

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Чміль Альона Ігорівна

УДК: 616-056.3:641.3(595.3+594):616-053.2:612.017

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ТА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА
МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ»**

22 «Охорона здоров'я»
228 – «Педіатрія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

чміль підписано цифровою
альона підписю чміль альона
дата 2026.01.28 19-57+12+06

Чміль А.І.

Науковий керівник: Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук,
професор

Київ-2026

АНОТАЦІЯ

Чміль А.І. Вікові особливості та клініко-імунологічна характеристика сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – Педіатрія – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОН України, Київ, 2026.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена віковим особливостям та клініко-імунологічній характеристиці сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей з алергічними станами. Медико-соціальна значущість проблеми зумовлена зростанням частоти харчової алергії, високим ризиком тяжких системних реакцій, у тому числі анафілаксії, а також труднощами діагностики через наявність безсимптомної сенсibilізації, частота виявлення якої зросла при поширеності мультикомпонентної точної молекулярної алергодіагностики (PAMD@). При використанні PAMD@ все більше пацієнтів можуть бути виявлені із сенсibilізацією до харчових продуктів, щодо яких не має достатньо переконливої клінічної картини для підтвердження діагнозу харчової алергії, а тому існує потреба у проведенні дороговартісних та ризикованих оральних провокаційних проб. Альтернативою для ряду пацієнтів можуть стати прогностичні моделі, що дозволять встановлювати ризик розвитку клінічних проявів харчової алергії неінвазивно. Після алергії на білок коров'ячого молока та яйце, алергія на рибу, ракоподібних та молюсків займає провідне місце у структурі потенційно небезпечних алергічних реакцій у дітей. Уникати даних алергенів складно через їх широке представлення в харчовій промисловості та перехресну реактивність між видами. Ведення таких пацієнтів потребує комплексного, науково обґрунтованого підходу із застосуванням сучасних можливостей точної молекулярної алергодіагностики та статистичних методів для стратифікації даних пацієнтів за групами ризику.

Мета дослідження: Оптимізація діагностики харчової алергії при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей на основі вивчення вікових особливостей сенсibilізації, клініко-анамнестичних та імунологічних досліджень за допомогою точної молекулярної алергодіагностики.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей різного віку з алергічними станами на основі проведення точної молекулярної алергодіагностики з різних регіонів України.
2. Проаналізувати клініко-анамнестичні дані дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків з урахуванням віку та тяжкості клінічних проявів.
3. Дослідити зв'язок клініко-анамнестичних та імунологічних показників у дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків з урахуванням віку та тяжкості клінічних проявів.
4. Визначити фактори ризику та розробити діагностичну модель на основі логістичної регресії для виявлення пацієнтів з наявною сенсibilізацією, що мають високий ризик розвитку алергічної реакції.
5. Дослідити ефективність розробленої діагностичної моделі на основі логістичної регресії.

Для виконання завдань дослідження на першому етапі з метою вивчення спектру сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей різного віку ретроспективно оцінені результати точної молекулярної алергодіагностики у 3513 пацієнтів, які мали підозру на алергічні стани (харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма, атопічний дерматит), віком від 1 року до 18 років із різних регіонів України. Діагноз алергічних захворювань було встановлено відповідно до критеріїв EAACI. Пацієнтів було обстежено за допомогою молекулярного мультикомпонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 («Macro Array Diagnostics GmbH», Австрія). Визначено рівні специфічних IgE понад 0,3 kUA/L до екстрактів та алергенних молекул риби (β -парвальбуміни), ракоподібних та молюсків (тропоміозини, аргінінкінази тощо).

Серед 3513 обстежених дітей, на першому етапі, сенсibilізація до риби та морепродуктів була виявлена у 529 (15,1%) пацієнтів. Найчастіше сенсibilізація спостерігалася в дітей віком 6–8 років (32,7%) та 3–5 років (23,3%). У обстежених пацієнтів південного та центрального регіонів достовірно частіше відмічалася сенсibilізація до морепродуктів (21,2% та 19,8% відповідно) порівняно із західним (8,8%), північним (13,9%) та східним (15,3%) регіонами проживання. Серед сенсibilізованих дітей переважала чутливість до риби. Найчастіше зустрічалася сенсibilізація до β -парвальбумінів: коропа (Cyp s 1) — 55,0%, тріски (Gad m 1) — 52,2%, лосося (Sal s 1) — 45,2%, а також був встановлений рівень сенсibilізації до лобстерів (14,9%), крабів (14,4%) та устриць (13,8%).

На другому етапі дослідження, що мав на меті визначити особливості клінічного перебігу та взаємозв'язок між анамнестичними даними та клінічними проявами було відібрано 318 дітей із клінічними проявами серед обстежених попередньо 529 сенсibilізованих пацієнтів. Відібрані діти мали чіткі підтверджені клініко-анамнестичні дані за харчову алергію до риби, ракоподібних та молюсків. Серед обстежених дітей із клінічними проявами найчастіше зустрічалася алергія до риби — у 182 (57,2%) пацієнтів, рідше до ракоподібних та молюсків — у 103 (32,2%) та поєднана алергія — у 33 (10,4%) дітей. У дітей раннього віку (1–3 роки) статистично достовірно переважала алергія до риби (81,5%), тоді як частота алергії до ракоподібних та молюсків зростала з віком, досягаючи 42,1% у групі 13–18 років. Найбільш поширеними симптомами алергії були нудота (82,1–100%) та блювання (42,3–100%). У дітей з алергією на рибу достовірно частіше спостерігалися кропив'янка та ангіонабряк (33,3–90,7%) порівняно з дітьми з алергією на ракоподібних (18,8–36,4%). Тяжкі системні реакції (анафілаксія) найчастіше виявлялися у пацієнтів із поєднаною сенсibilізацією до морепродуктів — у 21,2% випадків, порівняно з ізольованою алергією до риби (8,8%) або ракоподібних (2,9%).

Для дослідження імунологічних особливостей сенсibilізації у дітей на третьому етапі дослідження були визначені рівні загального імуноглобуліну E (tIgE) та специфічних імуноглобулінів E (sIgE). Спостерігалася залежність рівня

tIgE від наявності клінічних проявів та типу сенсibilізації. У дітей із клінічними проявами рівні tIgE були достовірно вищими, ніж у дітей з безсимптомною сенсibilізацією. Найбільший вміст tIgE (до 590,2 kU/L) визначався у підлітків (13–18 років) із поєднаною сенсibilізацією до риби та морепродуктів, що свідчить про високу atopічну реактивність цієї групи. Встановлено, що рівні sIgE також корелюють з тяжкістю проявів. Діти з тяжкими проявами алергії (анафілаксією) мали статистично достовірно ($p < 0,05$) вищі середні рівні sIgE до основних алергенів, ніж діти з легким ступенем тяжкості. Рівні sIgE до β -парвальбумінів риб (Cyp s 1, Gad m 1) були найвищими у віковій групі 4–6 років, тоді як вміст sIgE до алергенів ракоподібних (Pen m 1, Chi spp.) достовірно зростав з віком.

На четвертому етапі дослідження, з метою оптимізації діагностичного шляху та зменшення потреби у проведенні ризикованих оральних провокаційних проб, було розроблено прогностичну модель оцінки ризику клінічних проявів при сенсibilізації до β -парвальбуміну лосося (Sal s 1), який був обраним через значну популярність у харчовій промисловості. За результатами бінарної логістичної регресії визначено ключові фактори ризику виявлення клінічних проявів алергії: кількість молекул β -парвальбумінів риб, до яких сенсibilізований пацієнт (ВШ 1,99), 4 клас сенсibilізації (ВШ 1,85), наявність респіраторної алергії (ВШ 1,84) та atopічного дерматиту (ВШ 1,59). Фактором захисту виступив 1 клас сенсibilізації (ВШ 0,26). Розроблена модель дозволяє розрахувати індивідуальний Індекс Ризику (RI), що дає змогу клініцистам із високою вірогідністю (AUC 0,83) прогнозувати ймовірність розвитку алергічної реакції та приймати рішення щодо необхідності елімінаційних заходів без проведення провокаційних тестів у пацієнтів групи високого ризику. Для клінічного використання, логарифмічний індекс ризику, за допомогою статистичної нормалізації був переведений в 100 бальну шкалу, де показник ризику вище 95% відповідав оцінці у 50 балів та вище. При встановленні порогу в 95% ризику розвитку клінічних проявів ХА до лосося, специфічність моделі (AUC – 0,83) відповідно складає 95%, а чутливість 40%. Тобто, дана модель здатна точно виявляти 40% усіх пацієнтів із клінічними проявами ХА і не потребують проведення оральної провокаційної проби, допускаючи помилки не

