perry, T. T., Matsui, E. C., Kay Conover-Walker, M. & Wood, R. A. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *The Journal of allergy and clinical immunology* **114**, 144–9 (2004).

# PRIEDAI

## Priedas Nr. 1 Lietuvos bioetikos komiteto leidimas



### LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 188710595, Vilniaus g. 33-230, LT-01119 Vilnius, tel./faks. + (370~5) 212 45 65, www.sam.lt/bioetika

#### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2005-12-21 Nr.: 60

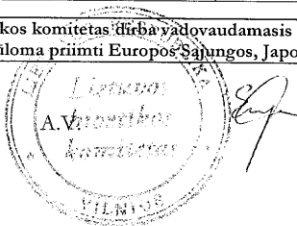
Biomedicininio tyrimo pavadinimas: „Euro Prevall (The Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy Across Europe). Maisto alergijos paplitimas, kaina ir pagrindas (esmė)“
Protokolo Nr.: - Versija: Europos Komisijos 6-osios Bendrosios programos integruotas Data: 2004 m. vasario 05 d.
Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma suaugusiems tyrimo dalyviams Data: 2005 m. spalio 31 d. Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma kūdikių tėveliams Data: 2005 m. spalio 31 d. Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma moksleiviams ir jų tėvams Data: 2005 m. spalio 31 d. Sutikimas dalyvauti EUROPREBALL genetiniame tyrime Data: 2005 m. spalio 31 d.
Pagrindinis tyrėjas: Prof. Rūta Dubakienė
Biomedicininio tyrimo vieta: Istaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė Antakalnio ligoninė, Alergologijos centras Istaigos adresas: Antakalnio g. 124, Vilnius Istaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė ligoninė, Akušerijos ir ginekologijos klinika Istaigos adresas: Antakalnio g. 574, Vilnius

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio 2005 m. spalio 18 d., sprendimu.

Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1	Gyd. Gintarė Breivienė	pediatrija	taip
2	Gyd. Vytautas Čepulis	onkologija	taip
3	Doc. Eugenijus Gefenas	bioetika	ne
4	Doc. Zita Liubarskienė	filosofija	taip
5	Dr. Andrius Narbekovas	teologija	ne
6	Prof. Algimantas Raugalė	pediatrija	taip
7	Doc. Krescentius Stoškus	filosofija	taip
8	Gyd. Vytautas Tutkus	mikrochirurgija	taip
9	Dalia Zeleckienė	teisė	ne

Lietuvos bioetikos komitetas dirba vadovaudamasis Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

Pirmininkas



Eugenijus Gefenas

## ***Priedas Nr. 2 Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma***

*Versija 2005 10 29*

### **ASMENS INFORMAVIMO IR INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA Kūdikių tėveliams**

**Tyrimo pavadinimas: „Maisto alergijos paplitimas, kaina ir pagrindas Europoje“ (EuroPrevall)**

Mieli ir brangūs Tėveliai,

Nuoširdžiausiai kviečiame Jus ir į šį pasaulį ateinantį Jūsų kūdikėlį dalyvauti pirmame dideliame, apimančiame visą Europą maisto alergijos tyrime tarp naujagimių ir vaikų.

Šia informacija dalyviui norime paaiškinti apie tyrimo esmę, jos vykdymo eigą ir pabandyti atsakyti į numanomus Jūsų klausimus. Be to norime priminti, kad Jus galite nesivaržydami kreiptis į mus su Jums rūpimais klausimais; mes stengsimės į juos kuo išsamiau atsakyti.

#### **Kas yra ta maisto alergija?**

Maisto alergija yra organizmo neįprastas atsakas į suvalgytą ar išgertą maistą, kuris gali pasireikšti *pilvo skausmais, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, odos dilgėliniu bėrimu, kvėpavimo sutrikimu, sloga*. Kartais šios reakcijos gali būti tokios stiprios ir pasireikšti gyvybei pavojingu anafilaksiniu šoku. (Anafilaksinis šokas - tai audringa organizmo reakcija į alergeną, pasireiškianti labai ryškiais anksčiau išvardintais požymiais, lydymais arterinio kraujospūdžio kritimo. Ši būklė reikalauja skubios pagalbos, kurią visados yra pasirengę teikti alergologai atliekantys alergologinius tyrimus (odos dūrio, provokacinius tyrimus). Anafilaksinis šokas tyrimų metu pasitaiko labai retai.)

