

**„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД
КЛИНИКА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ**

Д-р Златко Добрев Димитров

**ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА
СПЕЦИФИЧНИТЕ АЛЕРГОЛОГИЧНИ
ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АПКМ**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователната и
научна степен „Доктор“**

научна специалност „Дерматология и венерология“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Чл. кор. проф. д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н.

София, 2025 г.

Дисертационният труд е представен на 146 страници, съдържа 21 фигури, 7 графики и 31 таблици. Библиографията включва 307 литературни източника, от които 4 на български автори и 303 на чужди.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиника по кожни и венерически болести към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 04.06.2025 г. от 13.00 ч. в Аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ на заседание на научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Развигор Бориславов Дърленски, д.м.н.
2. Доц. д-р Калин Йорданов Лисички, д.м.

Външни членове:

3. Проф. д-р Мария Тончева Стаевска-Коташева, д.м.
4. Доц. д-р Георги Стоянов Николов, д.м.
5. Доц. д-р Климентина Димитрова Господинова, д.м.

Материалите по защитта на дисертацията са на разположение в библиотеката на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ гр. София, бул. „Н. Вапцаров“ 51Б

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
1. УВОД	5
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	7
2.1. Цел	7
2.2. Задачи	7
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОД	8
3.1. Материал	8
3.2. Методи	8
4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	11
4.1. Резултати от проведено диагностично проучване за определяне на толеранса към кравето мляко на пациенти с АПКМ.....	11
4.2. Диагностичен алгоритъм за определяне нивото на толеранса към кравето мляко	25
ДИСКУСИЯ.....	38
ИЗВОДИ	41
ОСНОВНИ ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА.....	43
СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ	45
СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	45
ДУМИ НА БЛАГОДАРНОСТ.....	46

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АПКМ	алергия към протеините на кравето мляко
ХА	хранителна алергия
AD	атопичен дерматит
AIT	алерген-специфичната имунотерапия
APT	алергенен патч тест
APC	антиген представящи клетки
AR	алергичен ринит
BAT	базофил активационен тест
BP	кръвно налягане
CM	краве мляко
CMA	алергия към краве мляко
CMF	протеини на кравето мляко
CMFA	алергия към протеините на кравето мляко
CRD	алергенна компонентна диагностика
DBPCFC	двойно-сляпо плацебо-контролирано хранителна провокация
EAACI	Европейската академия по алергология и клинична имунология
EAI	автоинжектор на епинефрин
EAT	определяне на толеранса към храни
eHF	екстензивно хидролизирана формула
EGIDs	еозинофилни стомашно-чревни болести
EMA	Европейската агенция по лекарствата
EoE	еозинофилен езофагит
EPIT	епикутанна имунотерапия
FA	хранителна алергия
FDA	Агенцията по храните и лекарствата
FPE	Индуцирана от хранителен протеин ентеропатия

1. УВОД

През последните десетилетия алергичните болести се увеличават експоненциално и въпреки че разпространението на астма в детска възраст се стабилизира, то се оценява на около 10%. Не е същото с хранителните алергии и анафилаксията, които очевидно нарастват, превръщайки се в значителен проблем за общественото здраве. Като се вземат предвид епидемиологичните тенденции, ЕААСІ изчислява, че след по-малко от 15 години повече от половината от европейското население ще страда от някакъв вид алергично заболяване (11).

Хранителната алергия се определя като неблагоприятен имунен отговор към хранителни протеини. Реакциите, свързани с храната, са свързани с широк набор от признаци и симптоми, които могат да засегнат всяка система, включително кожата, стомашно-чревния и дихателния тракт и сърдечно-съдовата система (1). Факторите, които спомагат да се развие АПКМ зависят от *„взаимодействието между генетичната предиспозиция на индивида и факторите на обкръжаващата го среда, особено натоварването с хранителни протеини.“* (2).

Медираната от имуноглобулин Е (IgE) хранителна алергия е водеща причина за анафилаксия. Диагнозата включва внимателна анамнеза и диагностични тестове, като кожни тестове, серум-специфичен IgE и ако е показано, провокация с храна през устата. След потвърждаване на диагнозата хранителна алергия обикновено е необходимо стриктно елиминиране на хранителния алерген от диетата. В случаите на алергия към краве мляко и яйца, голяма част от алергичните деца могат да толерират тези храни след термична обработка (4).

Диагнозата на хранителната алергия изисква подробна анамнеза и физикален преглед, както и диагностични тестове като SPT и/или специфична за храните оценка на серумен IgE. В някои случаи може да се наложи OFC (26, 27). Насочването към алерголог е важно за потвърждаване на диагнозата на подозирана хранителна алергия. Пациентите трябва да избягват въпросната храна до оценката и трябва да се предпише ЕАІ, дори ако диагнозата е несигурна (9).

Алергията и тежките алергични реакции нарастват в световен мащаб. СМРА е най-честата причина за хранителна алергия през първите месеци от живота. Въпреки факта, че има различни насоки и препоръки за лечението на деца с СМРА, продължава да има големи различия в диагностичните и терапевтични критерии (3). Съществуват

много теории за тази промяна в глобалната епидемиология на алергичните болести, най-често се коментира хигиенната хипотеза и теорията за изчерпването на микробиома. Тези теории се отнасят до въздействието, което съвременният начин на живот оказва върху микробиологична флора (човешкия микробиом), както и намалено излагане на алергени от околната среда. Изследванията показват, че множество промени (молекулярни, генетични, манипулиране на външната среда, в която хората съществуват) оказват влияние върху човешката микробиологична флора (24). Данните демонстрират някои връзки с намалено излагане към инфекциозни организми и „свръхчистата“ среда (увеличената употреба на антибиотици; намаляване на паразитозите), което води до промени в човешкия имунен толеранс и в крайна сметка до алергия или автоимунно заболяване (25).

Алергичните реакции се проявяват клинично като анафилаксия, алергична астма, уртикария, ангиоедем, алергичен ринит, нежелани медикаментозни реакции и атопичен дерматит със сенсibiliзация към краве мляко (1). Тези реакции обикновено се медиират от IgE (реакции на свръхчувствителност тип I, които настъпват 2-4 часа след излагане на алергена), който ги разграничава от не-IgE-медиирани (по-рано наричани анафилактоидни) реакции, които включват IgE-независима дегранулация на мастни клетки и базофили.

СМР, едни от първите нечовешки хранителни протеини, приемани от деца, са най-честата причина за хранителни алергии през първите месеци от живота. СМРА е резултат от абнормен имунен отговор, който възниква след поглъщането на СМРs и нейните механизми са имуноглобулин Е (IgE)-медиирани, не-IgE-медиирани или смесени.

Важно е да се идентифицират всички съмнителни храни и начина на приготвяне на храната (напр. варени, сурови, с добавени подправки или други съставки). Трябва да се определи времето на поява на симптомите, свързани с храненето, продължителността и тежестта на симптомите, както и възпроизводимостта на симптомите в случай на повтаряща се експозиция. Също така е важно да се детерминират фактори, които могат да потенцират алергична реакция, като нестероидни противовъзпалителни лекарства или алкохол (26, 258). Някои пациенти получават алергична реакция само когато алергенът взаимодейства с един от тези кофактори (5).

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

2.1. Цел

Целта на изследването е да се установи въз основа на различни алергични изследвания (прик тестове, епикутанни тестове, ин витро тестове за специфични ИгЕ, провокационни проби) нивото на толеранса към кравето мляко при деца.

2.2. Задачи

Предвид целта на научното изследване се извеждат следните теоретико-научни и приложни задачи:

Теоретико-научни задачи:

- 1) Да се направи литературен обзор по изследваната проблематика, заложена в дисертационния труд.
- 2) Да се проследят и опишат епидемиологичните, патологичните и етиологичните фактори при възникване на алергия и в частност – към краве мляко.
- 3) Да се опишат съвременните методи за изследване и тяхната диагностичната стойност при алергия към краве мляко.

Приложни задачи:

- 1) Да се съберат в база данни, анализират и обобщят диагностичните резултати на изследваната група.
- 2) Да се анализират научно резултатите по определени критерии и показатели за определяне диагностичната стойност на толеранс към краве мляко.
- 3) Да се докажат и оценят предимствата на диагностичните стойности при определяне толеранса към кравето мляко на пациенти с АПКМ.
- 4) Да се разработи диагностичен алгоритъм.
- 5) Да се направят изводи и да се изведат научни приноси.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОД

3.1. Материал

За изготвянето на проучването към дисертационния труд се прилага анализирането на данни на пациенти с установена алергия към протеините на кравето мляко, насочени към ДКЦ на АСК „Токуда“ и АСК УМБАЛ „Токуда“, гр. София, за период от 2016–2022 г. В ретроспективното проучване се включват 248 деца на възраст от 3 месеца до 9 години, от които 96 са момичета и 151 момчета. При едно от децата няма информация за пол.

Критериите за включване е наличие на клинично изявена АПКМ и наличие на проведени алергологични изследвания. Една седмица преди хоспитализацията за провеждане на провокационните тестове при всички пациенти е прекратен приема на медикаменти, извършени са клиничен преглед и параклинични изследвания за изключване на придружаваща инфекция.

3.2. Методи

Основните методи, които се използват в емпиричното проучване са:

- ⇒ клинични методи;
- ⇒ инструментални методи;
- ⇒ статистически методи.

За постигане на поставените цели и задачи са приложени следните методи на изследване:

- 1) Оценка на данните от фамилната анамнеза, минали заболявания, настоящи оплаквания и интерпретация на получените данни в съответствие с резултатите от алергологичните изследвания.
- 2) Провеждане на прик тест (тест с убождане) с краве мляко на предмишниците и отчитане съгласно критериите за измерване на еритема и папулата на 20 мин. Тестът е съпоставен с отрицателна контрола при деца < 3 г. и положителна и отрицателна контрола при деца > 3-г. възраст.

- 3) Инвитро тестовете са проведени в сертифицирани клинични лаборатории: Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, МДЛ Цибалаб и лаборатория Геника. За отрицателен резултат се приемат всички тестове с концентрация на специфичен ИгЕ ≤ 0.35 KU/L. Като положителен резултат се приемат стойности на специфичен ИгЕ ≥ 0.35 KU/L.
- 4) Епикутанните тестове с храни са проведени съгласно стандарта за епикутанно тестване. Използвани са камерки IQ Ultra patch test Units. Използвани са нативни храни в неиритативни концентрации.

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0.

Извършен е описателен анализ с помощта на групиране по един или няколко признака обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност. Извършен е и корелативен анализ за проследяване на зависимостта между два или повече съизмерими диагностични показателя.

Резултатите са представени в подходящ табличен и графичен вид.

Проведен е също така диагностичен анализ за проверка на разлика в изчислени емпирични относителни дялове. Като база за изходните изводи е използван z-test за разлика между две изчислени пропорции. В същото време финалните изводи са базирани на алтернативни оценки на емпиричните нива на значимост (Clopper-Pearson method), които не зависят от традиционните такива, базиращи се на апроксимации (z-test). Във всички случаи изводите от двата подхода съвпадат, т.е. изводите от z-test и Clopper-Pearson method са аналогични.

За оценка на степента на корелация между провокационната проба (златен стандарт) и резултата от ин витро тестовете, прик тестовете, епикутанните тестове и симултанното им приложение при различните нозологични единици е приложен корелационен анализ, чрез използване на т.нар. точен показател за емпиричното ниво на значимост (p) на Крамер, а също така и са изчислени следните статистически показатели:

- ⇒ Специфичност;
- ⇒ Чувствителност;
- ⇒ Точност;

⇒ True/False positive;

⇒ True/False negative.

За оценка на влиянието на нозологичната принадлежност върху корелацията между използвани различни тестове е приложен бинарен логистичен анализ, където като резултативна променлива е заложена провокационната проба и е моделирана на база на всички други тестове, заедно с проявата на алергични реакции. Отсъствието на връзка е потвърдено с отсъствие на значими резултати ($\text{Sig.} > 0.05$ или $p > 0.05$), а влиянието на нозологичната принадлежност върху направените изводи също е потвърдено за статистически незначимо.