більш ніж у 5% випадків. Інші 60% дітей із сенсibilізацією до лосося будуть потрапляти в «сіру зону» де проведення провокаційних проб є необхідним для встановлення остаточного діагнозу. Отримані дані є важливими, так як дозволяють скоротити використання провокаційних проб в 1,7 рази. Загальна здатність моделі характеризується 86% чутливістю та 72% специфічністю

На п'ятому етапі дослідження проводилась клінічна оцінка розробленої моделі на основі відібраних 65 пацієнтів із підозрою на алергічні стани та сенсibilізацією до β -парвальбуміну лосося. До першої групи увійшли 47 пацієнтів, які вже мали попередньо встановлений діагноз харчової алергії, підтверджений чіткою клінічною картиною (ангіоневротичний набряк, кропив'янка, анафілаксія) безпосередньо після вживання лосося. За результатами комп'ютерного моделювання, у 45 (95,7%) пацієнтів цієї групи розрахований прогностичний бал перевищив 50 одиниць, що відповідало ймовірності реакції >95%. Такий результат дозволив би ретроспективно віднести цих пацієнтів до групи високого ризику і уникнути проведення провокаційних проб. Лише у 2 (4,3%) пацієнтів з наявною клінікою фінальний бал склав менше 50 одиниць. Згідно з нашим протоколом, такі пацієнти потрапляють у діагностичну «сіру зону», що є прямим показанням до проведення оральних провокаційних проб для остаточної верифікації діагнозу. Окремо було проаналізовано другу групу з 18 пацієнтів, у яких лабораторно виявлялася сенсibilізація до компонентів β -парвальбуміну лосося, проте були відсутні будь-які клінічні прояви алергії в анамнезі при його споживанні (безсимптомна сенсibilізація). У даній групі модель продемонструвала високу специфічність: у 17 випадках алгоритм коректно розраховував низький ризик (<50 балів), що співпало з відсутністю симптомів. Лише 1 (5,6%) пацієнт був помилково класифікований як такий, що має ризик клінічних проявів (хибно-позитивний результат)

Отже, за результатами дослідження були виявлені відмінності в профілях сенсibilізації пацієнтів у різних регіонах України з превалюванням патології у південних та центральних областях. Визначена залежність клінічних проявів від віку, джерела сенсibilізації та рівнів загального і специфічних IgE. Встановлено,

що поєднана сенсibilізація асоціюється з найвищими рівнями tIgE та найвищим ризиком анафілаксії. Розроблена прогностична модель створює основу для персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів із сенсibilізацією до β -парвальбумінів лосося, що дозволяє зменшити частоту проведення ризикованих оральних провокаційних проб.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом (№6195 від 28.10.2025) для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Наукова новизна:

Дістала подальшого вивчення структура сенсibilізації до риби у дітей різного віку на основі проведення точної молекулярної алергодіагностики. Вперше встановлено, що серед українських дітей з алергопатологією сенсibilізація до риби превалює над ракоподібними та молюсками, з домінуванням чутливості до β -парвальбумінів коропа, лосося та тріски. Визначено регіональні особливості із найвищими показниками у південних та центральних областях, а також вікову динаміку з піком у віковій групі 6–8 років.

Вперше визначений профіль сенсibilізації до ракоподібних та молюсків у дітей різного віку на основі проведення точної молекулярної алергодіагностики. Встановлено, що серед цієї групи алергенів найчастіше джерелом сенсibilізації є лобстери, краби та устриці, а рівень сенсibilізації до ракоподібних достовірно зростає з віком, досягаючи максимуму у підлітків. Визначена частка поєднаної сенсibilізації до різних видів морепродуктів та особливості перехресної реактивності.

Дістало подальшого вивчення питання особливостей клініко-імунологічного перебігу проявів харчової алергії на рибу та морепродукти у дітей в залежності від сенсibilізації до окремих молекул та від віку. Встановлено пряму кореляцію між рівнями специфічних імуноглобулінів E та тяжкістю клінічних симптомів, де найвищі показники асоціюються з ризиком анафілаксії. Визначено вікову трансформацію клінічних проявів: від переважання шкірних реакцій на рибу у

дітей раннього віку до зростання частоти гастроінтестинальних розладів та системних реакцій на ракоподібних у старших вікових групах.

Вперше розроблено діагностичну модель логістичної регресії для виявлення ризику розвитку клінічних проявів у пацієнтів із сенсibilізацією до лосося (Sal s 1). Створена математична модель (AUC 0,83) на прикладі β -парвальбуміну лосося дозволяє з високою точністю прогнозувати клінічні прояви, що дає змогу уникнути проведення провокаційних проб у групах високого ризику.

Практичне значення отриманих результатів:

Клінічні спостереження довели, що для персоніфікованого ведення пацієнтів із підозрою на харчову алергію при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків показана необхідність проведення комплексних клініко-анамнестичних та імунологічних досліджень. Рекомендовано використовувати у практиці точну молекулярну алергодіагностику для виявлення сенсibilізації до окремих алергенних молекул з метою розмежування істинної та перехресної сенсibilізації.

Для стратифікації дітей за ризиком розвитку алергічних реакцій при сенсibilізації до алергенів β -парвальбумінів лосося показане комплексне обстеження з визначенням основних клініко-анемнестичних даних та імунологічних показників із використанням розробленої прогностичної моделі логістичної регресії.

В практику охорони здоров'я впроваджено застосування алгоритму прогнозування клінічних проявів на базі моделі логістичної регресії, що включає дослідження клініко-анамнестичних та імунологічних даних та визначення молекулярного профілю сенсibilізації у пацієнтів дитячого віку з алергією на β -парвальбумін лосося, що дозволяє обґрунтовано призначати елімінаційні заходи, знизити частоту проведення ризикованих діагностичних процедур у групах високого ризику, а також запобігає розвитку загрозливих для життя станів

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові дані щодо вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме оптимізації діагностики харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків у дітей шляхом визначення особливостей

анамнезу, клінічного перебігу та імунологічних показників, дослідження молекулярного профілю сенсibilізації, визначення ризику розвитку тяжких системних реакцій, удосконалення діагностичних заходів при алергії на лосося за допомогою прогностичної моделі логістичної регресії.

1. Поширеність сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків серед дітей України становить 15,1%, з переважанням чутливості до риби (55,4%) над ракоподібними та молюсками (36,1%) і низькою частотою поєднаної сенсibilізації до зазначених алергенів (8,5%). Встановлено, що найвища частота сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків спостерігаються у хлопчиків (62,2%) та дітей віком 7–12 років (16,2%), з достовірно вищою частотою у Південному (21,2%) та Центральному (19,8%) регіонах порівняно із Західним (8,8%) регіоном України. У структурі сенсibilізації домінують мажорні β -парвальбуміни коропа (55,0%), тріски (52,2%) і лосося (45,2%), а серед безхребетних — екстракти лобстера (14,9%), краба (14,4%) та тропоміозин креветок (12,3%). Пацієнти мають виражений атопічний фенотип із високою частотою реєстрації бронхіальної астми (41-51%), алергічного риніту (42-70%) та атопічного дерматиту (35-59%).

2. Клінічні прояви харчової алергії були виявлені у 60,1% сенсibilізованих до риби, ракоподібних та молюсків дітей. Сенсibilізовані пацієнти з клінічними проявами достовірно переважають при алергії до риби (62,1%) та у поєднанні з ракоподібними та молюсками (73,3%), з піком захворюваності у ранньому шкільному віці. У дітей 7–12 років із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків переважає безсимптомна сенсibilізація. Серед клінічних проявів харчової алергії домінують гастроінтестинальні (до 96,7%) та шкірні (до 79,6%) симптоми, а при поєднаній сенсibilізації - респіраторні симптоми, а саме утруднене дихання у 97,0% випадків. Встановлено генетичну схильність у пацієнтів із клінічними проявами харчової алергії: переважає обтяжений анамнез по материнській лінії (45,2–52,0%), проте у пацієнтів з полісенсibilізацією зростає вплив спадковості від обох батьків.