Manoma, kad Europoje alergija maistui serga apie 10-25 milijonai žmonių. Skaičius tokių žmonių, kaip ir visų alergijos reakcijų procentas didėja. Maisto alergija dažniausiai paliečia vaikus: apie 5-8% vaikų ir 1-2% suaugusių.

Manoma, kad maisto alergijos priežastys yra labai įvairios: jai atsirasti turi įtakos genetiniai, imunologiniai ir gamtos aplinkos veiksniai. Dažniausiai jie veikia kartu, papildydami vienas kitą.

#### **Kas yra EUOPREVALL? Kokie jo tikslai?**

Maisto alergija iki šiol menkai ištirta. Neturime tinkamų metodų maisto alergijai tiksliai diagnozuoti. Trūksta žinių ir apie veiksmingus prevencijos būdus, nežinome, kaip užkirsti kelią maisto alergijai atsirasti. Europos Sąjunga nusprendė organizuoti ir finansuoti EUOPREVALL projektą, siekdama išsiaiškinti maisto alergijos paplitimo dažnį Europoje, ligos rizikos veiksnius, patikimus diagnostavimo (ligos nustatymo) metodus.

#### **Šiuo tyrimu siekiama atsakyti į tokius klausimus:**

- Kodėl vieni žmonės suserga maisto alergija, o kiti nesuserga?
- Kodėl vieni maisto produktai sukelia alergines reakcijas, o kiti nesukelia?
- Kokią įtaką maisto alergijai atsirasti turi maisto produktų perdirbimas?
- Kokie maisto produktai dažniausiai tampa alergenais?
- Ar galima rasti tikslesnių alergijos diagnostikos būdų?
- Kiek suaugusių žmonių yra išjautrinę maisto produktams ir kiek jų iš tikrųjų jau serga maisto alergija?

Didžiausias dėmesys šiame tyrime bus skiriamas Europos vaikams.

Į šį tyrimą bus įtraukta apie 10000 vaikų iš Anglijos, Graikijos, Islandijos, Ispanijos, Lenkijos, Lietuvos, Vokietijos. Visi vaikai nuo gimimo iki kol jiems sukaks 30 mėnesių reguliariai apklausiami apie maisto alergijos požymius ir veiksnius, kurie galėtų įtakoti jos atsiradimą.

Lietuvoje šį tyrimą atlikti pavesta Vilniaus universiteto Medicinos fakultetui, tiksliau Vilniaus Antakalnio universitetinėje ligoninėje esančiam alergologijos centrui.

Lietuvoje šioje studijoje galės dalyvauti apie 1500 naujagimių, kurie atitiks nustatytus kriterijus.

#### **Ar verta dalyvauti šiame tyrime?**

Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas. Į tyrimą bus priimami kūdikiai, kurių tėvai raštiškai pareiškė, kad nori tyrime dalyvauti. Dar daugiau, tėvai gali kiekvienu momentu per visą 30 mėnesių tyrimo

laiką atsisakyti toliau dalyvauti tyrime. Jiems nebūtina pasakyti, kodėl jie nebenori dalyvauti tyrime. Atsisakymas niekaip neįtakos jų vaiko medicininės sveikatos priežiūros. Tyrimą atliks kvalifikuoti alergologai. Jie seks vaikus 30 mėn. ir turės galimybę anksti pastebėti pirmuosius maisto alergijos požymius. Tuo pačiu padės tėvams susiorientuoti, kaip sumažinti alerginių reakcijų pasireiškimus bei padės anksti juos gydyti.