За оценка на нивото на значимост на всяка една от анализирани емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0.05 (емпирично $p = 0.05$), освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тествания ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тествания ефект се приема за статистически незначим.

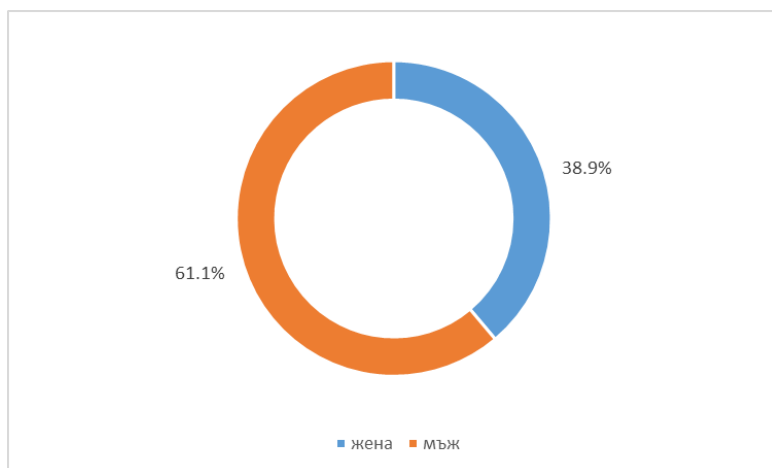
4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. Резултати от проведено диагностично проучване за определяне на толеранса към кравето мляко на пациенти с АПКМ

Общият брой изследвани пациенти е 248. По-голямата част от тях – 151 (60.9%) са от мъжки пол, а останалите 96 (38.7%) - женски пол. За един пациент липсва информация за пола – Таблица 1. Фигура 1 представя разпределението, базирайки се на валидните данни – т.е. показан е валидният процент. В проучването са взели доброволно участие лицата, на които им е снета цялостна анамнеза на заболяването.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по пол

Пол	Брой	%	Валиден %
жена	96	38.7%	38.9%
мъж	151	60.9%	61.1%
липсва информация	1	0.4%	
Общо	248	100.0%	100.0%



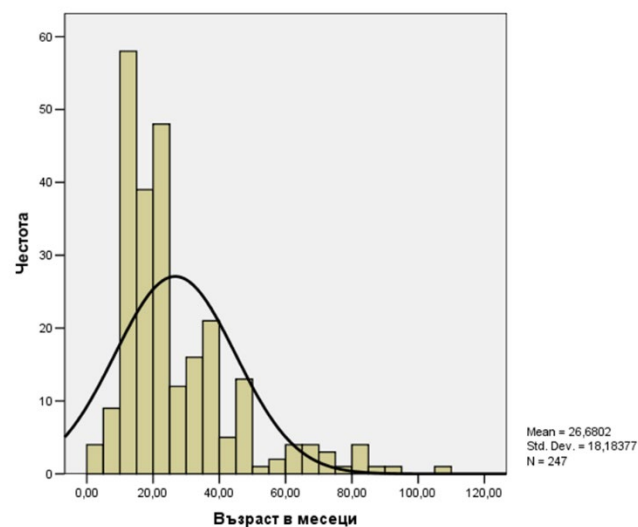
Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол

Данни за възрастта са изложени за 247 пациенти, представени на Таблица 2. Средната възраст е 26.68 месеца, медианата е по-ниска – 22 месеца, а най-често срещаната възраст (мода) е 12 месеца. Възрастта се движи в граници от 3 до 108 месеца.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по възраст

Показател	Възраст - месеци
Валидни данни (база)	247
Средна	26.68
Медиана	22.00
Мода	12.00
Ст.девиация	18.18
Минимим	3.00
Максимум	108.00

Графика 1 показва хистограмата на възрастовото разпределение – вижда се дясно изтегленото рамо, т.е. има по-голяма концентрация на пациентите с възраст по-малка от средната. Следва изводът, че изследваната група пациенти е с ниска възрастова граница, като честотата варира от 5 до 28-месечна възраст. Прагът на възникване на алергична реакция към СМ е нисък, като обхваща бебета и малки деца.



Графика 1. Разпределение на пациентите по възраст

Формират сме две групи по възраст – под 24 месеца (под 2 години) и 24+ месеца (група на две годишни или по-големи деца). Първата група представлява 54.7% от всички пациенти, а втората група – 45.3%. Разликата между двете групи е минимална в процентно отношение, но значима за развитието на алергичните реакции.

Следващият изследван критерий определя преобладаващия тип алергична реакция в съответната възрастова група. Таблица 3 представя разпределението на наблюдаваните алергични реакции на общо ниво, както и за двете формирувани групи по възраст. Изчислените проценти са на база съответния общ брой пациенти за анализирания ниво – общо или по възрастови групи. Сумата на процентите е по-голяма от 100 поради факта, че може да се наблюдават повече от една алергична реакция за пациентите.

В Таблица 3 се извеждат петте най-често срещани алергични реакции за трите нива¹:

Таблица 3. Петте най-често срещани алергични реакции за трите нива

Общо ниво	Възраст под 24 месеца	Възраст 24 + месеца
Макулопапулозен обрив	Алергичен проктоколит (0.0088)	Макулопапулозен обрив
Уртикария	Уртикария (0.0668)	Атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко
Екзацербация на АД със сенсibilизация към краве мляко	Екзацербация на АД със сенсibilизация към краве мляко (0.8331)	Ангioедem (0.0375)
Алергичен проктоколит	Макулопапулозен обрив (0.0133)	Уртикария
Ангioедem	Алергичен гастроентерит (0.5078)	Анафилаксия (0.4762)

От таблицата става видно, че деца на възраст под 24 месеца страдат най-често от алергичен протоколит, уртикария, атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко, макулопапулозен обрив и алергичен гастроентерит. Деца на възраст над 24 месеца имат изразена клинична картина на макулопапулозен обрив, Атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко, ангioедem, уртикария, анафилаксия. На общо ниво се проявяват именно тези клинично тествани и диагностицирани състояния.

Потвърждава се статистическата значимост на проявата на преобладаващите алергични реакции по възраст. Не за всяка една от тях проявата в двете възрастови

¹ Извършен е тест за разлики в проявата за маркираните 5 най-често срещани алергични реакции, като разликите са за двете групи по възраст – „точен“ тест на Клопер-Пирсън за два изследвани дяла; дадени са р стойностите, като, където са по-малки от 0.05, са маркирани в червено и имаме потвърдена значима разлика. Резултатите са симетрични и се дават само за проявени реакции без повторение, т.е. за всяка проявена в топ 5 реакция за двете групи по възраст.

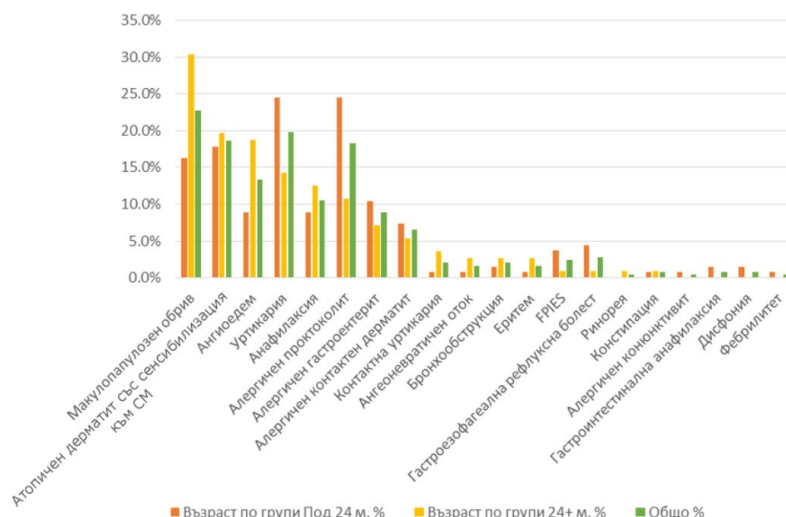
групи е със значима разлика – такива са маркираните в червено резултати по-горе, като съответните дялове за двете групи по възраст могат да се видят на долната таблица.

Таблица 4. Алергични реакции по възрастови групи

Алергична реакция	Възраст по групи				Общо	
	Под 24 м.		24+ м.			
	брой	%	брой	%	брой	%
FPIES	5	3.7%	1	0.9%	6	2.4%
Алергичен контактен дерматит	10	7.4%	6	5.4%	16	6.5%
Алергичен гастроентерит	14	10.4%	8	7.1%	22	8.9%
Алергичен конюнктивит	1	0.7%	0	0.0%	1	0.4%
Алергичен проктоколит	33	24.4%	12	10.7%	45	18.2%
Анафилаксия	12	8.9%	14	12.5%	26	10.5%
Ангеоневратичен оток	1	0.7%	3	2.7%	4	1.6%
Ангиоедем	12	8.9%	21	18.8%	33	13.4%
Атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ	24	17.8%	22	19.6%	46	18.6%
Бронхообструкция	2	1.5%	3	2.7%	5	2.0%
Гастроезофагеална рефлуксна болест	6	4.4%	1	0.9%	7	2.8%
Гастроинтестинална анафилаксия	2	1.5%	0	0.0%	2	0.8%
Еритем	1	0.7%	3	2.7%	4	1.6%
Контактна уртикария	1	0.7%	4	3.6%	5	2.0%
Макулопапулозен обрив	22	16.3%	34	30.4%	56	22.7%
Ринорея	0	0.0%	1	0.9%	1	0.4%
Уртикария	33	24.4%	16	14.3%	49	19.8%
Констипация	1	0.7%	1	0.9%	2	0.8%
Дисфония	2	1.5%	0	0.0%	2	0.8%
Фебрилитет	1	0.7%	0	0.0%	1	0.4%
Общо	135	135.6%	112	133.9%	247	134.8%

Таблицата изобразява най-често срещаните алергични прояви при двете групи изследвани деца. При респонденти под 24-месечна възраст се наблюдава най-висок процент на алергичен проктоколит (24.4%) и уртикария (24.4%). Следвани са от атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ (17.8%) и макулопапулозен обрив (16.3%). На последващо място се проявява като процентно съотношение алергичния контактен дерматит (7.4%). При деца над 24-месечна възраст се наблюдава като най-високо процентно съотношение от изследваната група макулопапулозен обрив (30.4%), следван от атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ (19.6%) и ангиедем (18.8%). Процент на внимание заслужава и проявата на уртикария (14.3%) при тази група деца. На обща база най-висок процент от цялостната извадка е макулопапулозен обрив (22.7%), следван от уртикария (19.8%), атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ (18.6%) и алергичен проктоколит (18.2%).

На Графика 2 се онагледява процентното съотношение на алергични прояви в двете изследвани групи.



Графика 2. Алергични реакции по възрастови групи

В следващия показател се определя преобладаващият тип алергична реакция при съответния пол. Данните за алергичните реакции по пол са дадени на Таблица 5 и Таблица 6, а за онагледяване на резултата е приложена Графика 3. Аналогично на възрастовия анализ се подреждат петте най-често срещани алергични реакции за двата пола:

Таблица 5. Алергични реакции по пол

ЖЕНИ	МЪЖЕ
Алергичен проктоколит (0.1750)	Макулопапулозен обрив
Макулопапулозен обрив (0.9341)	Уртикария
Екзацербация на АД със сенсibilизация към краве мляко (0.8349)	Екзацербация на със сенсibilизация към краве мляко
Уртикария (1.0000)	Алергичен проктоколит
Ангиоедем (0.3721)	Ангиоедем

От таблицата става видно, че при жените най-често срещаната алергична проява е алергичен проктоколит, следван от макулопапулозен обрив. При мъжете е макулопапулозен обрив, следван от уртикария.