3. Найвищі рівні загального IgE притаманні дітям із поєднаною сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків ($383,1 \pm 89,9$ kU/L, з максимумом $580,2 \pm 154,7$

kU/L у 13–18 років), що значно перевищує ізольовану сенсibilізацію до риби ($186,1 \pm 42,4$ kU/L) чи ракоподібних та молюсків ($100,8 \pm 39,3$ kU/L). Виявлено вікову динаміку рівня загального імуноглобуліна E: при сенсibilізації до риби з віком відмічається зниження його вмісту (з 221,5 до 126,9 kU/L), проте при сенсibilізації до ракоподібних і молюсків - зростання (з 14,1 до 158,6 kU/L). Домінуючими молекулами в профілі сенсibilізації обстежених дітей з найвищим середнім рівнем специфічних імуноглобулінів E є β -парвальбуміни коропа Cyp s 1 ($17,1 \pm 2,5$ kU/L), тріски Gad m 1 ($16,3 \pm 6,5$ kU/L) та лосося Sal s 1 ($14,8 \pm 2,9$ kU/L). Концентрація специфічних IgE прямо корелює з тяжкістю харчової алергії: при тяжких реакціях рівні sIgE до Cyp s 1, Sal s 1 та тропоміозину Pen m 1 сягають 31,3–40,1 kU/L проти 5,1–9,7 kU/L у дітей без клінічних проявів. Отже, рівень sIgE понад 30 kU/L до мажорних молекул риби, ракоподібних та молюсків є прогностичним маркером тяжких алергічних реакцій, тоді як рівні <7 kU/L частіше свідчать про клінічно легші прояви харчової алергії.

4. На основі багатфакторного аналізу встановлено, що клінічно значуща алергія на β -парвальбумін лосося Sal s 1 асоціюється з наявністю в пацієнта комплексом статистично значущих клініко-імунологічних факторів: кількість молекул бета-парвальбумінів до яких чутливий пацієнт, вік, клас сенсibilізації, респіраторна алергія, сенсibilізація до інших харчових алергенів, atopічний дерматит, обтяжливий сімейний алергологічний анамнез та вигодовування. Розроблена модель логістичної регресії інтегрує 10 статистично значущих факторів і продемонструвала високу дискримінаційну здатність із площею під ROC-кривою $AUC=0,83$, де найбільш вагомими предикторами стали кількість розпізнаних молекул парвальбумінів (ВШ 1,99), 4-й клас специфічних IgE (ВШ 1,85) та наявність респіраторної алергії (ВШ 1,84). Встановлено, що при пороговому значенні (cut-off) 50 балів, що відповідає ймовірності реакції $>95\%$, модель забезпечує специфічність 95% та чутливість 40%, що скорочує потребу в інвазивній діагностиці (оральні провокаційні проби) у 1,7 раза.

5. Застосування прогностичної моделі логістичної регресії показала високу ефективність, забезпечивши коректну ідентифікацію 95,7% пацієнтів із тяжким

перебігом алергії та 94,4% осіб із безсимптомною сенсibilізацією. Використання нормалізованої 100-бальної шкали ризику дозволяє об'єктивно стратифікувати пацієнтів, виокремлюючи групу високого ризику (50–100 балів), де оральні провокаційні проби є небезпечними, та «сіру зону» (0–49 балів), що потребує подальшої верифікації.

Ключові слова: Алергічні захворювання, харчова алергія, шлунково-кишкові прояви, атопічний дерматит, бронхіальна астма, анафілаксія, сенсibilізація до риби, ракоподібних, молюсків, імунітет, специфічні IgE , молекулярна діагностика, якість життя, діти.

ABSTRACT

Chmil A.I. Age-related features and clinical-immunological characteristics of sensitization to fish, crustaceans, and mollusks in children. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 228 "Pediatrics". – Bogomolets National Medical University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2025.

Content of the abstract

This dissertation is devoted to the age-related features and clinical-immunological characteristics of sensitization to fish, crustaceans, and mollusks in children with allergic conditions. The medical and social significance of the problem is due to the increasing prevalence of food allergies, the high risk of severe systemic reactions, including anaphylaxis, and diagnostic difficulties due to the presence of asymptomatic sensitization, the detection rate of which has increased with the prevalence of Precision Molecular Allergy Diagnosis (PAMD@). With the use of PAMD@, an increasing number of patients may be identified with sensitization to foods for which there is no sufficiently convincing clinical picture to confirm the diagnosis of food allergy; therefore, there is a need for expensive and risky oral food challenges. Predictive models can serve as an alternative for a number of patients, allowing for the non-invasive determination of the risk of developing clinical manifestations of food allergy. Following allergies to cow's milk protein and eggs, allergy to fish, crustaceans, and mollusks occupies a leading place in the structure of potentially dangerous allergic reactions in children. Avoiding these allergens is difficult due to their widespread presence in the food industry and cross-reactivity between species. The management of such patients requires a comprehensive, scientifically grounded approach using modern capabilities of precision molecular allergy diagnosis and statistical methods for stratifying patient data by risk groups.

The aim of the research: To optimize the diagnosis of food allergy in children with sensitization to fish, crustaceans, and mollusks based on the study of age-related sensitization features, clinical-anamnestic, and immunological studies using precision molecular allergy diagnosis.

Objectives of the research:

1. To study the structure of sensitization to fish, crustaceans, and mollusks in children of different ages with allergic conditions from different regions of Ukraine based on precision molecular allergy diagnosis.
2. To analyze clinical-anamnestic data in children of different ages with sensitization to fish, crustaceans, and mollusks.
3. To investigate the relationship between clinical-anamnestic and immunological indicators in children with sensitization to fish, crustaceans, and mollusks, taking into account age and the severity of clinical manifestations.
4. To determine risk factors and develop a diagnostic model based on logistic regression to identify patients with existing sensitization who have a high risk of developing allergic reactions.
5. To investigate the effectiveness of the developed diagnostic model based on logistic regression.

To fulfill the research tasks, in the first stage, aiming to study the spectrum of sensitization to fish, crustaceans, and mollusks in children of different ages, a retrospective evaluation was conducted on the results of precision molecular allergy diagnosis in 3513 patients suspected of having allergic conditions (food allergy, allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis), aged 1 to 18 years, from different regions of Ukraine. The diagnosis of allergic diseases was established according to EAACI criteria. Patients were examined using the molecular multicomponent enzyme-linked immunosorbent assay venous blood test system ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria). Levels of specific IgE exceeding 0.3 kUA/L to extracts and allergenic molecules of fish (β -parvalbumins), crustaceans, and mollusks (tropomyosins, arginine kinases, etc.) were determined.

Among the 3513 examined children, in the first stage, sensitization to fish and seafood was detected in 529 (15.1%) patients. Sensitization was most frequently observed in children aged 6–8 years (32.7%) and 3–5 years (23.3%). In examined patients from the Southern and Central regions, sensitization to seafood was noted significantly more frequently (21.2% and 19.8%, respectively) compared to the Western (8.8%), Northern

(13.9%), and Eastern (15.3%) regions of residence. Among sensitized children, sensitivity to fish predominated. Sensitization to β -parvalbumins was most common: carp (*Cyp c 1*) — 55.0%, cod (*Gad m 1*) — 52.2%, salmon (*Sal s 1*) — 45.2%; sensitization levels were also established for lobsters (14.9%), crabs (14.4%), and oysters (13.8%).

In the second stage of the study, aimed at determining the features of the clinical course and the relationship between anamnestic data and clinical manifestations, 318 children with clinical manifestations were selected from the previously examined 529 sensitized patients. The selected children had clear confirmed clinical-anamnestic data regarding food allergy to fish, crustaceans, and mollusks. Among the examined children with clinical manifestations, allergy to fish was most common — in 182 (57.2%) patients, less frequently to crustaceans and mollusks — in 103 (32.2%), and combined allergy — in 33 (10.4%) children. In young children (1–3 years), allergy to fish statistically significantly predominated (81.5%), while the frequency of allergy to crustaceans and mollusks increased with age, reaching 42.1% in the 13–18 years group. The most common symptoms of allergy were nausea (82.1–100%) and vomiting (42.3–100%). In children with fish allergy, urticaria and angioedema were observed significantly more often (33.3–90.7%) compared to children with allergy to crustaceans (18.8–36.4%). Severe systemic reactions (anaphylaxis) were most frequently detected in patients with combined sensitization to seafood — in 21.2% of cases, compared to isolated allergy to fish (8.8%) or crustaceans (2.9%).

To study the immunological features of sensitization in children, in the third stage of the study, levels of total immunoglobulin E (tIgE) and specific immunoglobulin E (sIgE) were determined. A dependence of the tIgE level on the presence of clinical manifestations and the type of sensitization was observed. In children with clinical manifestations, tIgE levels were significantly higher than in children with asymptomatic sensitization. The highest tIgE content (up to 590.2 kU/L) was determined in adolescents (13–18 years) with combined sensitization to fish and seafood, indicating high atopic reactivity in this group. It was established that sIgE levels also correlate with the severity of manifestations. Children with severe allergic manifestations (anaphylaxis) had statistically significantly ($p < 0.05$) higher mean sIgE levels to major allergens than

children with mild severity. sIgE levels to fish β -parvalbumins (*Cyp c 1*, *Gad m 1*) were highest in the 4–6 years age group, while sIgE content to crustacean allergens (*Pen m 1*, *Chi spp.*) significantly increased with age.