#### **Kaip bus tyrimai atliekami?**

Šioje studijoje nebus tiriami vaistai bei nebus naudojami neapčiuoti nauji gydymo ar tyrimo metodai.

#### ***Visiems studijos dalyviams bus atliekami tokie tyrimai:***

1.1. Apklausa. Sutikus dalyvauti studijoje ir raštiškai tai patvirtinus, Jus apklaus parengti tam tikslui darbuotojai. Jūsų bus klausama pagal specialų klausimyną apie Jūsų nėštumo eigą, apie Jūsų alergines reakcijas, būsimo kūdikio tėvo, ir gimiančio kūdikio brolių ar seserų alerginius susirgimus, apie namų aplinką. Tokios apklausos bus vykdomos visą 30 mėnesių laikotarpį: kūdikiui gimus, vaikui sulaukus pusei, po vienerių, 1,5, 2 ir 2,5 metų - iš viso 6 kartus.

Visi duomenys bus koduojami kiekvienam dalyvaujančiam priskiriant tam tikrą numerį. Perduodant duomenis į kaupimo centrus nebus minima nei tiriamojo vardas, nei pavardė, nei gyvenamoji vieta (t.y. nebus nurodomi požymiai, kurie leistų duomenis priskirti konkrečiam asmeniui).

Duomenys apie konkretų asmenį bus saugomi alergologijos centre. Su jais galės susipažinti tik tyrimą atliekantys centro darbuotojai, ir reikalui esant vaiką prižiūrintys ir gydantys gydytojai.

Užšifruoti duomenys bus siunčiami Chesham mieste (Didžioji Britanija) esantį Baigenet Ltd duomenų banką apibendrinimui.

1.2. Kraujo iš virkštelės paėmimas. Kūdikiui gimus, iš virkštelės bus imama 5 ml kraujo. Jei jo nepasisiektų paimti, bus imamas kraujas ir iš naujagimio 2 ml (mažiau nei pusė arbatinio šaukštelio). Kraujyje bus nustatomi antikūnai prieš maisto alergenus. Kraujas bus siunčiamas į Berlyno Charité (Šarité) kliniką, kur šis tyrimas ir bus atliekamas.

1.3. Placentos biopsija ir motinos kraujo paėmimas. Tuoj po gimdymo 20 moterų, kurių anamnezėje bus nurodomų, kad jos sirgo ar serga alerginėmis ligomis ar joms buvo alerginės reakcijos ir 20 gimdyvių, kurioms nebuvo alerginių reakcijų iš placentų bus paimti keli gabalėliai placentos audinio. Vienas gabalėlis bus persiunčiamas į Vienos universiteto kliniką, kur bus tiriamos embrioninės trofoblastinės ląstelės. Jų tyrimai įgalina nustatyti alergijos vystymosi priežastis. Kitas placentos gabalėlis bus tiriamas Olandijoje, Leideno universiteto laboratorijoje. Čia bus nustatoma ribonukleininė rūgštis, kuri dalyvauja ląstelių struktūrų sudaryme.

Iš visų šių gimdyvių bus paimta 5 ml (apytikriai 2 arbatiniai šaukšteliai) kraujo. Jame bus nustatomi antikūnai į maisto alergenus.

#### **Šeimose, kurių vaikams pasireiškė pirmieji alergijos požymiai, bus atliekami tokie tyrimai:**

2.1. Apklausa. Kai tik sekamiems vaikams pasireiškė pirmieji alergijos požymiai, tėvų bus prašoma susisiekti su Alergologijos centru. Bus klausama apie vaiko maitinimą, maitinančios motinos maistą, apie namų aplinką. Taip pat bus prašoma su vaikelio atvykti į Centrą, kur jį apžiūrės patyręs alergologas ir bus atliekami alergologiniai tyrimai.

2.2. Motinos pieno paėmimas. Pienas bus imamas iš tų motinų, kurios apsilankymo metu dar maitins savo kūdikį. Bus imama 4 ml (iš kiekvienos krūties po 2 ml) pieno. Šarité klinikos laboratorijoje nustatys antikūnus prieš maisto alergenus.