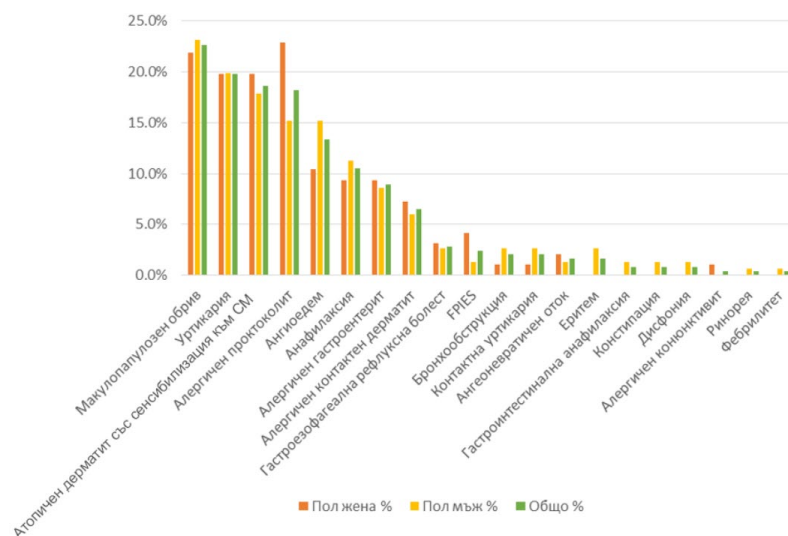
Тук прави впечатление, че за разлика от възрастовите групи, за двата пола няма значим резултат за петте най-често проявени алергични реакции, т.е. не може да се докаже някакво значимо полово различие за проявата най-често срещаните алергични

реакции – всички приложени тестове на Клопер-Пирсън за разлика в два относителни дяла са с „p“ резултати > 0.05 .

Таблица 6. Алергични реакции по пол

Алергична реакция	Пол				Общо	
	жена		мъж			
	брой	%	брой	%	брой	%
FPIES	4	4.2%	2	1.3%	6	2.4%
Алергичен контактен дерматит	7	7.3%	9	6.0%	16	6.5%
Алергичен гастроентерит	9	9.4%	13	8.6%	22	8.9%
Алергичен конюнктивит	1	1.0%	0	0.0%	1	0.4%
Алергичен проктоколит	22	22.9%	23	15.2%	45	18.2%
Анафилаксия	9	9.4%	17	11.3%	26	10.5%
Ангонеувратичен оток	2	2.1%	2	1.3%	4	1.6%
Ангиоедем	10	10.4%	23	15.2%	33	13.4%
Атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ	19	19.8%	27	17.9%	46	18.6%
Бронхообструкция	1	1.0%	4	2.6%	5	2.0%
Гастроезофагеална рефлуксна болест	3	3.1%	4	2.6%	7	2.8%
Гастроинтестинална анафилаксия	0	0.0%	2	1.3%	2	0.8%
Еритем	0	0.0%	4	2.6%	4	1.6%
Контактна уртикария	1	1.0%	4	2.6%	5	2.0%
Макулопапулозен обрив	21	21.9%	35	23.2%	56	22.7%
Ринорея	0	0.0%	1	0.7%	1	0.4%
Уртикария	19	19.8%	30	19.9%	49	19.8%
Констипация	0	0.0%	2	1.3%	2	0.8%
Дисфония	0	0.0%	2	1.3%	2	0.8%
Фебрилитет	0	0.0%	1	0.7%	1	0.4%
Общо	96	133.3%	151	135.8%	247	134.8%

От таблицата става видно, че в общото съотношение 22.7% страдат от макулопапулозен обрив, 19.8% - от уртикария, а с приблизително процентно съотношение са атопичният дерматит със сенсibilизация към краве мляко (18.6%) и алергичният проктоколит (18.2%). При разделението момичета – момчета, при момчетата се наблюдава най-високо процентно съотношение при алергичния проктоколит (22.9%), следван от макулопапулозен обрив (21.9%), атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко и уртикария в еднаква процентна зависимост (19.8%). При момчетата макулопапулозен обрив също е с най-висок процент (22.7%) и съответно уртикария (19.8%) и атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко (18.6%).



При установяване на процента деца с положителни алергологични изследвания във всяка нозологична група се групират алергичните реакции с по-малко от 10 проявления в отделна група – „Други“.

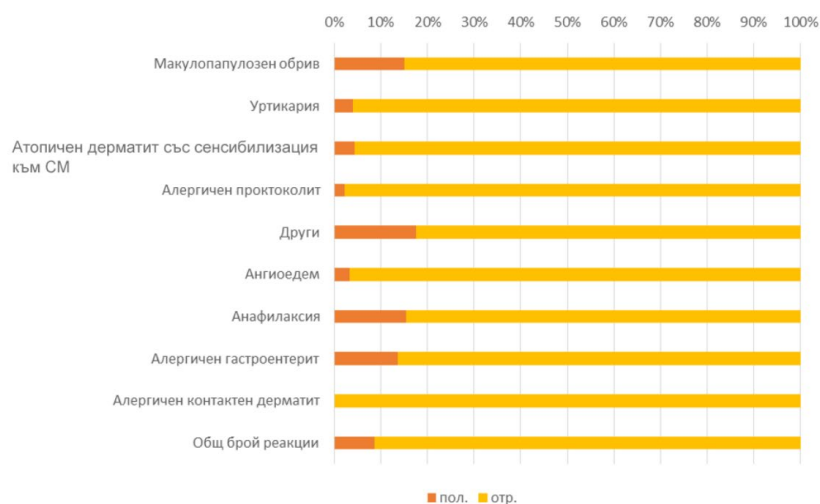
Наличните валидни данни за провокационна проба с краве мляко са представени на Таблица 7 и Графика 4. Алергични реакции по провокационна проба с краве мляко. Процентите положителни и отрицателни изследвания са изчислени на база брой на алергичните реакции, а не на база на броя пациенти, понеже един пациент може да има различен брой алергични реакции с различен изход. Резултатите са сортирани на база на общия брой прояви низходящо.

От 327 алергични реакции се наблюдават 28 положителни резултата, което е общ дял от 8.6%. По алергични реакции този дял варира от 0.0% при „Алергичен контактен дерматит“ до 17.5% за „Други“. Проявените дялове по алергични реакции са анализирани спрямо общия дял на положителните резултати, като не успяваме да докажем значим резултат, т.е. процентът на положителни проби по алергичните реакции не се различава статистически значимо².

² „Точен“ тест на Клопер-Пирсън за разлика в два относителни дяла $p > 0.05$ при за всеки тест – съответна алергична реакция спрямо общо ниво.

Таблица 7. Алергични реакции по провокационна проба с краве мляко

Алергична реакция	Провокационна проба с краве мляко				Общо
	пол.		отр.		
	брой	%	брой	%	брой
Макулопапулозен обрив	8	15.1%	45	84.9%	53
Уртикария	2	4.1%	47	95.9%	49
Атопичен дерматит със сенсibiliзация към СМ	2	4.3%	44	95.7%	46
Алергичен проктоколит	1	2.2%	44	97.8%	45
Други	7	17.5%	33	82.5%	40
Ангиедем	1	3.3%	29	96.7%	30
Анафилаксия	4	15.4%	22	84.6%	26
Алергичен гастроентерит	3	13.6%	19	86.4%	22
Алергичен контактен дерматит	0	0.0%	16	100.0%	16
Общ брой реакции	28	8.6%	299	91.4%	327



Графика 4. Алергични реакции по провокационна проба с краве мляко

От графиката и таблицата става видно, че при алергични реакции по провокационна проба с краве мляко се установява най-висок процент при алергичен контактен дерматит (100%), следван от алергичният проктоколит (97.8%) и ангиедем (96.7%).

Резултатите за серумни специфични IgE по алергични реакции са дадени на Таблица 8 и Графика 5. Общият брой се различава от горните резултати, защото липсващите стойности по различните тестове (неизвършени) са различни³.

³ Аналогичното е вярно и за представените по-долу резултати от другите тестове.

≥ 0.35 се наблюдава при 127 реакции, което е 41.4% от всички. По алергични реакции този дял се движи от 25.0% за „Алергичен проктоколит“ до 71.0% за „Ангиоедем“.

Проявените дялове по алергични реакции са анализирани спрямо общия дял на положителните резултати, като доказаните статистически значимости на съответните разлики са маркирани с цвят⁴:

⇒ зелен – проявеният положителен дял за съответната алергична реакция е значимо по-нисък от общия дял на положителните резултати;

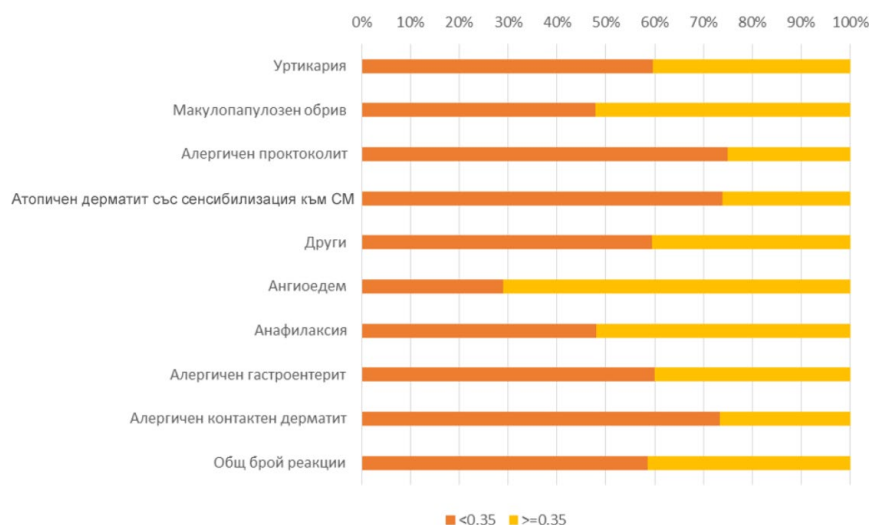
⇒ оранжев – проявеният положителен дял за съответната алергична реакция е значимо по-висок от общия дял на положителните резултати.

Единственият значим ефект е потвърден за ангиоедем - ≥ 0.35 се проявява значително по-често от общото ниво. За другите разлики няма достатъчно данни, за да се потвърди тяхната статистическа значимост.

Таблица 8. Алергични реакции по серумни специфични IgE към краве мляко kU/L

Алергична реакция	Серумни спец. IgE към краве мляко kU/L				Общо брой
	<0.35		≥0.35		
	брой	%	брой	%	
Уртикария	28	59.6%	19	40.4%	47
Макулопапулозен обрив	22	47.8%	24	52.2%	46
Алергичен проктоколит	33	75.0%	11	25.0%	44
Атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ	31	73.8%	11	26.2%	42
Други	22	59.5%	15	40.5%	37
Ангиоедем	9	29.0%	22	71.0%	31
Анафилаксия	12	48.0%	13	52.0%	25
Алергичен гастроентерит	12	60.0%	8	40.0%	20
Алергичен контактен дерматит	11	73.3%	4	26.7%	15
Общ брой реакции	180	58.6%	127	41.4%	307

⁴ „Точен“ тест на Клопер-Пирсън за разлика в два относителни дяла, $p < 0.05$ доказва значим резултат.



Графика 5. Алергични реакции по серумни специфични ИгЕ към краве мляко kU/L

Проявените дялове по алергични реакции са анализирани спрямо общия дял на положителните резултати, като доказаните статистически значимости на съответните разлики са маркирани с цвят⁵:

- ⇒ жълт – проявеният положителен дял за съответната алергична реакция е значимо по-нисък от общия дял на положителните резултати;
- ⇒ оранжев – проявеният положителен дял за съответната алергична реакция е значимо по-висок от общия дял на положителните резултати.