In the fourth stage of the study, in order to optimize the diagnostic pathway and reduce the need for risky oral food challenges, a predictive model for assessing the risk of clinical manifestations in sensitization to salmon β -parvalbumin (*Sal s 1*) was developed, which was chosen due to its significant popularity in the food industry. According to the results of binary logistic regression, key risk factors for the detection of clinical manifestations of allergy were determined: the number of fish β -parvalbumin molecules to which the patient is sensitized (OR 1.99), class 4 sensitization (OR 1.85), presence of respiratory allergy (OR 1.84), and atopic dermatitis (OR 1.59). Class 1 sensitization acted as a protective factor (OR 0.26). The developed model allows calculating an individual Risk Index (RI), enabling clinicians to predict the probability of developing an allergic reaction with high accuracy (AUC 0.83) and make decisions regarding the necessity of elimination measures without conducting challenge tests in high-risk patients. For clinical use, the logarithmic risk index was converted into a 100-point scale using statistical normalization, where a risk indicator above 95% corresponded to a score of 50 points and above. When establishing a threshold of 95% risk for developing clinical manifestations of food allergy to salmon, the specificity of the model (AUC – 0.83) is 95%, and sensitivity is 40%. That is, this model is capable of accurately identifying 40% of all patients with clinical manifestations of food allergy who do not require an oral food challenge, allowing errors in no more than 5% of cases. The other 60% of children with sensitization to salmon will fall into the "grey zone" where conducting challenge tests is necessary to establish a final diagnosis. The obtained data are important as they allow reducing the use of challenge tests by 1.7 times. The overall capability of the model is characterized by 86% sensitivity and 72% specificity.

In the fifth stage of the study, the approbation of the developed model was carried out based on 65 selected patients suspected of allergic conditions and sensitization to salmon β -parvalbumin. The first group included 47 patients who already had a previously established diagnosis of food allergy, confirmed by a clear clinical picture (angioedema,

urticaria, anaphylaxis) immediately after consuming salmon. According to the results of computer modeling, in 45 (95.7%) patients of this group, the calculated prognostic score exceeded 50 units, which corresponded to a reaction probability of >95%. Such a result would allow these patients to be retrospectively assigned to the high-risk group and avoid challenge tests. Only in 2 (4.3%) patients with existing clinical symptoms was the final score less than 50 units. According to our protocol, such patients fall into the diagnostic "grey zone," which is a direct indication for conducting oral food challenges for final verification of the diagnosis. Separately, a second group of 18 patients was analyzed, in whom sensitization to salmon β -parvalbumin components was detected in the laboratory, but any clinical manifestations of allergy in the anamnesis upon its consumption were absent (asymptomatic sensitization). In this group, the model demonstrated high specificity: in 17 cases, the algorithm correctly calculated a low risk (<50 points), which coincided with the absence of symptoms. Only 1 (5.6%) patient was erroneously classified as having a risk of clinical manifestations (false-positive result).

Thus, based on the results of the study, differences in sensitization profiles of patients in different regions of Ukraine were revealed, with a prevalence of pathology in the southern and central regions. The dependence of clinical manifestations on age, source of sensitization, and levels of total and specific IgE was determined. It was established that combined sensitization is associated with the highest levels of tIgE and the highest risk of anaphylaxis. The developed predictive model creates a basis for a personalized approach to the management of patients with sensitization to salmon β -parvalbumins, allowing for a reduction in the frequency of risky oral food challenges.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. Informed consent was obtained from patients (parents of children or their guardians) for conducting the research.

Scientific novelty: Further study was given to the structure of fish sensitization in children of different ages based on precision molecular allergy diagnosis. It was established for the first time that among Ukrainian children with allergic pathology, sensitization to fish prevails over crustaceans and mollusks, with a dominance of

sensitivity to β -parvalbumins of carp, salmon, and cod. Regional features with the highest indicators in the southern and central regions, as well as age dynamics with a peak in the 6–8 years age group, were determined.

The profile of sensitization to crustaceans and mollusks in children of different ages based on precision molecular allergy diagnosis was determined for the first time. It was established that among this group of allergens, the most frequent sources of sensitization are lobsters, crabs, and oysters, and the level of sensitization to crustaceans significantly increases with age, reaching a maximum in adolescents. The proportion of combined sensitization to different types of seafood and features of cross-reactivity were determined.

Further study was given to the issue of the features of the clinical-immunological course of manifestations of food allergy to fish and seafood in children depending on sensitization to individual molecules and age. A direct correlation was established between levels of specific immunoglobulin E and the severity of clinical symptoms, where the highest indicators are associated with the risk of anaphylaxis. Age transformation of clinical manifestations was determined: from the predominance of skin reactions to fish in young children to an increase in the frequency of gastrointestinal disorders and systemic reactions to crustaceans in older age groups.

A diagnostic logistic regression model was developed for the first time to detect the risk of developing clinical manifestations in patients with sensitization to salmon (*Sal s I*). The created mathematical model (AUC 0.83) on the example of salmon β -parvalbumin allows predicting clinical manifestations with high accuracy, enabling the avoidance of challenge tests in high-risk groups.

Practical significance of the obtained results: Clinical observations proved that for personalized management of patients suspected of food allergy with sensitization to fish, crustaceans, and mollusks, comprehensive clinical-anamnestic and immunological studies are indicated. It is recommended to use precision molecular allergy diagnosis in practice to detect sensitization to individual allergenic molecules in order to distinguish between true and cross-sensitization.

For stratification of children by the risk of developing allergic reactions upon sensitization to salmon β -parvalbumin allergens, a comprehensive examination is indicated with the determination of basic clinical-anamnestic data and immunological indicators using the developed predictive logistic regression model.

The application of a clinical manifestation prediction algorithm based on the logistic regression model, which includes the study of clinical-anamnestic and immunological data and the determination of the molecular sensitization profile in pediatric patients with salmon β -parvalbumin allergy, has been implemented in healthcare practice. This allows for scientifically grounded prescription of elimination measures, reduction of the frequency of risky diagnostic procedures in high-risk groups, and prevention of life-threatening conditions.

CONCLUSIONS

The dissertation provides new data on solving a topical issue in modern pediatrics: the optimization of diagnosing food allergies to fish, crustaceans, and mollusks in children. This was achieved by determining the specifics of medical history, clinical course, and immunological parameters; investigating the molecular sensitization profile; assessing the risk of severe systemic reactions; and improving diagnostic measures for salmon allergy using a predictive logistic regression model.

1. The prevalence of sensitization to fish, crustaceans, and mollusks among children in Ukraine is 15.1%, with a predominance of sensitivity to fish (55.4%) over crustaceans and mollusks (36.1%), and a low frequency of combined sensitization to these allergens (8.5%). It was established that the highest frequency of sensitization is observed in boys (62.2%) and children aged 7–12 years (16.2%), with a significantly higher prevalence in the Southern (21.2%) and Central (19.8%) regions compared to Western Ukraine (8.8%). The sensitization structure is dominated by major β -parvalbumins of carp (55.0%), cod (52.2%), and salmon (45.2%), while invertebrate sensitivity is led by extracts of lobster (14.9%), crab (14.4%), and shrimp tropomyosin (12.3%). Patients exhibit a pronounced atopic phenotype with a high incidence of bronchial asthma (41–51%), allergic rhinitis (42–70%), and atopic dermatitis (35–59%).

2. Clinical manifestations of food allergy were identified in 60.1% of children sensitized to fish, crustaceans, and mollusks. Symptomatic patients significantly prevail among those with fish allergy (62.1%) and combined sensitivity (73.3%), with a peak incidence in early school age. In children aged 7–12, asymptomatic sensitization to crustaceans and mollusks is more common. Dominant symptoms include gastrointestinal (up to 96.7%) and cutaneous (up to 79.6%) reactions, while combined sensitization is characterized by respiratory symptoms—specifically, breathing difficulties in 97.0% of cases. A genetic predisposition was confirmed: maternal history of allergy prevails (45.2–52.0%), though the influence of both parents increases in patients with polysensitization.