2.3. Nosies gleivių paėmimas. Iš vaiko nosytės bus paimtos (atsiurbiamos) gleivės - jose bus ieškoma virusų, galinčių paskatinti maisto alergijos vystymąsi. Gleivių tyrimą atliks Nacionalinėje Kapodistrian universiteto klinikoje (Graikijoje).

2.4. Odos dūrio mėginiai. Gydytojas alergologas atliks odos dūrio mėginius naudodamas įtariamus alergenus. Šis tyrimas yra atliekamas alergologų kiekvieną dieną. Ant dilbio bus lašinama alergeno, per lašą specialia adatėle lengvai įduriama į odą. Po 15 minučių esant alergijai, dūrio vietoje atsiranda paraudimas ir susidaro niežtinti pūklė, kuri po 30 - minučių pranyksta savaime be jokio papildomo gydymo.



2.5. Provokacinis mėginys su maistu. Tai – taip pat kasdien atliekamas alergologų mėginys. Jis vadinamas dvigubai aklu placebo kontroliuojamu mėginiu. Specialiai paruošiamas maistas, kuriame yra įtariamo alergeno ir duodama pacientui jį suvalgyti. Jei suvalgius jį pasireiškia būdingi alerginei reakcijai reiškiniai, manoma, kad tas maisto produktas ir yra kaltas dėl alergijos požymių atsiradimo. Palyginimui parengiamas tokio pat skonio ir išvaizdos maistas, kuriame nėra alergiją sukėlusio maisto alergeno ir duodama jį suvalgyti. Atliekant mėginį siekiant išvengti netikslumo, nei tiriamasis, nei tyrėjas nežino, kuriame iš parengtų valgių yra įtariamas alergenas. Dėl to jis ir vadinamas dvigubai aklu. Šis tyrimas reikalauja laiko ir gali trukti iki 8 valandų. Tačiau jis vienas patikimiausių būdų maisto alergijai diagnozuoti.

2.6. Kraujo paėmimas. Jūsų vaikui bus imama 4-5 ml (apytikriai arbatinis šaukštelis) kraujo iš venos. Jame bus nustatomi antikūnai prieš karvės pieno, vištos, kviečių, žemės riešutų, sojos ir žuvies alergenus. Pagilinta kraujo antikūnų analizė bus atliekama Austrijoje VBC-Genomics Bioscience Resaerch laboratorijoje. Tokį tyrimą kartosime ir vaikui sukakus 2 bei 2, 5 metų. O iš mamos ir tėčio bus paimta po 5 ml (apytikriai 2 arbatiniai šaukšteliai) kraujo, kuriame bus nustatomi antikūnai prieš tuos pačius kaip ir vaikui alergenus

Dalis vaikų, kuriems per stebėjimo laiką neatsiras alergijos požymių taip pat bus kviečiami į alergologijos centrą papildomam tyrimui. Jis reikalingas palyginimui duomenų su susirgusių vaikų duomenimis. Kurie vaikai bus kviečiami mes Jums pranešime atskirai. Tada prašysime vaikelį atnešti į Alergologijos centrą. Čia bus atliekama ir papildoma apklausa, imamas mamos pienas, vaikelio nosies gleivės, vaikelio kraujas, o papildomai sutikus ir genetiniai tyrimai.