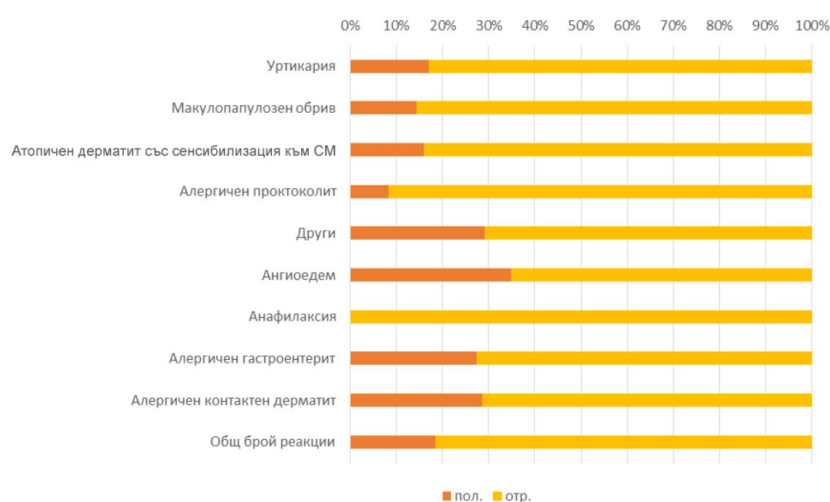
18.5% от всички реакции дават положителен резултат при използването на прик тест с краве мляко – Таблица 9 и Графика 6.

По алергични реакции проявата се движи от 0.0% за анафилаксия до 34.8 % за ангиоедем. Всички проявени положителни резултати по алергични реакции не се различават статистически значимо от общото ниво – Клопер-Пирсън тест за разлика в два относителни дяла $p > 0.05$ за всяка една разлика.

⁵ „Точен“ тест на Клопер-Пирсън за разлика в два относителни дяла, $p < 0.05$ доказва значим резултат.

Таблица 9. Алергични реакции по прик тест с краве мляко

Алергична реакция	Прик		тест с краве мляко		Общо
	пол.		отр.		
	брой	%	брой	%	
Уртикария	7	17.1%	34	82.9%	41
Макулопапулозен обрив	4	14.3%	24	85.7%	28
Атопичен дерматит със сенсibilизация към СМ	4	16.0%	21	84.0%	25
Алергичен проктоколит	2	8.3%	22	91.7%	24
Други	7	29.2%	17	70.8%	24
Ангиоедем	8	34.8%	15	65.2%	23
Анафилаксия	0	0.0%	17	100.0%	17
Алергичен гастроентерит	3	27.3%	8	72.7%	11
Алергичен контактен дерматит	2	28.6%	5	71.4%	7
Общ брой реакции	37	18.5%	163	81.5%	200



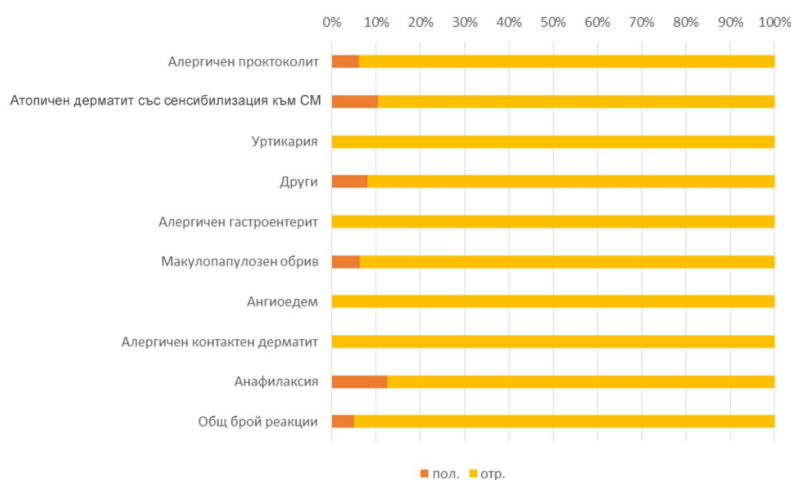
Графика 6. Алергични реакции по прик тест с краве мляко

5.0% от всички реакции дават положителен резултат при използването на епикутанен тест с краве мляко – Таблица 10 и Графика 7. По алергични реакции проявата се движи от 0.0% за значителен брой (4) от тях до 12.5% за анафилаксия. Всички проявени положителни резултати по алергични реакции не се различават статистически значимо от общото ниво – Клопер-Пирсън тест за разлика в два относителни дяла $p > 0.05$ за всяка една разлика.

Таблица 10. Алергични реакции от епикутанен тест с краве мляко

Алергична реакция	Епикутанен тест с краве мляко				Общо брой
	пол.		отр.		
	брой	%	брой	%	
Алергичен проктоколит	2	6.1%	31	93.9%	33
Атопичен дерматит със сенсibiliзация към СМ	3	10.3%	26	89.7%	29
Уртикария	0	0.0%	28	100.0%	28
Други	2	8.0%	23	92.0%	25
Алергичен гастроентерит	0	0.0%	17	100.0%	17
Макулопапулозен обрив	1	6.3%	15	93.8%	16
Ангиоедем	0	0.0%	14	100.0%	14
Алергичен контактен дерматит	0	0.0%	11	100.0%	11
Анафилаксия	1	12.5%	7	87.5%	8
Общ брой реакции	9	5.0%	172	95.0%	181

На таблицата се онагледяват резултатите от алергични реакции от епикутанен тест с СМ се наблюдава също, че от общия брой положителни проби са дали 12.5% за анафилаксия и 10.3% за атопичен дерматит със СМА. Отрицателните проби съответстват на клиничните прояви на уртикария, ангиоедем, алергичен контактен дерматит и алергичен гастроентерит (100% за всяка).



Графика 7. Алергични реакции по епикутанен тест с краве мляко

При установяване степента на корелация между провокационната проба (златен стандарт) и резултата от ин витро тестовете, прик тестовете, епикутанните тестове и симултанното им приложение при различните нозологични единици се разбира, че връзката между резултатите по провокационната проба и серумни специфични IgE е оценена като статистически незначима – Крамер тест $p = 0.453$, Таблица 11. Проявени са ниски нива на точност, специфичност и чувствителност.

Таблица 11. Провокационна проба с краве мляко по серумни специфични IgE

Провокационна проба с краве мляко	Серумни спец. IgE към краве мляко kU/L		Общо
	≥ 0.35	< 0.35	
пол.	9	9	18
отр.	81	126	207
Общо	90	135	225
"Точен" тест на Крамер р:	0.453	True positive:	9
Специфичност:	60.9%	True negative:	126
Чувствителност:	50.0%	False positive:	81
Точност:	60.0%	False negative:	9

Връзката с прик тест с краве мляко също така е потвърдена, като статистически незначима – Таблица 12. Тук се наблюдават по-високи нива на специфичност, но много ниски на чувствителност (само 3 от общо 11 положителни случая, са потвърдени с теста за такива). Около 80% от всички пациенти са коректно класифицирани, преимуществено поради по-високите нива на коректна класификация при отрицателните случаи.

Таблица 12. Провокационна проба с краве мляко по прик тест с краве мляко

Провокационна проба с краве мляко	Прикрит тест с краве мляко		Общо
	пол.	отр.	
пол.	3	8	11
отр.	23	117	140
Общо	26	125	151
"Точен" тест на Крамер р:	0.403	True positive:	3
Специфичност:	83.6%	True negative:	117
Чувствителност:	27.3%	False positive:	23
Точност:	79.5%	False negative:	8

Сравнението с епикутанния тест с краве мляко показва подобни резултати – отсъствие на значима връзка – увеличаване на специфичността, но допълнително намаляване на чувствителността до 11.1% - преимуществената част от положителните случаи (8 от 9) са класифицирани грешно като отрицателни – Таблица 13.

Таблица 13. Провокационна проба с краве мляко по епикутанен тест с краве мляко

Провокационна проба с краве мляко	Епикутанен тест с краве мляко		Общо
	пол.	отр.	
пол.	1	8	9
отр.	6	127	133
Общо	7	135	142

"Точен" тест на Крамер р:	0.374	True positive:	1
Специфичност:	95.5%	True negative:	127
Чувствителност:	11.1%	False positive:	6
Точност:	90.1%	False negative:	8

Анализирана е и връзката между комбинирания резултат от приложените три теста спрямо резултата от провокационната проба с краве мляко. Комбинираният резултат е класифициран, както следва:

- ⇒ отрицателен – ако поне един от трите теста показва отрицателен резултат;
- ⇒ положителен – ако е направен поне един от трите теста и няма отрицателен резултат;
- ⇒ не е проведен – ако не е проведен нито един от трите теста. Тези случаи се изключват от анализа.

Резултатите са представени на Таблица 14. Потвърдена е значима връзка между двата резултата – Крамер $p=0.002$, 100% от отрицателните резултати са коректно класифицирани, т.е. наблюдава се изчислена 100% чувствителност.

Таблица 14. Провокационна проба с краве мляко спрямо комбинация от други 3 теста

Провокационна проба с краве мляко	Комбинация от 3 теста		Общо
	пол.	отр.	
пол.	2	5	7
отр.	0	135	135
Общо	2	140	142

"Точен" тест на Крамер р:	0.002	True positive:	2
Специфичност:	100.0%	True negative:	135
Чувствителност:	28.6%	False positive:	0
Точност:	96.5%	False negative:	5

Влиянието на нозологичната принадлежност върху горните резултати е анализирано с логистични модели⁶, където провокационната проба (като резултат) е моделирана на база на всички други тестове, както и проявата на алергични реакции. Остъствието на връзка (коментирано по-горе) е потвърдено с отсъствие на значими резултати ($\text{Sig.} > 0.05$), а влиянието на нозологичната принадлежност върху направените изводи също е потвърдено за статистически незначимо (отсъствие на значим резултат в едномерната или съвместна връзка на проявата на алергични реакции. Или като обобщение – нозологичната принадлежност не влияе върху потвърдените:

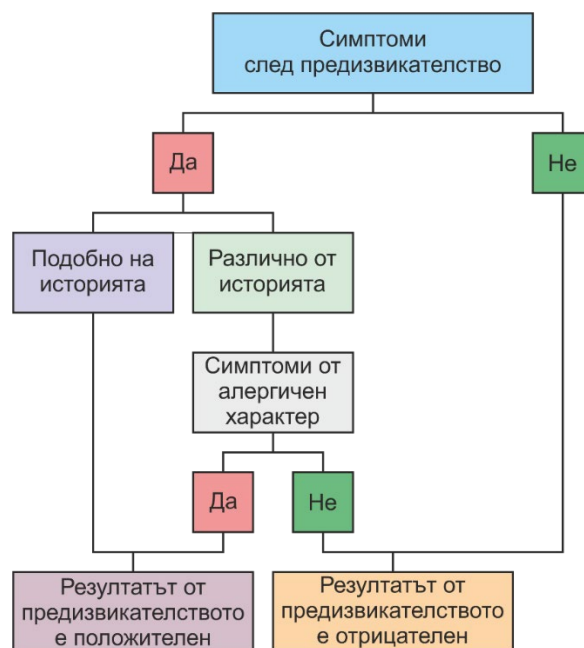
- ⇒ отсъствие на връзка между всеки един от 3 теста спрямо резултатите от провокационната проба с краве мляко;
- ⇒ потвърдената значима връзка между комбинацията от 3 теста спрямо резултатите от провокационната проба с краве мляко.

4.2. Диагностичен алгоритъм за определяне нивото на толеранса към кравето мляко

Клиничните прояви на алергия към краве мляко са много различни по вид и тежест, което я прави най-трудната за диагностициране хранителна алергия (154). Внимателна анамнеза за възрастта и заболяването със съответните тестове за алергия, включително откриване на специфичен за млякото IgE (прик тест или серумен анализ), диагностична елиминационна диета и перорално провокиране са полезни при диагностицирането в повечето случаи. Алергията към краве мляко често преминава спонтанно.

Извежда се алгоритъм, който спомага да се направи оценка на приложените тестове за алергична непоносимост към дадени храни и в частност – СМ.