3. The highest levels of total IgE are found in children with combined sensitization to fish, crustaceans, and mollusks (383.1 ± 89.9 kU/L, peaking at 580.2 ± 154.7 kU/L in the 13–18 age group), significantly exceeding levels in isolated sensitization to fish (186.1 ± 42.4 kU/L) or invertebrates (100.8 ± 39.3 kU/L). Age dynamics revealed that total IgE decreases with age in fish sensitization (from 221.5 to 126.9 kU/L) but increases in crustacean/mollusk sensitization (from 14.1 to 158.6 kU/L). Dominant molecules in the sensitization profile with the highest mean specific IgE (sIgE) levels are carp Cyp c 1 (17.1 ± 2.5 kU/L), cod Gad m 1 (16.3 ± 6.5 kU/L), and salmon Sal s 1 (14.8 ± 2.9 kU/L). It was established that sIgE levels >30 kU/L to major molecules serve as a predictive marker for severe reactions, whereas levels <7 kU/L typically indicate milder clinical manifestations.

4. Multivariate analysis established that clinically significant allergy to salmon β -parvalbumin (Sal s 1) is associated with a complex of significant factors: the number of parvalbumin molecules the patient is sensitive to, age, sensitization class, respiratory allergy, sensitization to other food allergens, atopic dermatitis, family history, and feeding type. The developed logistic regression model integrates 10 significant factors and demonstrated high discriminative power with an Area Under the ROC Curve (AUC) = 0.83. The most significant predictors include the number of recognized parvalbumin molecules (OR 1.99), 4th class sIgE (OR 1.85), and the presence of respiratory allergy (OR 1.84). At a cut-off value of 50 points (probability of reaction $>95\%$), the model

provides 95% specificity, reducing the need for invasive Oral Food Challenges (OFC) by 1.7 times.

5. The application of the predictive model showed high efficacy, correctly identifying 95.7% of patients with severe allergy and 94.4% of individuals with asymptomatic sensitization. The use of a normalized 100-point risk scale allows for objective patient stratification, distinguishing a high-risk group (50–100 points) where oral challenge tests are dangerous, and a "grey zone" (0–49 points) that requires further clinical verification.

Keywords: Allergic diseases, food allergy, gastrointestinal manifestations, atopic dermatitis, bronchial asthma, anaphylaxis, fish sensitization, crustaceans, mollusks, immunity, specific IgE, molecular diagnostics, quality of life, children.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Марушко ЮВ, Московенко ОД, Чміль АІ. (2024). Структура сенсibilізації до риби та морепродуктів у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.
2. Marushko, Y.V. & Halushko, B.L. & Moskovento, Olena & Chmil, A.I.. (2025). Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features. *CHILD`S HEALTH*. 20. 189-196. 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1828.
3. Marushko YuV, Moskovento OD, Chmil AI, Halushko BL. (2024). Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(142): 50-59. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059
4. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Frequency of sensitisation and assessment of specific immunoglobulin E to fish, shellfish and crustacean allergens in children depending on age and clinical manifestations. *CHILD`S HEALTH*, 20(6), 441–448. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1903>
5. Марушко , Ю. В., & Чміль А. І. (2025). ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 21(1), 77-84. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.10>
6. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Prediction of clinical manifestations of food allergy in sensitization to the β -parvalbumin allergen of salmon (Sal s 1). *CHILD`S HEALTH*, 20(8), 575–581. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.8.2025.1928>

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях:

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:

Тези по матеріал дисертаційної роботи:

1. Марушко Ю.В., Чміль А.І. Особливості профілю сенсibilізації до алергенів риби, молюсків та ракоподібних у дітей з різних регіонів України. Науково-практична конференція «Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених» 28.02.2025 р.

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	21
ЗМІСТ	22
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
1.1 Клінічне значення харчової алергії в педіатрії. Анафілактичні реакції до харчових алергенів	35
1.2 Сучасний стан проблеми сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків: методи діагностики сенсibilізації, структура, клінічні прояви та регіональні особливості	40
1.3 Специфічні імуноглобуліни при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків: діагностичні можливості RAMD@ та роль у підтвердженні харчової алергії	47
1.4 Оцінка ризиків розвитку харчової алергії як складова сучасних рекомендацій ведення пацієнтів із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Дизайн, матеріали дослідження та клінічна характеристика хворих	55
2.2 Лабораторні методи дослідження	62
2.3 Статистична обробка	63
РОЗДІЛ 3 СПЕКТР СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО АЛЕРГЕНІВ МОРЕПРОДУКТІВ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ЗА	65

РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОЧНОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОДІАГНОСТИКИ В УКРАЇНІ

- | | | |
|------------|---|----|
| 3.1 | Вікові та регіональні особливості сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків в Україні | 65 |
| 3.2 | Спектр сенсibilізації до алергенних молекул риби, ракоподібних та молюсків у дітей різного віку за результатами точної молекулярної алергодіагностики в Україні | 69 |
| 3.3 | Косенсibilізація та супутні алергічні захворювання у дітей із ХА до РРМ | 75 |

РОЗДІЛ 4	КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ ТА СЕНСIBILІЗАЦІЄЮ ДО АЛЕРГЕНІВ РРМ	82
-----------------	--	----

- | | | |
|------------|---|----|
| 4.1 | Вікова характеристика дітей із сенсibilізацією та харчовою алергією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків | 82 |
| 4.2 | Клінічна характеристика дітей із харчовою алергією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків | 88 |

РОЗДІЛ 5	ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНИХ ТА СПЕЦИФІЧНИХ IgE У ДІТЕЙ ІЗ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ ТА СЕНСIBILІЗАЦІЄЮ ДО МОРЕПРОДУКТІВ	93
-----------------	--	----

- | | | |
|------------|--|----|
| 5.1 | Загальні імуноглобуліни Е у пацієнтів із сенсibilізацією та алергією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків | 93 |
| 5.2 | Специфічні імуноглобуліни Е у дітей з сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків | 97 |

РОЗДІЛ 6	ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕНСIBILІЗАЦІЄЮ ДО В-ПАРВАЛЬБУМІНУ ЛОСОСЯ Sal s 1	108
-----------------	---	-----

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	128
ВИСНОВКИ	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140
ДОДАТКИ	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ХА	– Харчова алергія
АД	– Атопічний дерматит
БА	– Бронхіальна астма
АР	– Алергічний риніт
РРМ	– Риба, ракоподібні та молюски
PAMD@/CRD	– Точна молекулярна алергодіагностика (Компонентна алергодіагностика)
Sal s 1	– Відповідна молекула алергену
GINA	– Гайдлайни по глобальній стратегії ведення бронхіальної астми
ARIA	– Організація з вивчення алергічного риніту і його впливу на астму
EAACI	– Європейська асоціація алергології та клінічної імунології
IgE	– Загальний імуноглобулін Е
sIgE	– Специфічний імуноглобулін Е
ВШ/OR	– Вірогідність шансів/Odd ratio
Cut-off	– Порогове значення
ОПП	– Оральна провокаційна проба
КДП	– Кліщі домашнього пилу
ШПТ/SPT	– Шкірні прик тести
SCORAD	– Шкала оцінки тяжкості атопічного дерматиту
AUC	– Площа під ROC-кривою
ROC	– ROC-крива (Receiver Operating Characteristic)
ДІ/СІ	– Довірчий інтервал
RI	– Індекс ризику
p	– Достовірність

Me	– Медіана
Q1:Q3/IQR	– Міжквартильний інтервал
SD	– Стандартне відхилення
DBPCFC	– Подвійна сліпа плацебо контролювана харчова проба

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Алергія на рибу, ракоподібні та молюски є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у дитячій педіатрії, зокрема в умовах сучасної урбанізації та розширення спектру раціону харчування дітей, що має значний вплив на якість життя пацієнтів [1]. Харчова алергія на рибу, ракоподібних та молюсків займає важливе місце серед алергічних захворювань, оскільки проявляється різноманітними клінічними симптомами, включаючи шкірні реакції, респіраторні порушення, гастроінтестинальні симптоми та тяжкі системні реакції, такі як анафілаксія, що може загрожувати життю пацієнта. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність харчової алергії серед дітей в різних країнах варіює від 1,1% до 5% [2-4]. У країнах Європи цей показник складає 2-4%, а в США – 2,5-3% [2-4]. В Україні, даних, щодо поширеності харчової алергії недостатньо, окремі автори [5] вказують, що діапазон є досить широким та становить від 3 до 30% в залежності від шляху встановлення діагнозу – від провокаційних проб до опитувань батьків, які можуть вказувати на наявність ХА у дитини при проявах харчової непереносимості або інших не IgE-залежних реакціях. За даними О.П. Волосовця, поширеність харчової алергії серед дітей з atopією складає 19,8% [6], при цьому алергія на рибу, ракоподібних та молюсків займає важливе місце серед джерел сенсibilізації і становить – 4,3%.