Visi tie tyrimai bus atliekami lygiai tai pat, kaip ir susirgusiems, išskyrus odos dūrio mėginius. ~~Ne bus atliekami.~~ Sveikiems vaikams toks tyrimas padės nustatyti riziką susirgti maisto alergija ir reikalui esant, jei bus nustatyti antikūnai prieš maisto alergenus, padės sudaryti tokią dietą, kuri leis išvengti alerginių reakcijų

2.7. Genetiniai tyrimai. Vaikams su alergijos apraiškomis, o taip pat ir sveikiems vaikams bus atliekami genetiniai tyrimai. Apie tai mes Jus atskirai informuosime gavus laboratorinių kraujo tyrimo duomenis po pirmos apklausos. Tada prašysime Jūsų atskiro sutikimo tuos tyrimus atlikti. Genetiniams tyrimams bus imama vaiko kraujo 2 ml, o iš tėvelio ir mamos - po 10 ml kraujo. Jei kraujo nepavyktų paimti, bus imama žando gleivinės atspaudai arba seilės. Kraujas, žando burnos gleivinės nuogramdos ar seilės bus tiriamos GSF Research Centre for Enviromental and Health, Neuherberg-Munich bei VBC –GENOMICS Biescience Research Vienoje Austrijoje Laboratorijose. Genetinių tyrimų metu bus nustatomas genų polimorfizmas, kokios genų kombinacijos dažniau pasitaiko pas asmenis, susirgusius maisto alergija.

#### **Ką reikės atlikti tėvams?**

Vaikui sukakus 12, 24 ir 30 mėnesių atsakyti telefonu į Centro darbuotojų klausimus.

Atidžiai stebėti savo vaikelį ir pastebėjus pirmuosius alergijos požymius kreiptis į alergologijos centrą Vilniuje telefonu (5 2743811 ). Mes Jums pranešime, ar reikia atnešti vaikelį į Alergologijos centrą alergologo apžiūrėjimui ir aprašytiems tyrimams atlikti.

#### **Kiek laiko reikės visiems tyrimams atlikti?**

Apklausos užtrunka apie 1 valandą. Jos bus atliekamos vaikui sukakus 1,2 ir 2.5 metų.

Jei atsiras alergijos požymiai arba Jūsų vaikas pateks į kontrolinę grupę, Alergologijos centre gydytojo apžiūrėjimas, apklausa, odos dūrio mėginiai užtruks apie 1,5 valandos. Provokacinis maisto alergenu tyrimas užims apie 8 valandas. Tokios laiko sąnaudos yra kiekvieno alergologinio tyrimo metu.

#### **Kaip bus saugojami duomenys?**

Visi Jūsų ir Jūsų vaiko duomenys bus saugomi laikantis Lietuvos Respublikos įstatymų, reglamentuojančių asmens duomenų apsaugą.

Su jais susipažinti galėsite Jūs ir asmenys, teikiantys medicininę pagalbą Jums ir Jūsų vaikui. Jūsų asmens duomenys nebus pateikiami tretiesiems asmenims. Tyrimų duomenys bus persiunčiami tik juos užkodavus, t.y., suteikus jiems tam tikrą numerį, nenurodant vardo, pavardės ar kitų duomenų, galinčių leisti identifikuoti asmenį. Baigus tyrimą visi duomenys taps anonimiškais. Taip pat skelbiant

medžiagą spaudoje duomenys bus skelbiami tik apibendrinti, neminint pavardžių, vardų ir kitų duomenų, leidžiančių identifikuoti asmenį. Praėjus dviems metams po tyrimų užbaigimo (planuojama 2010m.), Jūsų pavardė, ir jai priskirtas tyrimų numeris bus sunaikinti. Atsakymai į apklausos klausimus ir tyrimų duomenys bus saugomi 10 metų, tačiau jau be asmenį atpažinti leidžiančių požymių (vardo, pavardės, gyvenamosios vietovės ir kt.).

Jūs galite vykstant studijai bet kuriuo metu pareikalauti sunaikinti duomenis apie jus.

**Kas finansuoja šį tyrimą?**

Europrevall yra organizuojamas ir finansuojamas Europos Sąjungos. Tiesiogiai projekto dalį apie naujagimius ir vaikus iki 30 mėn. koordinuoja Berlyno universiteto Socialinės medicinos, epidemiologijos ir sveikatos priežiūros ekonomikos institutas.

Jūsų dalyvavimas tyrime padės anksti ir geriau pažinti maisto alergijos pasireiškimus, ir gydymo ypatumus tarp vaikų ir po jų einančių generacijų.