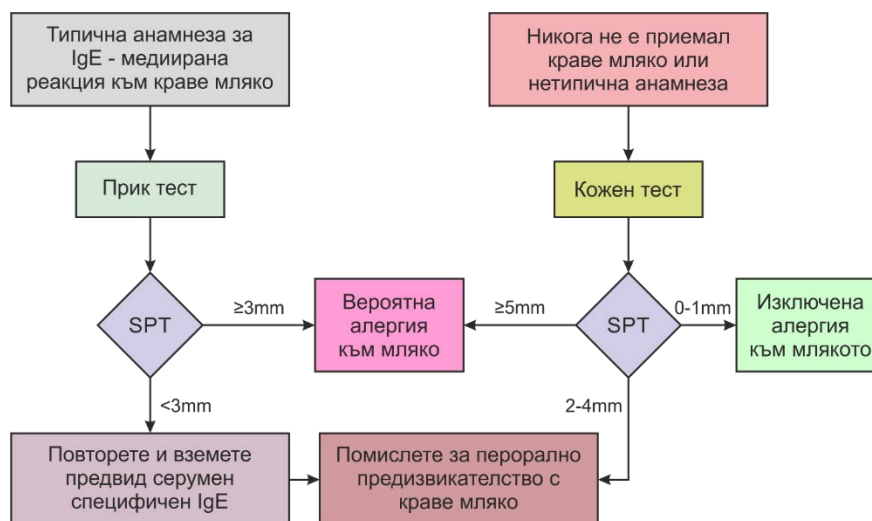
⁶ Два такива модела са извършени – за индивидуалното влияние на 3 приложени теста спрямо провокационната проба с краве мляко и за тяхната комбинация спрямо същия резултат.



Фигура 2. Алгоритъм за оценка на тестовете

Алгоритъмът за диагностика на IgE-медирана алергия към краве мляко следва следните показатели (вж. Фигура 3):

1. Типичната история е незабавна поява на симптоми, например уртикария, ангиоедем, повръщане, коремна болка, хрипове или задух.
2. Диаметърът на кожния прик тест (SPT) винаги трябва да се дава като надвишаващ отрицателната контрола.
3. Клинична алергия може да се открие при малки бебета с диаметър на SPT от 2 mm, особено ако има съпровождащо обостряне.
4. Не се препоръчва скринингов тест за алергия към мляко.



Фигура 3. Алгоритъмът за диагностика на IgE-медирана алергия към СМ

В Таблица 15 по-долу се привежда петседмичен период, в който се въвежда повторно приемане на краве мляко под формата на различна храна (като добавка).

Таблица 15. Петседмичен период за въвеждане на повторно приемане на краве мляко под формата на различна храна – добавка

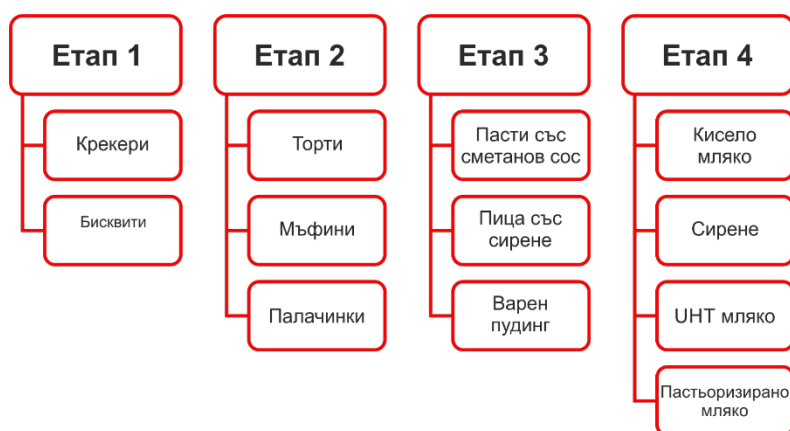
ПЪРВА СЕДМИЦА	1. Да се отложи повторното въвеждане, ако детето не се чувства добре.
	2. Да се осигурят перорални антихистамини.
	3. Да се набави бисквита с малцово мляко, съдържаща < 1 g краве мляко на прах или протеин (не се използва бисквита с какъвто и да е вид недостатъчно приготвено краве мляко, напр. крем пълнеж).
	4. Да се започне с втриване на малко количество от бисквитата във вътрешната част на устните на детето.
	5. Да се изчака 30 минути и да се остави детето да продължи нормалните дейности.
	6. Да се наблюдава за признаци на алергична реакция. Те могат да включват сърбеж, зачервяване, подуване, копривна треска, обрив, болка в корема, повръщане или хрипове
	7. Ако не се наблюдават симптоми, да се даде на детето една малка трохичка от бисквитата.
	8. Да се даде малка трохичка бисквита веднъж на ден в продължение на една седмица.
	9. Да се следва увеличаването на дозата според поносимостта.
ВТОРА СЕДМИЦА	1. Голяма троха за ядене всеки ден (2 дни)
	2. 1/16 бисквита за ядене на ден (2 дни)
	3. 1/8 бисквита за ядене на ден (3 дни)
ТРЕТА СЕДМИЦА	1/4 бисквита за ядене на ден
ЧЕТВЪРТА СЕДМИЦА	1/2 бисквита за ядене на ден
ПЕТА СЕДМИЦА	1 цяла бисквита за ядене на ден

Цялостна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и внимателен физикален преглед са в основата на алгоритъма. Рискът от атопия се увеличава, ако родител или

брат или сестра има атопично заболяване (съответно 20–40% и 25–35%) и е още по-висок, ако и двамата родители са атопични (40–60%) (29).

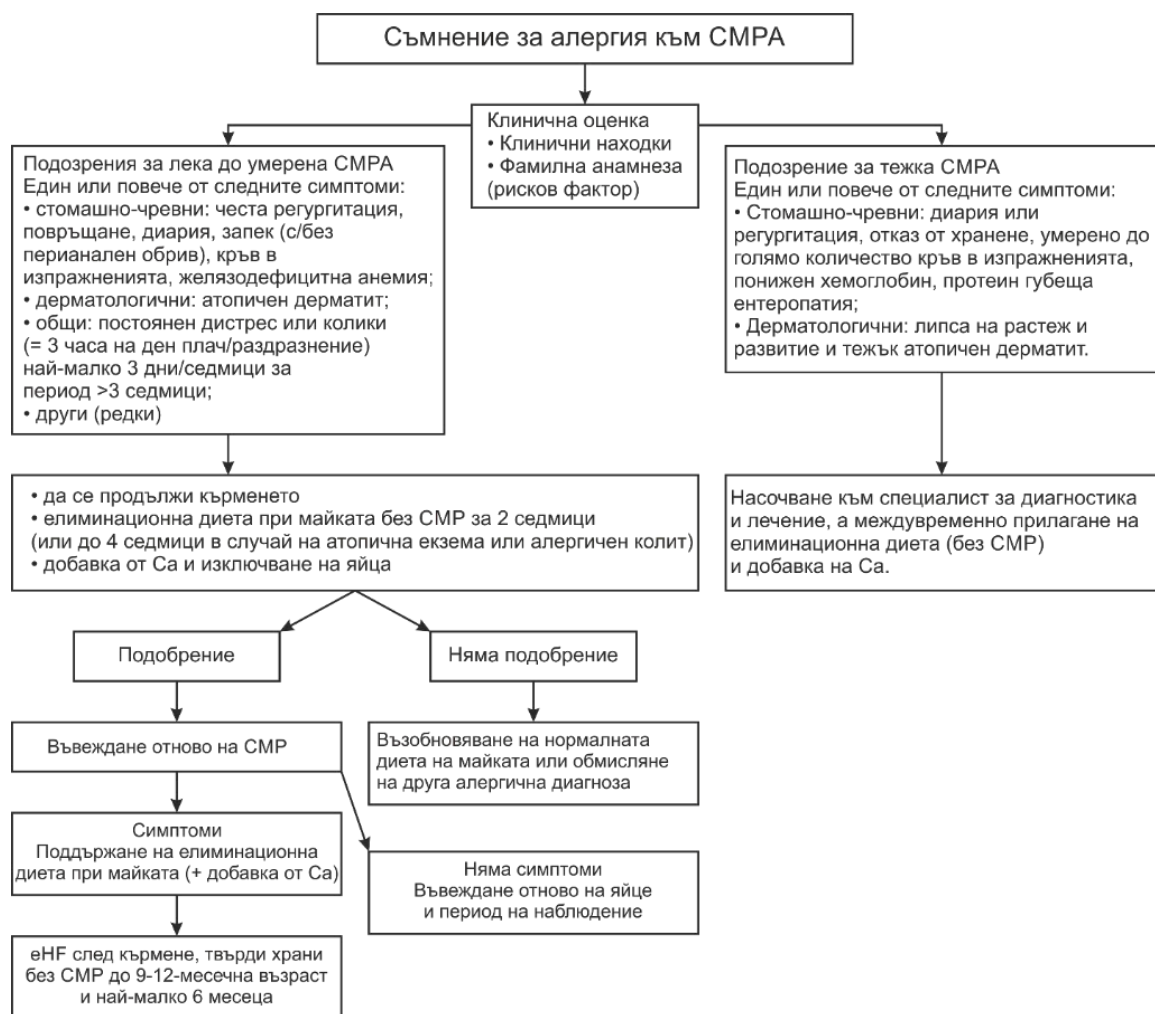
При повторно въвеждане на мляко винаги трябва да се започва с храни, съдържащи малко количество приготвено мляко с пшенично-млечна матрица като крекери и бисквити (154, 304). Пациентът трябва да започне с малка порция от храната, т.е. една хапка бисквита, след това продължи според поносимостта към по-голяма количество. Когато повечето храни в рамките на един етап се понасят, пациентът може да опита храни с по-голямо количество като торти и сладкиши, след това мляко, което е по-малко обработено като сирене, сос или пица и накрая към варено и пастьоризирано мляко.

- 1) Винаги се въвежда отново мляко от етап 1 (вж. Фигура 4), не се преминава към следващия етап, ако възникне някаква лека реакция (напр. обриви, болки в корема).
- 2) Опитване на малко количество първия ден и след това на по-голяма порция на следващия ден. Ако се понася, храната може постепенно да се увеличи до нормална порция, подходяща за възрастта на детето.
- 3) Процесът се повтаря за други храни, съдържащи мляко в рамките на същия етап.
- 4) Родителите на пациента трябва да обсъдят със своя алерголог или диетолог преминаване към следващия етап, ако детето понася успешно повечето храни в етапа.