В останні роки вивчення сенсibilізації дітей до риби, ракоподібних та молюсків набуло особливої актуальності, завдяки прогресу у розвитку молекулярної алергодіагностики. Оскільки наявність сенсibilізації до окремих молекул алергенів може суттєво впливати на клінічний перебіг захворювання, розподіл таких пацієнтів на основі анамнестичних та клініко-імунологічних даних із подальшою їх стратифікацією за тяжкістю можливих проявів є актуальним. Так, до 80% випадків алергії на рибу викликає сенсibilізація до β -парвальбумінів - основних молекул риб'ячого білка, що є ключовими алергенами для таких видів риб, як тріска, тунець та лосось [7,8]. У дослідженнях, проведених в Європі,

сенсифілізація до β -парвальбумінів виявляється до 20% пацієнтів з алергічними реакціями на харчові продукти, при цьому до 5% з них розвивалися анафілактичні реакції. У дітей дошкільного віку частота сенсифілізації до риби може сягати до 5-6%, в той час як у підлітків цей показник значно зростає, досягаючи до 10-12% [9-13].

Враховуючи ці дані, сучасне дослідження алергії на рибу, ракоподібних та молюсків у дітей передбачає використання методів точної молекулярної алергодіагностики, що дозволяють визначити індивідуальні профілі сенсифілізації до специфічних молекул алергенів. Зокрема, точна молекулярна алергодіагностика дозволяє визначити рівень антитіл до значного спектру алергенних білків, що дозволяє точно класифікувати тип сенсифілізації та прогнозувати ризик розвитку важких алергічних реакцій [14,15]. Окрім того, важливим аспектом є вивчення вікових особливостей сенсифілізації, оскільки у дітей до 3 років ризик розвитку сенсифілізації до морепродуктів є відносно низьким, однак з віком цей ризик зростає, що вимагає комплексного підходу до діагностики та лікування [10-13].

Особливо актуальним є розробка прогностичних маркерів для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку клінічних проявів на основі клініко-анамнестичних та імунологічних даних включно з можливостями точної молекулярної алергодіагностики. Згідно з останніми дослідженнями, використання прогностичних моделей, побудованих на основі логістичної регресії, дозволяє з високою точністю прогнозувати ймовірність алергічної реакції у пацієнтів з сенсифілізацією до харчових продуктів, що має важливе значення для персоналізованого підходу до лікування [16,17]. Однак регіональні клініко-анамнестичні та імунологічні особливості сенсифілізації, потребують локальних моделей для прогнозування ризиків. У зв'язку з високою частотою безсимптомної сенсифілізації, що може досягати становити значну кількість випадків, особливо при сенсифілізації до перехресно-реактивних паналергенів, важливо не тільки проводити своєчасну діагностику [15-17].

Тому дослідження вікових та регіональних особливостей, клініко-анамнестичних та імунологічних характеристик сенсифілізації до риби, молюсків і

ракоподібних у дітей, а також удосконалення методів діагностики є надзвичайно важливими для покращення якості життя пацієнтів, оптимізації підходів до медичного обслуговування та мінімізації витрат та ризиків для здоров'я. Розробка прогностичних маркерів на основі молекулярної алергодіагностики та інтеграція цих даних у клінічну практику дозволить знизити ризики тяжких алергічних реакцій і забезпечити більш точне та ефективне діагностування дітей з харчовою алергією [11,18,19].

З появою та впровадженням мультиплексної платформи другого покоління (ALEX2) суттєво розширився спектр ідентифікованих алергенних молекул, зокрема за рахунок включення нових представників родини α - та β -парвальбумінів (таких як *Xip g 1* меч-риби, *Raj c 1* ската, *Clu h 1* оселедця тощо) та розширеної панелі мінорних алергенів ракоподібних та молюсків (аргінін-кіназ, міозинів легкого ланцюга), які не входили до складу попередніх версій тест-систем. Клінічне значення цього розширеного молекулярного профілю для української популяції досі залишається маловивченим. Водночас на сьогодні відсутні чітко визначені ступені сенсibilізації, а зв'язок між віком пацієнта, рівнем специфічних імуноглобулінів Е та тяжкістю клінічних проявів не є лінійним і потребує уточнення з урахуванням регіональних особливостей. Для практичної охорони здоров'я необхідними є розробка надійних неінвазивних інструментів прогнозування ризику, використання яких дозволить мінімізувати проведення ресурсозатратних та потенційно небезпечних оральних провокаційних проб. Вищезазначене, разом із потребою у науковому обґрунтуванні персоналізованих діагностичних алгоритмів, і зумовило вибір теми та мету нашої роботи [18-21].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли КОВІД-19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів» (№ державної реєстрації 0122U000486).

Мета дослідження: Оптимізація діагностики харчової алергії при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей на основі вивчення вікових особливостей сенсibilізації, клініко-анамнестичних та імунологічних досліджень за допомогою точної молекулярної алергодіагностики.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей різного віку з алергічними станами на основі проведення точної молекулярної алергодіагностики з різних регіонів України.
2. Проаналізувати клініко-анамнестичні дані дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків з урахуванням віку та тяжкості клінічних проявів.
3. Дослідити зв'язок клініко-анамнестичних та імунологічних показників у дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків з урахуванням віку та тяжкості клінічних проявів.
4. Визначити фактори ризику та розробити діагностичну модель на основі логістичної регресії для виявлення пацієнтів з наявною сенсibilізацією, що мають високий ризик розвитку алергічної реакції.
5. Дослідити ефективність розробленої діагностичної моделі на основі логістичної регресії.

Об'єкт дослідження:

Процес формування сенсibilізації та клінічний перебіг харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків у дітей.

Предмет дослідження:

Клініко-анамнестичні особливості, етіологічна структура та молекулярний профіль сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків (мажорних та мінорних компонентів), показники загального та специфічних імуноглобулінів Е, а також критерії прогнозування ризику розвитку клінічних реакцій.

Методи дослідження:

Для вирішення поставлених завдань застосовано комплекс сучасних методів дослідження:

- **Загальноклінічні та анамнестичні:** збір алергологічного анамнезу, аналіз клінічних проявів, об'єктивне обстеження пацієнтів, оцінка тяжкості перебігу харчової алергії та атопічного дерматиту та супутньої респіраторної патології;
- **Опитувальники та анкети:** анкетування та опитування батьків для виявлення харчових звичок, частоти вживання риби, ракоподібних, молюсків та характеру реакцій відповідно до рекомендацій EAACI 2023;
- **Імунологічні та лабораторні:** Загальнолабораторні обстеження, шкірне прик-тестування, визначення рівня загального та специфічних імуноглобулінів E (IgE) у сироватці крові, проведення мультикомпонентної точної молекулярної алергодіагностики (**PAMD**) з використанням тест-системи ALEX2 (Macro Array Diagnostics) для визначення профілю сенсibilізації до екстрактів та молекулярних компонентів алергенів (β -парвальбумінів, тропоміозинів, аргінін-кіназ та ін.)
- **Математичного моделювання:** побудова прогностичної моделі оцінки ризику розвитку клінічних проявів алергії (на прикладі лосося) із застосуванням методу логістичної регресії та ROC-аналізу для визначення операційних характеристик моделі (чутливості, специфічності, площі під кривою AUC);
- **Статистичні:** обробка отриманих даних за допомогою методів варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних критеріїв (t-критерій Стюдента, U-критерій Манна-Вітні, критерій χ^2 квадрат Пірсона) для оцінки достовірності результатів, кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена) для встановлення взаємозв'язків між клінічними та лабораторними показниками.

Наукова новизна:

Дістала подальшого вивчення структура сенсibilізації до риби у дітей різного віку на основі проведення точної молекулярної алергодіагностики. Вперше встановлено, що серед українських дітей з алергопатологією сенсibilізація до риби превалює над ракоподібними та молюсками, з домінуванням чутливості до β -

парвальбумінів коропа, лосося та тріски. Визначено регіональні особливості із найвищими показниками у південних та центральних областях, а також вікову динаміку з піком у віковій групі 6–8 років.

Вперше визначений профіль сенсibilізації до ракоподібних та молюсків у дітей різного віку на основі проведення точної молекулярної алергодіагностики. Встановлено, що серед цієї групи алергенів найчастіше джерелом сенсibilізації є лобстери, краби та устриці, а рівень сенсibilізації до ракоподібних достовірно зростає з віком, досягаючи максимуму у підлітків. Визначена частка поєднаної сенсibilізації до різних видів морепродуктів та особливості перехресної реактивності.