Tikimės, kad mūsų paaiškinimai yra Jums suprantami. Jei kiltų kokių klausimų, klauskite mūsų bendradarbių arba telefonu 8 5 273811.

Už visą studiją Lietuvoje yra atsakinga pagrindinė tyrėja, Lietuvos mokslų akademijos narė-ekspertė, habil. dr. prof. Rūta Dubakienė, tel. 8699 48304, 8 – 5 2743843

Mūsų adresas: Vilniaus Antakalnio universitetinė ligoninė, poliklinika, Alergologijos centras, Antakalnio 124, Vilnius Lt 10200.

Dėl savo kaip tyrimo dalyvių teisių galite kreiptis ir į Lietuvos bioetikos komitetą tel. (8 5) 2124565, Vilniaus g. 33-230.



## ***Priedas Nr. 3 Sutikimas dalyvauti EuroPrevall tyrime***

*Versija 2005 10 29*

### **SUTIKIMAS DALYVAUTI EUROPREVALL TYRIME Kūdikių tėveliams**

Mes

Motina

Vardas..... Pavardė.....

Gyvenanti gatvėje..... mieste.....

Pašto kodas..... telefono Nr.....

Tėvas

Vardas..... Pavardė.....

Gyvenantis gatvėje..... mieste.....

Pašto kodas..... telefono Nr.....

Pareiškiame, kad perskaitėme ir supratome informaciją apie mūsų vaiko

.....dalyvavimą

Europrevall tyrime. Į mūsų klausimus buvo išsamiai atsakyta ir išaiškinta tyrimo esmė. Mums buvo paaiškinta, kad tyrime dalyvaujama savanoriškai, kad savo sutikimą dalyvauti galime atšaukti bet kurio metu nepaaiškindami atsisakymo dalyvauti priežasčių.

Sutinkame:

- atsakyti (užpildyti) klausimyną;
- kad vaikas būtų apžiūrimas gydytojo alergologo;
- leisti paimti reikiamą kiekį kraujo iš venos;
- kad būtų atliekami odos mėginiai su alergenais;
- kad būtų atliekami provokaciniai mėginiai su maisto alergenais.

Sutinkame, kad:

- mūsų ir vaiko asmens duomenys (pavardė, vardas, gimimo data, adresas, telefono Nr.) būtų saugomi Vilniaus universitetinės ligoninės alergologijos centre;
- koduoti duomenys apie kraujo tyrimus, kiti klinikiniai tyrimo duomenys būtų vertinami EUROPREVALL tyrime dalyvaujančių institutų mokslininkų.

Mes suprantame, kad:

- šie mūsų asmeniniai duomenys negali būti atskleisti tretiesiems asmenims (giminėms, darbdaviams, profesinėms sąjungoms, ir kitiems);
  - saugomi duomenys gali būti skelbiami tik apibendrinti, nenurodant identifikuojančių požymių.
  - šio tyrimo tikslais surinkti asmens duomenys turi būti sunaikinti po dviejų metų, pasibaigus tyrimui.
- Mums paaiškinta, kad visi medicinos darbuotojai, kurie dalyvaus tyrime, yra įstatymiškai įpareigoti saugoti medicininę paslaptį. Mums įteiktas Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo formos vienas egzempliorius.

Motina: Vardas.....Pavardė.....

Vietovė data..... Parašas.....

Tėvas: Vardas.....Pavardė.....

Vietovė data..... Parašas.....

Aš, gydytojas vardas .....Pavardė.....įteikiu dalyvio tyrime informaciją ir atsakiau į dalyvio pateiktus klausimus ir išaiškinau neaiškumus

Vietovė .....data.....