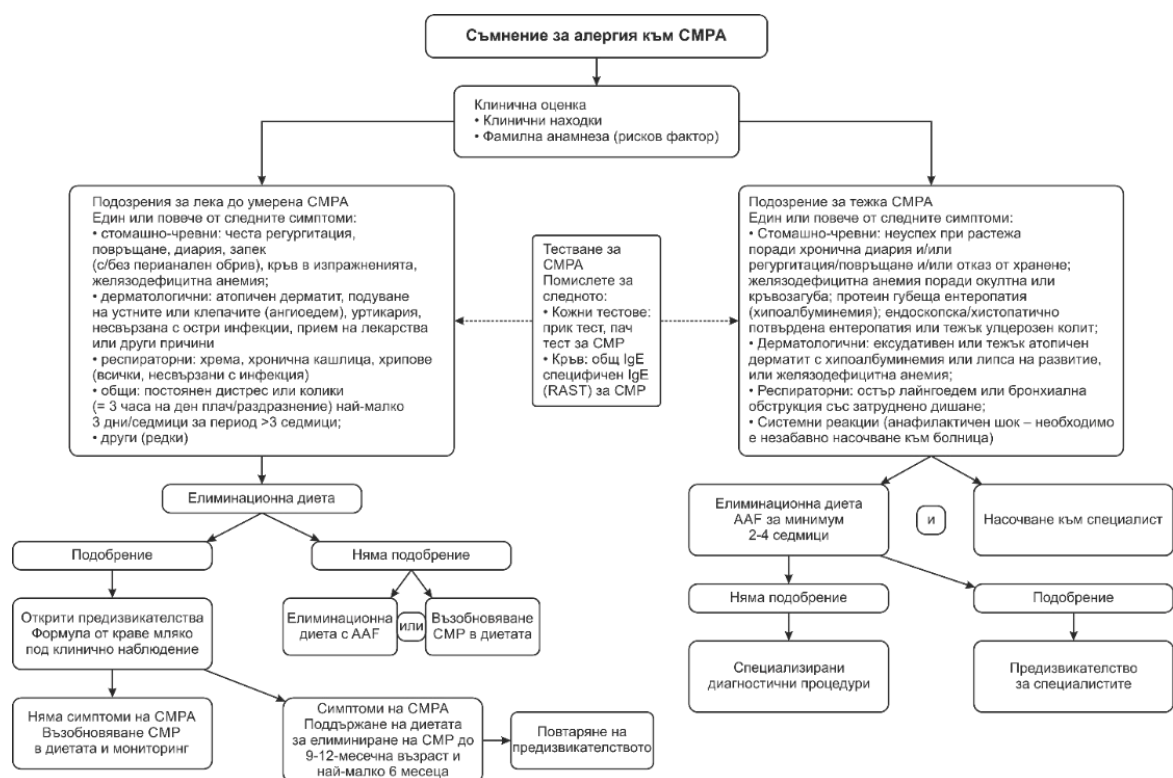


Фигура 4. Млечната стълба

Изключителното кърмене през първите 4–6 месеца от живота намалява риска от СМРА и от най-тежките алергични прояви в ранна кърмаческа възраст (224). Разликата между кърмени и хранени с адаптирано мляко бебета се отразява върху продължителността на алергиите. Принципите на управление също се различават. Управлението на кърмените бебета зависи от намаляването на натоварването с алергени на майката и стриктното избягване на СМР при допълнително хранене. Препоръчва се изключителното или частичното кърмене да продължи, освен ако тревожните симптоми не изискват различно лечение (114). Колкото по-рано се развие СМРА, толкова по-голям е рискът от забавяне на растежа (113).



Фигура 5. Алгоритъм за диагностика и управление на алергия към протеини от краве мляко (СМРА) при изключително кърмени бебета



Фигура 6. Алгоритъм за диагностика и управление на алергия към протеини от краве мляко (СМРА) при кърмачета, хранени с адаптирано мляко

Привеждат се сигнални симптоми и констатации, показващи тежка СМРА като възможна причина.

Таблица 16. Тревожни симптоми/признаци на тежка СМРА (могат да бъдат открити самостоятелно или в комбинация)

Засягане на органи	Симптоми и находки
Стомашно-чревен тракт	Липса на развитие поради хронична диария и/или отказ от хранене и/или повръщане.
	Желязодефицитна анемия поради окултна или макроскопска кръвозагуба.
	Хипоалбуминемия.
	Ендоскопски/хистологично потвърдена ентеропатия или тежък колит.
Кожа	Ексудативен или тежък атопичен дерматит със СМА с хипоалбуминемия или липса на растеж или желязодефицитна анемия.
Респираторен тракт (без връзка с инфекция)	Остър ларингедем или бронхиална обструкция със затруднено дишане.
Общи	Анафилаксия.

За съжаление, няма нито един симптом, който да е патогномоничен за СМРА. Най-честите симптоми се проявяват, но не винаги през първите седмици след въвеждането на СМР. Много деца с СМРА развиват симптоми в поне два от следните органи: стомашно-чревен тракт (50-60%), кожа (50-60%) и респираторен тракт (20-30%) (108). Могат да варират от леки до умерени до тежки, въпреки че по своята същност това разделяне е субективно. Тези, които излагат детето на непосредствен животозастрашаващ риск (като анафилаксия или оток на ларинкса), могат да попречат на нормалното развитие на детето (като „забавяне на растежа“) (вж. Таблица 17).

Засягане на органи	Симптоми
Стомашно-чревен тракт	честа регургитация
	повръщане
	диария
	запек (с/без перианален обрив)
	кръв в изпражненията
	желязодефицитна анемия
Кожа	атопичен дерматит със сенсibiliзация към краве мляко
	подуване на устните или клепачите на очите (ангиоедем)
	уртикария, която не е свързана с остри инфекции, прием на лекарства или други причини
Респираторен тракт (без връзка с инфекция)	хрема (отит на средното ухо)
	хронична кашлица
	хрипове
Общи	персистиращ дистрес или колики (плач/раздразнение за ≥ 3 h на ден) поне 3 дни/седмица за период от >3 седмици

Таблица 17. Най-честите симптоми на СМРА

Изброяват се насоки за лечението на СМРА (102):

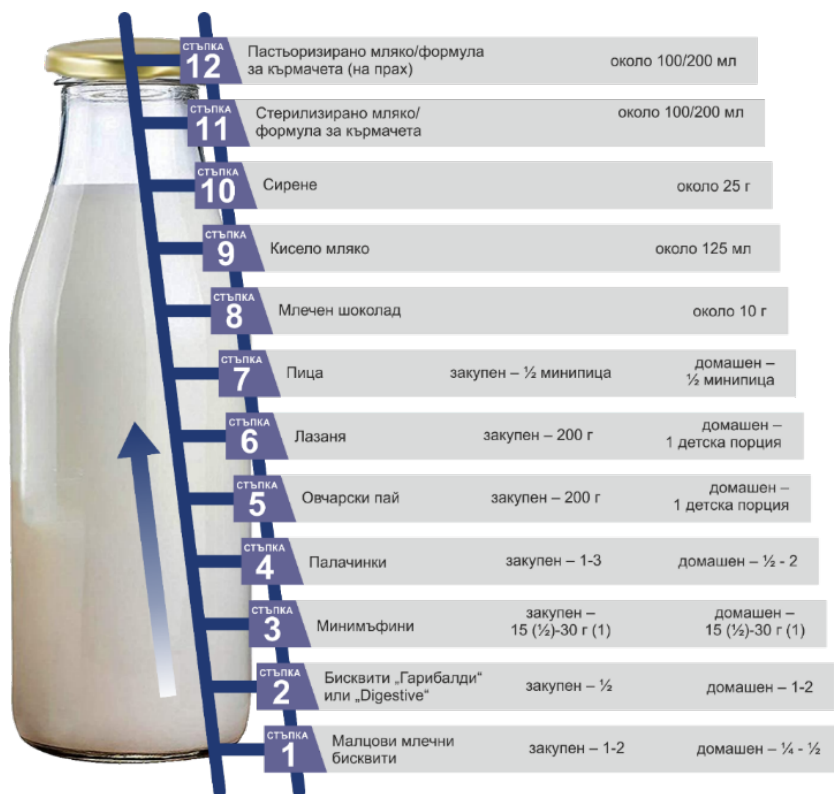
- 1) Стриктна диета и избягване на протеини от краве мляко, което е от основно и първостепенно значение за управлението на СМРА.
- 2) За всички деца с СМРА трябва да се предоставят препоръки за заместване на млякото.
- 3) Децата с СМРА, изложени на риск от недोхранване, трябва да бъдат обучени относно избягването на мляко, хранителна адекватност, заместване на млякото и повторно въвеждане от алерголог.

- 4) Изборът на заместител на краве мляко трябва да се обмисли, като се вземе предвид възрастта на детето, тежестта на СМРА и други алергии и хранителния състав, както и вкусови качества на заместителя.
- 5) Избягването на майчиното мляко е необходимо при кърмени бебета със симптоми на СМРА, докато се хранят изключително с кърма.
- 6) Аминокиселинната формула се препоръчва за деца с тежка IgE-медирана СМРА с висок риск от анафилаксия, тежка не-IgE-медирана СМРА или изключително кърмени бебета с алергични симптоми.
- 7) Екстензивно хидролизираната формула остава първият избор за лечение на СМРА при деца под 6 месеца с нисък риск от анафилактични реакции.
- 8) Соевото мляко може да се обмисли при кърмачета на възраст над 6 месеца и без алергия към соя.
- 9) Частично хидролизираната формула и козето мляко не са подходящи за лечение на СМРА за никоя възраст. Немлечни напитки като оризово мляко и овесено мляко не трябва да се използват за лечение на СМРА при кърмачета, но могат да се използват при деца над 12 месеца и възрастни.
- 10) Докато оралната имунотерапия показва обещаващи резултати при лечението на СМРА, това не е препоръчително, препоръчва се за рутинна клинична практика поради несигурна дългосрочна поносимост и данни за безопасност.
- 11) Повечето случаи на СМРА претърпяват обратно развитие в детството, а бебетата и децата с СМРА трябва да се преоценяват на 6-12 месеца за развитие на толеранс към протеина на кравето мляко и готовност за повторно въвеждане на мляко.
- 12) Повторното въвеждане на мляко трябва да се извършва по систематичен и степенуван начин според „млечната стълба“, както е представено на Фигура 7. Повторното въвеждане може да се извършва у дома за деца само с леки симптоми.

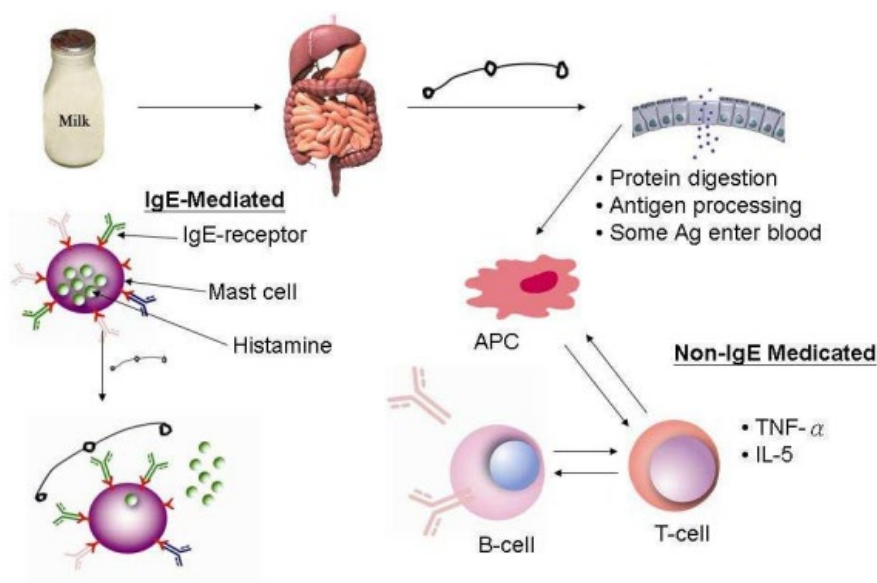
Прилага се схематична диаграма, илюстрираща хипотетичния стомашно-чревната и имунна система. Храносмилателните процеси и усвояването на храната зависят от стомашна киселинност, ензимно храносмилане и тесни връзки. Това е

последвано от обработка на антигена локално в плаките на Реуер, което след това води към IgE, не-IgE или смесен тип медирана хранителна свръхчувствителност. Има непрекъснато взаимодействие на клетъчни и хуморални молекулни фактори и сигнални пътища (102).

Прилага се онагледяващ материал на Млечна стълба (Фигура 7).