Дістало подальшого вивчення питання особливостей клініко-імунологічного перебігу проявів харчової алергії на рибу та морепродукти у дітей в залежності від сенсibilізації до окремих молекул та від віку. Встановлено пряму кореляцію між рівнями специфічних імуноглобулінів Е та тяжкістю клінічних симптомів, де найвищі показники асоціюються з ризиком анафілаксії. Визначено вікову трансформацію клінічних проявів: від переважання шкірних реакцій на рибу у дітей раннього віку до зростання частоти гастроінтестинальних розладів та системних реакцій на ракоподібних у старших вікових групах.

Вперше розроблено діагностичну модель логістичної регресії для виявлення ризику розвитку клінічних проявів у пацієнтів із сенсibilізацією до лосося (Sal s 1). Створена математична модель (AUC 0,83) на прикладі β -парвальбуміну лосося дозволяє з високою точністю прогнозувати клінічні прояви, що дає змогу уникнути проведення провокаційних проб у групах високого ризику.

Практичне значення отриманих результатів:

Клінічні спостереження довели, що для персоніфікованого ведення пацієнтів із підозрою на харчову алергію при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків показана необхідність проведення комплексних клініко-анамнестичних та імунологічних досліджень. Рекомендовано використовувати у практиці точну молекулярну алергодіагностику для виявлення сенсibilізації до окремих алергенних молекул з метою розмежування істинної та перехресної сенсibilізації.

Для стратифікації дітей за ризиком розвитку алергічних реакцій при сенсibilізації до алергенів β -парвальбумінів лосося показане комплексне обстеження з визначенням основних клініко-анамнестичних даних та імунологічних показників із використанням розробленої прогностичної моделі логістичної регресії.

В практику охорони здоров'я впроваджено застосування алгоритму прогнозування клінічних проявів на базі моделі логістичної регресії, що включає дослідження клініко-анамнестичних та імунологічних даних та визначення молекулярного профілю сенсibilізації у пацієнтів дитячого віку з алергією на β -парвальбумін лосося, що дозволяє обґрунтовано призначати елімінаційні заходи, знизити частоту проведення ризикованих діагностичних процедур у групах високого ризику, а також запобігає розвитку загрозливих для життя станів

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені у практичну роботу клінічних баз кафедри та в навчальний процес кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача

Представлені у роботі матеріали є особистим внеском здобувача у розв'язання питань клінічних проявів харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків у дітей, визначення особливостей молекулярного профілю сенсibilізації, а також прогнозування ризику розвитку клінічних реакцій. Це дало змогу оптимізувати діагностичний алгоритм, поглибити розуміння етіологічної структури сенсibilізації до риби, ракоподібних, молюсків та удосконалити підходи до верифікації діагнозу. Здобувачем була сформульована мета роботи, поставлені основні завдання, які були відкореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором Марушко Ю.В. та підібрані методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації. Проведено у повному обсязі клінічні дослідження за темою дисертації, розроблено та вивчено ефективність математичної прогностичної моделі, здійснено статистичну обробку отриманих результатів,

проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації роботи. Персональний внесок дисертанта у всіх опублікованих із співавторами роботах наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку наукових праць.

Робота виконувалась на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н, професор Марушко Ю.В.), клінічні бази - КНП «Дитяча клінічна лікарня №1 міста Києва», КНП «Дитяча клінічна лікарня №3 міста Києва», КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва», клініка сімейної та функціональної медицини «FxMed» (до 2023 р.), медичний центр ТОВ «Діверо-Нивки» (з 2023 р.).

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертації доповідались автором на наукових форумах:

1.Науково - практична конференція "Актуальні питання в педіатрії «XXVII Сідельніковські читання» (Київ, Україна 2025)

2.Ukraine Peditric Global- 2025 (Київ, Україна 2025)

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 6 статей, в тому числі 5 статей в журналах, які належать до наукометричної бази Scopus, 1 стаття у науковому фаховому виданні України та 1 тези.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 158 сторінках комп'ютерного друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну дослідження, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що складається з 143 джерел. Робота ілюстрована 6 рисунками і 18 таблицями.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Клінічне значення харчової алергії в педіатрії. Анафілактичні реакції до харчових алергенів

На сучасному етапі розвитку медицини харчова алергія (ХА) перетворилась у глобальний виклик для системи охорони здоров'я, що обумовлено зростанням її поширеності, збільшенням частки пацієнтів із тяжкими проявами алергії аж до анафілаксії та значним соціально-економічним навантаженням на сферу охорони здоров'я [1-4,22].

Клінічне значення ХА є суттєвим та обумовлене поширеністю, яка в розвинених країнах набула окремих ознак епідемії. За останні десятиліття глобальна поширеність харчової алергії серед дитячого населення зросла на понад 50%, сягаючи 10% серед дітей дошкільного віку та 4–8% загалом у педіатричній популяції. Звертає на себе увагу, що зростання поширеності відбувається паралельно зі збільшенням частоти тяжких системних реакцій, в тому числі анафілаксії. Кількість госпіталізацій з приводу харчової алергії у країнах Західної Європи та США зросла на 300–400% за останні 10 років. Така динаміка змушує переглядати існуючі алгоритми діагностики та профілактики, звертаючи увагу на персоніфікований підхід та проведення глибокого аналізу індивідуальних ризиків розвитку клінічних проявів ХА [20, 23-24]

Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють суттєві зміни у структурі джерел розвитку харчової алергії, що безпосередньо пов'язано з процесами глобалізації та зміною харчових звичок населення. Якщо раніше спектр алергенів обмежувався традиційними для конкретного регіону продуктами, то сьогодні, в умовах доступності екзотичної їжі та розширення міжнародної торгівлі, клініцисти стикаються з реакціями на нові, раніше нехарактерні алергени. Зокрема, світова торгівля рибою, ракоподібними та молюсками, призвела до того, що дані алергічні реакції вийшли на одне з провідних місць у структурі анафілаксії, поступаючись лише арахісу та горіхам [23, 25-27].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів розвитку харчової алергії, в науковій спільноті зберігаються суттєві протиріччя щодо істинних показників її поширеності, що створює проблеми для планування допомоги. Згідно з даними мета-аналізів провідних міжнародних організацій (WAO, EAACI), поширеність підтвердженої провокаційними пробами харчової алергії серед дітей становить близько 8%. Водночас, дані, отримані на основі опитувальників (self-reported), вказують на поширеність харчової алергії у 35%, що свідчить про можливу гіпердіагностику, коли будь-які небажані реакції на їжу трактуються батьками або лікарями як алергія. Така розбіжність у 3–4 рази призводить до невиправданого призначення суворих елімінаційних дієт, що може мати негативні наслідки для нутритивного статусу дитини та психологічного стану родини. Клінічне значення правильної верифікації діагнозу полягає у необхідності чіткої диференціації IgE-залежної алергії від інших видів непереносимості [2,10,23,28]

Клінічна картина харчової алергії у дітей характеризується надзвичайним різноманіттям, що часто ускладнює своєчасну діагностику. ХА є захворюванням при якому у 50–60% випадків до патологічного процесу залучається шкіра (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, загострення atopічного дерматиту), у 40–50% — шлунково-кишковий тракт, у 20–30% — респіраторна система. Важливим аспектом, який визначає клінічне значення проблеми, є роль харчової алергії як одного зі складових atopічного маршу. Доведено, що діти раннього віку з харчовою алергією та супутнім atopічним дерматитом мають у 3–5 разів вищий ризик розвитку респіраторної алергії (алергічного риніту та бронхіальної астми) у шкільному віці порівняно зі здоровими дітьми. Цей зв'язок обумовлений спільними імунологічними механізмами та порушенням бар'єрних функцій епітелію, що створює передумови для формування коморбідної патології [29,30]

Окремої уваги та детального аналізу потребують ізольовані гастроінтестинальні прояви харчової алергії, які часто залишаються поза увагою педіатрів або помилково трактуються як функціональні розлади травлення чи інфекційні захворювання. За даними клінічних спостережень, нудота зустрічається до 70–90% дітей із підтвердженою алергією на рибу, ракоподібні та молюски, а

блювання — до 40–90% випадків. Хронічне алергічне запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту може призводити до серйозних наслідків, таких як синдром мальабсорбції, залізодефіцитна анемія та затримка фізичного розвитку, що спостерігається у 10–15% дітей з недіагностованою алергією. Своєчасне виявлення таких пацієнтів є критично важливим для забезпечення нормального росту та розвитку дитини [31-33].