*Priedas Nr. 4 Simptominių ir kontrolinių vaikų ištyrimo forma/gydytojo klausimynas*



**EuroPrevall  
Turintys simptomų ir kontroliniai vaikai**

**Gydytojo klausimynas**

*Prašome įrašyti EuroPrevall dalyvio –ID numerį:*

3	9	0					
<b>EuroPrevall-ID</b>							
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Simptominis vaikas				Kontrolinis vaikas			

Klausimyno užpildymo data	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
	Diena		Mėnuo

**I Pradinis įvertinimas**

**A. Kokia vaiko vizito priežastis?**

1.	<b>Egzema</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
2.	<b>Dilgėlinė</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
3.	<b>Įtariama maisto alergija</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
4.	Maisto produktas (prašome nurodyti)	_____		
5.	Maisto produktas (prašome nurodyti)	_____		
6.	Maisto produktas (prašome nurodyti)	_____		
7.	<b>Gastroenteriniai simptomai</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
8.	<b>Kvėpavimo sistemos simptomai</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
9.	<b>Anafilaksija</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
10.	<b>Kontrolinis vaikas</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		taip	ne	
11.	<b>Kita</b> (prašome nurodyti)	_____		

## B. Odos įvertinimas

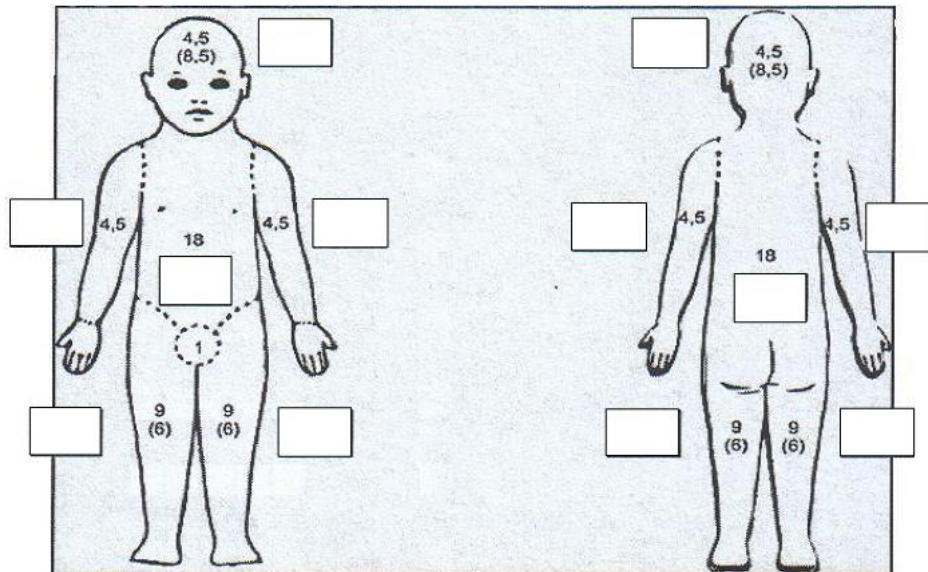
Pagrindiniai egzemos diagnostiniai kriterijai : (Hanifin, Rajka)			
12.	Egzema ar lichenifikacija veide ir/ar tiesiamuosiuose ar/lenkiamuosiuose paviršiuose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Yra	Šiuo metu nėra, bet buvo
13.	Odos niežulys	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Yra	Šiuo metu nėra, bet buvo
14.	Lėtinė pasikartojanti egzemos eiga	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		taip	ne
15.	Polinkis į atopiją šeimoje (astma, šienligė, egzema, alergija maistui)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		taip	ne
16.	Ar pacientui galima egzema? (išvada dėl paciento)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		taip	ne

**Jei ne, praleiskite SCORAD-indeksą, eikite į → B. Pastebėti odos pokyčiai (psl. 4)**

## II Apžiūra

### A. SCORAD Indeksas

a. Išplitimas (skliausteliuose plotas vaikams iki 2 metų)