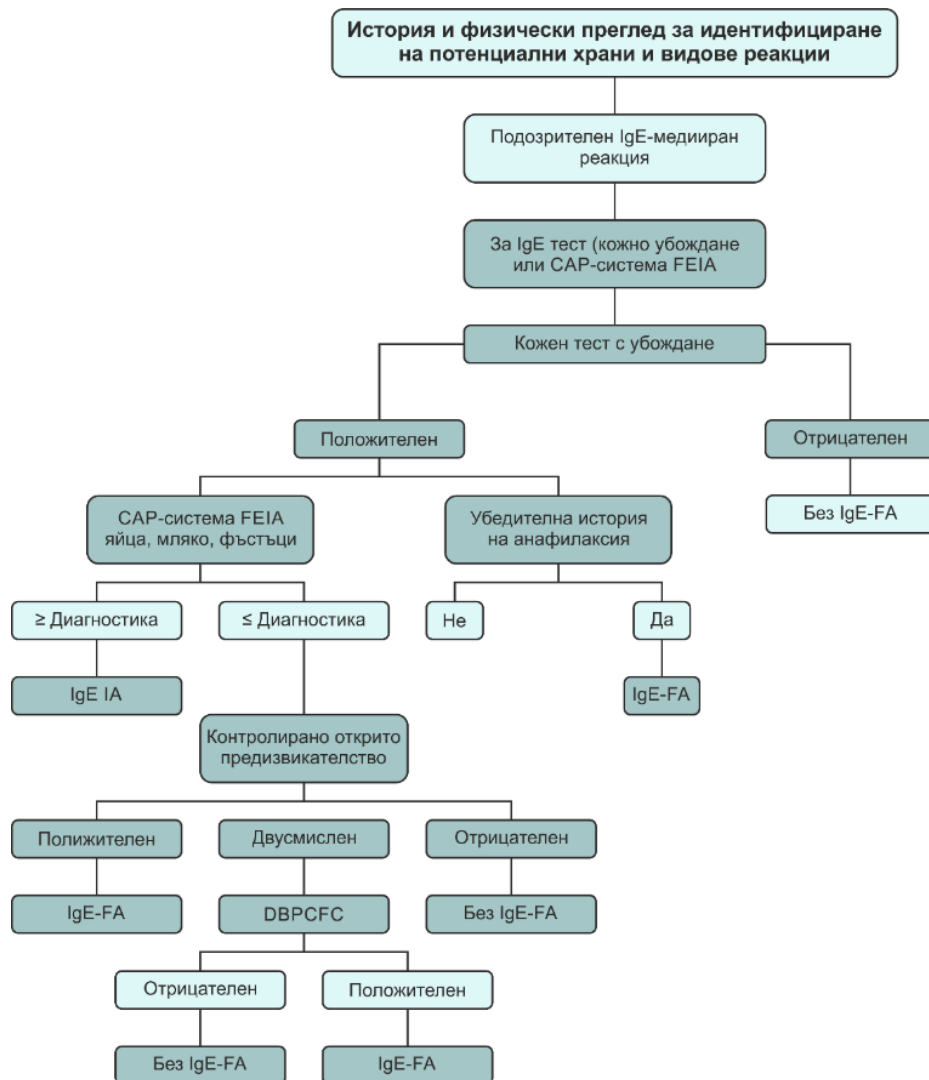


Фигура 7. Млечна стълба



Фигура 8. Имуен системен отговор

Прилага се диагностичен алгоритъм за IgE медирана хранителна алергия, включително СМРА (Фигура 8).



Фигура 9. Варианти за диетично лечение на СМРА

Представят се опции за диетично лечение на СМРА въз основа на клинични представяния (Фигура 9). Използват се следните обозначения:

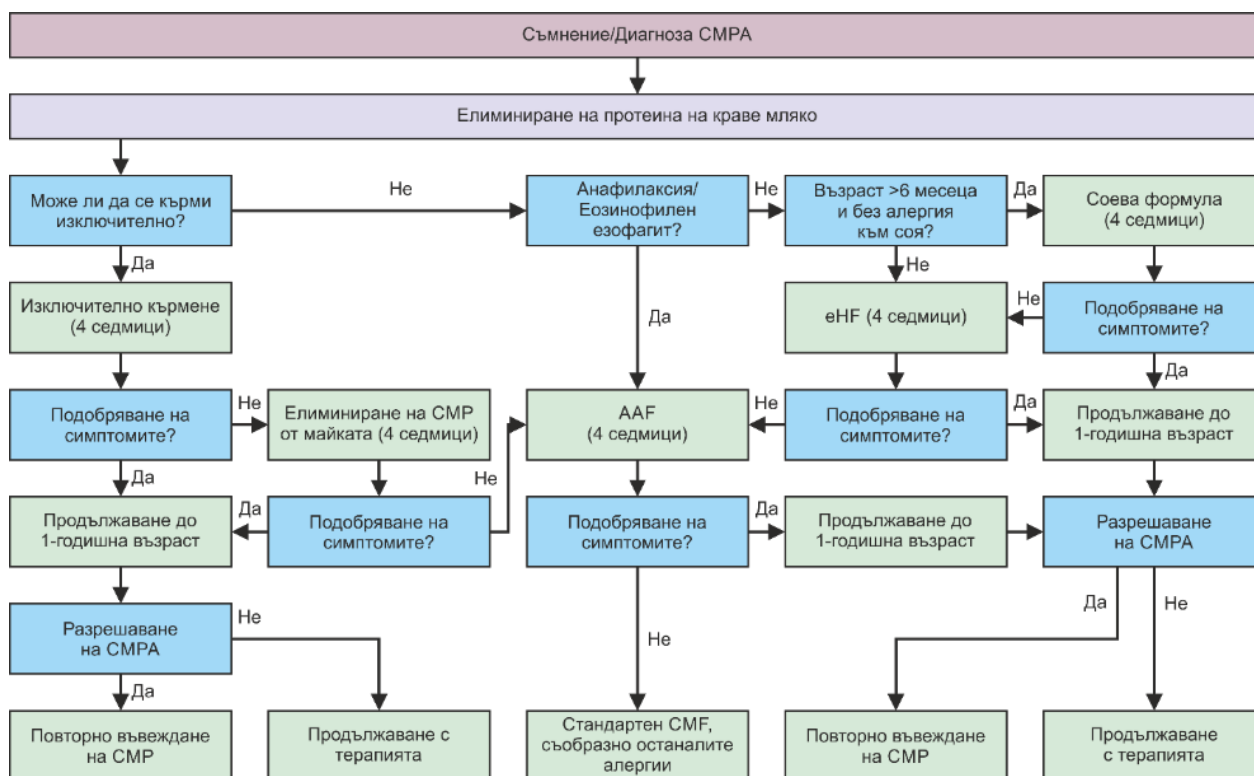
- ENF = екстензивно хидролизирана формула;
- AAF = формула на аминокиселини;
- SF = соева формула.

Таблица 18. Опции за диетично лечение на СМРА
Източник: авторска разработка

Клинично представяне	Опции за лечение		
	Първи избор	Втори избор	Трети избор
IgE-медирана			
Анафилаксия	AAF	EHF	SF
Остра уртикария или ангиоедем	EHF или SF	AAF	
Астма	EHF или SF	AAF	
Ринит	EHF или SF	AAF	
Орални/стомашно-чревни симптоми	EHF или SF	AAF	
Не-IgE-медирана			
ЕоЕ	AAF		
Атопичен дерматит със сенсibiliзация към краве мляко	EHF	AAF или SF	
GERD	EHF	AAF	
Ентеропатия, предизвикана от протеини на кравето мляко	EHF	AAF	
Ентероколит, предизвикан от хранителни протеини	EHF	AAF	
FPIES	EHF	AAF	
Тежка раздразнителност (колики)	EHF	AAF	
Констипация	EHF	AAF	
Индуцирана от мляко хронична белодробна болест (Синдром на Хайнер)	EHF	AAF	

От показаната таблица следва заключението, че най-честият избор за лечение при първа възможност при всички алергични прояви е EHF. При втора възможност е AAF. SF е най-малко предпочитаният вариант, като до трети избор не се стига.

Алгоритъм за управление на алергия към протеини на кравето мляко е показан на Фигура 10.

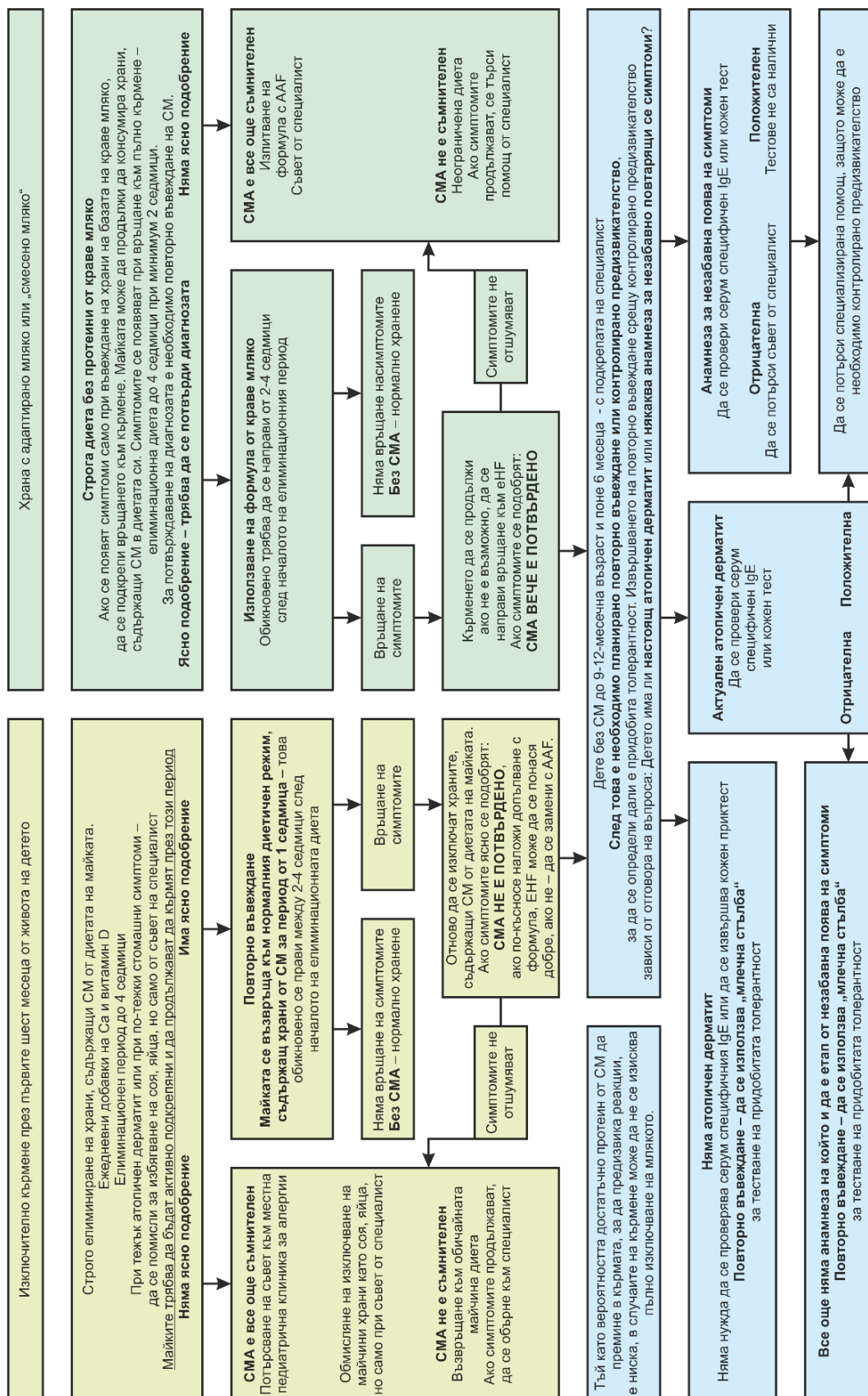


Фигура 10. Алгоритъм за управление на алергия
Източник: авторска разработка

Важно е да се имат предвид следните показатели:

1. Кърмещите майки трябва да изключат всички продукти, съдържащи СМР от диетата си и да приемат калциеви добавки, ако бебето е симптоматично, докато е кърмено изключително. Бебета на 6 месеца или повече получават майчиното мляко като основна храна и трябва да получават добавки с витамин D.
2. Соевата формула може да се използва, ако еНФ не е налична или неприемлива при бебета на възраст над 6 месеца и без алергия към соя. Частично хидролизирана формула, млечна формула без лактоза и козе формула не трябва да се използват за лечение с СМРА.
3. Статусът на СМРА трябва да се преоценява на всеки 6 до 12 месеца.
4. СМР се въвежда отново систематично при спонтанно разрешаване на СМРА.

Управление на лека до умерена алергия към СМ без IgE (CMA)



Фигура 11. Управление на лека до умерена алергия към краве мляко при не-IgE (CMA)
Източник: авторска разработка

ДИСКУСИЯ

СМРА е най-често срещаният тип хранителна алергия при по-малките деца. Прогнозата обикновено е добра, като повечето деца развиват толерантност преди училищна възраст. Децата могат да имат широк спектър от симптоми, които варират от леки до тежки; кожни реакции като ангиоедем и уртикария и стомашно-чревни симптоми са най-честите прояви на СМРА. Приблизително една трета от пациентите с СМРА страдат от множество хранителни алергии; тежки състояния като анафилактичен шок (9%), еозинофилен езофагит (4,7%) и индуциран от хранителен протеин ентероколит (1%) също могат да се развият при някои деца (13). Навременната и точна диагноза и лечение са от съществено значение за правилния растеж и развитие на децата с тази диагноза.

Хранителната алергия се определя като неблагоприятна имунна реакция в отговор на излагане на специфичен вид храна. Последните проучвания показват нарастване на разпространението на хранителните алергии, засягащи до 10% от населението, особено в индустриализираните райони (27).

СМР е един от най-ранните алергени в живота на бебето. СМР алергията (СМРА) е имуномедирана реакция на свръхчувствителност към протеини в кравето мляко, главно към казеин и β -лактоглобулин (10). Това е педиатрично алергично заболяване, което изчезва в почти всички случаи с възрастта. СМРА може да се прояви с различни специфични и неспецифични симптоми и не трябва да се бърка с непоносимост към лактоза, неспособност за смилане на лактоза. Клиничните прояви варират в зависимост от вида на предизвиканата имунна реакция (IgE-медирана, не-IgE-медирана, смесена), чувствителността към алерген и възрастта на пациента, поставяйки важни диагностични предизвикателства пред лекарите (15). Точна и навременна диагноза, оптимално управление, както и прилагане на мерки за предотвратяване на хранителни заболявания са важни за нормалния растеж и развитие и минимизират тежестта върху здравната система.

Няколко международни насоки правят преглед на съществуващата литература и предлагат конкретни препоръки за диагностика, управление и превенция на СМРА – това са BSACI, DRACMA и ESPGHAN. Въпреки това, тъй като хранителната алергия и нейното управление са до голяма степен повлияни от социалния контекст, хранителните навици и наличните ресурси, се насърчава разработването на

специфични за региона насоки, които биха отговаряли на нуждите на деца от всички социални класи в страните, за които са предназначени. Затова в дисертацията се прилага диагностичен алгоритъм за определяне нивото на толеранса към кравето мляко.

Рисковите фактори за персистираща СМРА могат да включват:

- ⇒ клинична диагноза астма, ринит, екзема, ранни респираторни симптоми с кожата и/или стомашно-чревния тракт, симптоми и положителна фамилна анамнеза за атопично заболяване (12);
- ⇒ тежки симптоми по време на диагнозата (16);
- ⇒ по-голям диаметър на папулата при SPT с прясно мляко – всяко увеличение от 1 mm в диаметъра на папулата се свързва с по-голяма продължителност на болестта;
- ⇒ клиничен тип СМРА – няколко проучвания установяват, че 15% от децата с IgE-медирана СМРА остават алергични след 8,6 години, докато всички деца с не-IgE-медирана СМРА надрасват алергията си след 5 години (32).

По литературни данни, алергията към краве мляко се появява в ранна детска възраст от първите два месеца от живота (17). Алергията към яйца обикновено се проявява с първия прием на храната, през второто полугодие от живота до 1-годишна възраст (7). В изследвана популация на Doti et al. (17) средната възраст на поява е 9 месеца за алергия към краве мляко и 12 месеца за алергия към яйца.

В литературата съществуват малко проучвания, с DBPCFC за потвърждаване на хранителната алергия. Те включват проучването EuroPrevall (18) и проучването HealthNuts (22).

Проучването EuroPrevall включва 12 049 деца от девет европейски държави и 9336 са проследени до 2-годишна възраст. Общата честота на алергия към краве мляко е 0,54% (95% CI 0,41–0,70). В Холандия и Обединеното кралство честотата е 1%, докато в Литва, Германия и Гърция е под 0,3% (25). Средната честота на алергии към кокоши яйца е 1,23% при деца под 2-годишна възраст; случаите варират от 2% в Обединеното кралство до по-малко от 0,1% в Гърция (36).

Немалко изследователи и учени стигат до становището, че единствената налична в момента стратегия за лечение на хранителни алергии е стриктната

елиминационна диета. Този тип „пасивно“ отношение (6) не преодолява риска от случайни реакции, дължащи се на неволно приемане на хранителния алерген (35). Пациенти с хранителни алергии, изложени на риск от сериозни реакции, трябва винаги да носят в комплекта лекарства и автоинжектор с адреналин (20). За управлението на хранителната алергия е спешно необходим „активен“ подход, като специфична алергенна имунотерапия, която в момента се разработва и се използва само за изследователски цели (21).

През последните години изследванията в областта на медицината и фармацевтиката се фокусираха върху иновациите в терапията на хранителните алергии с обещаващи резултати, като се използват модифицирани форми на алергени (прах, висока температура, хранителна матрица, средства за доставка) и подобряване на безопасността и придържането. Една важна стъпка напред е разрешаването от регулаторните агенции FDA и EMA на първия стандартизиран продукт за лечение на алергия към фъстъци (Palforzia®, AR101®) (32). Също така, разработен е епикутанен метод за лечение с фъстъци, мляко и яйце (Viaskin®) и очаква разрешение за търговската му дистрибуция (37). Изследванията на други стратегии са в ход (химическа модификация на алергени, бактериални плазмидни ДНК ваксини, пептиди, алтернативни пътища на приложение, пробиотици, биологични агенти) и на различни етапи на развитие (8, 34, 28).

ИЗВОДИ

Правят се следните изводи, въз основа на проведеното емпирично проучване за установяване посредством различни алергични изследвания (прик тестове, епикутанни тестове, ин витро тестове за специфични ИгЕ, провокационни проби) нивото на толеранса към кравето мляко при деца.

1. Установява се, че най-често срещаните алергични прояви при двете групи изследвани деца е макулопапулозен обрив (22.7%), следван от уртикария (19.8%), екзацербация на топичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко (18.6%) и алергичен проктоколит (18.2%).
2. При респонденти под 24-месечна възраст се наблюдава като най-често срещана алергична проява и най-висок процент за алергичен проктоколит (24.4%) и уртикария (24.4%), следвани са от екзацербация на атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко (17.8%) и макулопапулозен обрив (16.3%).
3. При деца над 24-месечна възраст се наблюдава като най-често срещана алергична проява в най-високо процентно съотношение от изследваната група макулопапулозен обрив (30.4%), следван от екзацербация на атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко (19.6%) и ангиоедем (18.8%). Процент на внимание заслужава и проявата на уртикария (14.3%) при тази група деца.
4. Петте най-често срещани алергични прояви както при момчета, така и при момичета са алергичен проктоколит, макулопапулозен обрив, екзацербация на атопичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко, уртикария, ангиоедем.
5. Не може да се докаже никакво значимо полово различие за проявата най-често срещаните алергични реакции – всички приложени тестове на Клопер-Пирсън за разлика в два относителни дяла са с „p“ резултати > 0.05 .
6. Най-често срещаното алергично проявление както при момчетата, така и при момчетата е макулопапулозен обрив (22.7% при момчета и 21.9% при момичета), като при момичетата начело се проявява с ниска процентна разлика алергичния проктоколит (22.9%).

7. При алергични реакции по провокационна проба с краве мляко от общата извадка се установява най-висок процент на алергичен контактен дерматит (100%), следван от алергичният проктоколит (97.8%) и ангиоедем (96.7%).
8. Единственият значим ефект при проявените дялове на алергични реакции е потвърден за ангиоедем - ≥ 0.35 , който се проявява значително по-често от общото ниво.
9. При установяване степента на корелация между провокационната проба (златен стандарт) и резултата от ин витро тестовете, приквестовете, епикутанните тестове и симултанното им приложение при различните нозологични единици се разбира, че връзката между резултатите по провокационната проба и серумни специфични ИгЕ е оценена като статистически незначима – Крамер тест $p = 0.453$.
10. Връзката с приквест с краве мляко също така е потвърдена, като статистически незначима.
11. Сравнението с епикутанния тест с краве мляко показва подобни резултати – отсъствие на значима връзка – увеличаване на специфичността, но допълнително намаляване на чувствителността до 11.1%.
12. Отсъствието на статистически значима връзка между всеки един от трите теста спрямо резултатите от провокационната проба с краве мляко, както и потвърдената статистически значима връзка между комбинацията от трите теста спрямо резултатите от провокационната проба с краве мляко, не се определя от вида на нозологичната единица.

ОСНОВНИ ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

Правят се следните научни приноси въз основа на емпиричното изследване и диагностичния алгоритъм:

Оригинални

1. За първи път в България е проведено емпирично проучване относно най-честите прояви на алергични реакции при АПКМ.
2. За първи път в България е проведено емпирично проучване за определяне на толеранса към кравето мляко на пациенти с АПКМ.
3. За първи път в България се използва епикутанно тестване за определяне на толеранса към краве мляко.
4. За първи път в България се анализира диагностичната стойност на всеки един от методите за диагностика на АПКМ, реферирани към провокационна проба с краве мляко.
5. За първи път в България се изследва диагностичната стойност на комбинираното приложение на различните диагностични тестове за определяне на толеранса към кравето мляко.

Научно-теоретични

1. Детерминира се клиничното протичане на хранителната алергия и се извеждат основните алергични реакции при провокации.
2. Проследява се епидемиологията, патогенезата и патофизиологията на ИгЕ медирана АПКМ.
3. Детерминира се клиничната картина на ИгЕ медирана АПКМ и се разкриват диагностичните тестове.
4. Детерминира се превенцията на хранителните алергии и методи за лечение и предотвратяване.

Научно-практически и потвърдителни

1. В изследването се стига до заключението, че най-честите прояви на алергични реакции са пет – алергичен проктоколит, макулопапулозен

обрив, екзацербация на атопичен дерматит със сенсibiliзация към краве мляко, уртикария, ангиоедем.

2. Най-често срещаното алергично проявление при момичетата е макулопапулозен обрив, а при момичетата се проявява алергичния проктоколит.
3. Разработва се диагностичен алгоритъм за определяне нивото на толеранс към СМ. Изброяват се насоки за лечението на СМРА, като една от най-често препоръчваните е стриктната диета.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Димитров, З., Асоциация на атопичен дерматит с персистираща алергия към протеините на кравето мляко (АПКМ) в детска възраст. Дерматология и венерология 2023; LXII (1): 15-20. ISSN 0417-0792.

2. Димитров, З., Възможна ли е профилактика на алергичните болести. Мединфо 2021; 7: 72-76. ISSN 2603-4158.

3. Димитров, З., Хранителните алергии. Какво трябва да знаем и как да се предпазим. Здраво дете 2017; <https://zdravodete.bg/food-allergy-zlatko-dimitrov/>

4. Димитров, З., Хранителна алергия – основни диагностични и терапевтични насоки. Практическа педиатрия 2018; 3. ISSN 1311-0756.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- 1. Димитров, З.,** Диагностично значение на специфичен ИгЕ в диагностиката на алергията към протеините на кравето мляко. VII Национален конгрес по алергология с международно участие 16-18 ноември 2018.

ДУМИ НА БЛАГОДАРНОСТ

Бих искал да изкажа личните си благодарности и респект към своя научен ръководител чл. кор. проф. д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н за професионалното и отговорно отношение към мен, както и за градивната критика в процеса на съставянето на научния труд. Неговата помощ е безценна за мен като човек и като лекар.

Благодарности и признателност на Клиника по кожни и венерически болести към „Аджибадем Сити клиник УМБАЛ „Токуда“ ЕАД за доверието да съм техен докторант.

Благодарности и на всички колеги, семейството ми, моите близки и познати, които ме подкрепиха в извървяването на този нелек и отговорен път за мен към личностна и професионална реализация.