17. Išplitimo balai (max. 100)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------

### b. Intensyvumas

Kriterijai	Intensyvumas			
Paraudimas/eritema	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nėra (0)	Silpnas (1)	Vidutinis (2)	Stiprus (3)
Edema/papulės	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nėra (0)	Silpnas (1)	Vidutinis (2)	Stiprus (3)
Šlapiavimas/šašai	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nėra (0)	Silpnas (1)	Vidutinis (2)	Stiprus (3)
Nukasymas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nėra (0)	Silpnas (1)	Vidutinis (2)	Stiprus (3)
Lichenifikacija	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nėra (0)	Silpnas (1)	Vidutinis (2)	Stiprus (3)
Nepažeistos odos sausumas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nėra (0)	Silpnas (1)	Vidutinis (2)	Stiprus (3)

18. Intensyvumo balai (max 18)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------------------------	----------------------	----------------------

### c. Subjektyvūs simptomai (.../20)

Prašome pažymėti balais problemas intensyvumą per praėjusias tris dienas, kaip buvo nustatyta pirminės apžiūros metu:

Niežulys	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Nėra niežulio			minimalus			vidutinis			stiprus	
Nemiga	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Išmiegama visa naktis						Pastoviai pabudęs				

19. Subjektyvių simptomų balai (max 20)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---	----------------------	----------------------

### d. SCORAD indekso apskaičiavimas

<p>Išplitimas <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> /5 =</p> <p>7 X Intensyvumas <input type="text"/><input type="text"/> /2 =</p> <p>Subjektyvūs simptomai</p>	<p><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>+</p> <p><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>+</p> <p><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>=</p>
20. SCORAD indeksas (max. 103)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

<b>B. Pastebėti odos pokyčiai/reakcijos</b>			
Prašome nurodyti ar vaikui yra kuri nors iš šių būklių:			
21.	Dilgėlinė	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
22.	Sausa oda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
23.	Atopijos požymiai (paryškėjusios delnų ir padų raukšlės, infraorbitalinės raukšlės, baltas dermografizmas, veido blyškumas, akių vokų patamsėjimas, Hertoghe's požymis, ausies spenelio raukšlės)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
24.	<b>Kita</b> (prašome nurodyti)		
25.	<b>Kita</b> (prašome nurodyti)		
<b>C. Akys, ausys, nosis ir gerklė</b>			
Prašome įvertinti			
<b>Akys</b>			
26.	Raudonos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
27.	Patinę?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
28.	Ašaroja?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
<b>Nosies gleivinė</b>			
29.	Raudona?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
30.	Sausa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
31.	Paburkusi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
<b>Kvėpavimas per nosį</b>			
32.	Laisvas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
33.	Apsunkintas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
34.	Užblokuotas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
<b>Ausys</b>			
35.	Paraudę ausų būgneliai?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne

D. Kvėpavimo sistema		Prašome įvertinti	
36.	Krepitacija/karkalai?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
37.	Inspiracinis stridoras?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
38.	Ekspiracinis švokštimas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
39.	Kita (prašome nurodyti)	_____	
40.	Kita (prašome nurodyti)	_____	
E. Virškinimo sistema		Prašome įvertinti	
41.	Žarnyno garsai	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		normalūs	sustiprėję
			susilpnėję
42.	Įtemptas pilvas/dujų susikaupimas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
43.	Jautrumas/skausmas palpuojant pilvą	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
44.	Kraujingos išmatos (anamnezėje)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Taip	Ne
45.	Kita (prašome nurodyti)	_____	
46.	Kita (prašome nurodyti)	_____	
F. Ūgis / svoris			
47.	Vaiko ūgis cm.	<input type="text"/>	cm.
48.	Vaiko svoris kg.	<input type="text"/>	kg.

### III Tiriančio gydytojo įvertinimas dėl galimos maisto alergijos

Pagrįstas ligos istorija*			
49.	Šis vaikas yra alergiškas maistui	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		taip	ne
50.	Jei taip, prašome nurodyti maisto produktą (us)	_____	
51.	2 <sup>as</sup> maisto produktas (prašome nurodyti)	_____	
52.	3 <sup>ias</sup> maisto produktas (prašome nurodyti)	_____	

\*bus palygint su DAPKROM-paremta maisto alergijos diagnostika