Важливе місце у структурі клінічних проявів ХА займає анафілаксія, яка є найбільш тяжким, непередбачуваним та потенційно летальним проявом реакцій гіперчутливості. Анафілактичні реакції на харчові продукти є причиною до 10% усіх звернень за невідкладною допомогою у країнах Західної Європи. Незважаючи на світові тренди, залишається дискусійним питання регіональних особливостей перебігу анафілаксії. Так, за даними досліджень, частота анафілаксії до харчових продуктів серед дітей із ХА різних країн світу відрізняється та коливається в межах – 4-18%, досягаючи найвищого рівня при наявності поєднаних сенсibiliзації до декількох алергенних груп білків, що вимагає подальшого вивчення факторів ризику саме в цій популяції. Летальність при харчовій анафілаксії, хоч і залишається відносно низькою, має виражений психологічний вплив на населення, формуючи страх перед їжею у тисяч пацієнтів [18,19,34]

Подальше вивчення питання стратифікації пацієнтів за рівнем ризику ХА має базуватись на різноплановому аналізі клінічних та лабораторних даних. Дослідження Turner et al. ідентифікували ряд факторів, наявність яких суттєво обтяжує прогноз ХА: доведено, що наявність супутньої неконтрольованої бронхіальної астми підвищує ризик анафілаксії у 2–4 рази [34,35]. Інші дослідження підтверджують цю закономірність, серед дітей з клінічними проявами алергії респіраторна алергія зустрічається до 80% випадків, що робить цю групу пацієнтів найбільш вразливою. Крім того, фактором ризику є дитячий вік, що пов'язано з ризикованою поведінкою та ігноруванням симптомів ХА [36,37].

Клінічний перебіг харчової алергії може проявлятися різними симптомами у одного й того ж пацієнта, що обумовлено впливом супутніх факторів. Встановлено, що у 20–30% випадків тяжких реакцій тригером виступає не сам алерген

ізолювано, а його поєднання з фізичним навантаженням (харчова залежна анафілаксія, індукована зусиллям), гострою інфекцією, менструацією, стресом або прийомом нестероїдних протизапальних засобів. Механізм дії таких факторів полягає у зниженні порогу активації опасистих клітин та підвищенні проникності кишкового бар'єру, що сприяє швидшому всмоктуванню алергену. Наявність різної варіації симптомів та відсутність чітких прогностичних маркерів для індивідуального пацієнта (статистика показує, що близько 25% перших епізодів анафілаксії виникають у дітей, які раніше мали лише легкі симптоми) обумовлює важливість розробки моделей прогнозування ризику та ретельного навчання пацієнтів [38,39].

Важливим аспектом, що визначає прогноз розвитку клінічних проявів ХА, є молекулярна структура причинного алергену. Хоча будь-який білок може викликати реакцію, продукти «великої вісімки» (молоко, яйця, пшениця, риба, горіхи, соя, морепродукти та арахіс) відповідають за 90% усіх тяжких випадків. Серед них особливе місце посідають риба, ракоподібні та молюски, через зростання їх споживання у всьому світі порівняно з іншими алергенами, а також вони містять термостабільні білки β -парвальбуміни та тропоміозини, які є найпоширенішою причиною госпіталізації з приводу харчової анафілаксії у світі. На відміну від лабільних білків фруктів (PR-10), які руйнуються при нагріванні, алергени риби зберігають свою імуногенність навіть після тривалої кулінарної обробки, а також можуть поширюватися повітряним шляхом з парами при готуванні та бути контаміновані через погано очищені столові прибори [7,40,41]

Окремої уваги заслуговує проблема діагностики та інтерпретації результатів точної молекулярної алергодіагностики. Існує суттєве клінічне протиріччя між високою частотою виявлення сенсibilізації до харчових продуктів серед пацієнтів із atopічними станами та реальною поширеністю клінічно значущих реакцій. За наявними даними від 20% до 80% пацієнтів мають так звану безсимптомну сенсibilізацію, що створює не лише ризик гіпердіагностики, а й обтяжує систему охорони здоров'я у проведенні значної кількості оральних провокаційних проб, які пов'язані не лише з економічними витратами, а і ризиком для здоров'я пацієнтів.

Впровадження точної молекулярної діагностики дозволяє підвищити специфічність діагностики ХА. Сенсibilізація до мажорних молекул алергену підвищує шанс клінічної реакції майже в 2 рази порівняно з сенсibilізацією лише до екстрактів або мінорних компонентів. Одночасно, наприклад, виявлення перехресної реактивності між тропоміозинами кліщів, що є мінорним алергеном, та тропоміозином ракоподібних, що є мажорним алергеном, за відсутності клінічної історії споживання даних харчових продуктів вимагає проведення провокаційних проб [7,40,42]

Нові можливості точної молекулярної діагностики по виявленню сенсibilізації до алергенів створюють і нові виклики для клініцистів: близько 50% дітей із підозрою на алергію мають складний, полісенсibilізований профіль, що ускладнює інтерпретацію та визначення головного тригера. Оскільки оральні провокаційні проби, які залишаються «золотим стандартом» діагностики, несуть ризик анафілаксії і є ресурсозатратними та стресовими для дитини, у світі проводяться активні пошуки менш інвазивних прогностичних моделей. Розробка математичних алгоритмів, що враховують рівень sIgE, кількість розпізнаваних молекул та клініко-анамнестичні фактори, є пріоритетним напрямком сучасної алергології для зменшення потреби у провокаційних тестах [11,14,43]

Клінічне значення ХА тісно пов'язане з питанням формування імунної толерантності. Якщо до білків коров'ячого молока толерантність формується у 80% дітей до шкільного віку, то для риби та морепродуктів цей показник є значно нижчим — лише 10–20% пацієнтів за даними літератури формують толерантність. Недостатність надійних прогностичних маркерів одужання вимагає розробки довгострокових стратегій ведення для пацієнтів з персистуючою формою харчової алергії. Це включає не лише дієтичні обмеження, а й постійну готовність до надання невідкладної допомоги та психологічну підтримку, оскільки хронічний стрес через загрозу ХА суттєво погіршує якість життя [44,45].

Зростання поширеності ХА вимагає кардинального перегляду підходів до профілактики. Результати дослідження LEAP [46,47] змінили уявлення про введення прикорму, встановивши, що раннє введення алергенів (у віці 4–6 місяців)

може знизити ризик розвитку алергії на 80% (на прикладі арахісу), тоді як відстрочення введення, що практикувалося раніше, навпаки, підвищує ризик сенсibilізації. Соціально-психологічний аспект проблеми також є важливим: опитування показують, що до 40% батьків дітей з ХА повідомляють про високий рівень тривожності, соціальну ізоляцію та обмеження у повсякденній активності, що вимагає мультидисциплінарного підходу до ведення таких сімей [48].

Таким чином, харчова алергія є складною та комплексною проблемою сучасної педіатрії, де клінічне значення визначається високим ризиком анафілаксії, хронічним перебігом та суттєвим впливом на всі сфери життя дитини. Впровадження в клінічну практику методів молекулярної діагностики та розробка персоналізованих стратегій прогнозування дозволяє оптимізувати виявлення пацієнтів групи високого ризику розвитку клінічних проявів ХА, уникнути зайвих обмежень у дієті та проведення провокаційних проб із високим ризиком тяжких реакцій для пацієнта. Розробка таких рекомендацій можлива на основі досліджень структури сенсibilізації, вікових та регіональних особливостей, клініко-анамнестичних та імунологічних даних, що сприятиме визначенню достовірних ризиків розвитку клінічних проявів, в тому числі анафілаксії.

1.2. Сучасний стан проблеми сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків: методи діагностики сенсibilізації, структура, клінічні прояви та регіональні особливості

Алергія до морепродуктів, що охоплює риб, ракоподібних та молюсків, на сучасному етапі становить одну з найбільш значущих медико-соціальних проблем сучасної алергології, що зумовлено зростанням рівня їх споживання у світі та високим ризиком розвитку загрозливих для життя станів. Згідно звітів ООН [49], споживання морепродуктів на душу населення зросло вдвічі за останні 50 років, що призвело до зростання як частоти сенсibilізації так і клінічних проявів алергії.

На відміну від алергії на білки коров'ячого молока або курячого яйця, які часто розглядаються як транзиторні стани до яких часто формується імунна толерантність, алергія до морепродуктів характеризується персистуючим перебігом з окремими випадками розвитку спонтанної толерантності не більш ніж

у 10% випадків [2,18,19]. Алергія до цих продуктів рідко зникає з віком і часто дебютує в підлітковому віці, стаючи провідною причиною звернень за невідкладною допомогою з приводу харчової анафілаксії [50]. Це обумовлює суттєве соціально-економічне навантаження на систему охорони здоров'я у всіх країнах світу, яке пов'язане не лише з економічними витратами, а і значним порушенням якості життя пацієнтів.

Світові показники поширеності сенсibilізації та алергії до риби ракоподібних та молюсків мають суттєві відмінності, які чітко пов'язані з географічними та культурними особливостями харчування. Узагальнені дані мета-аналізу Moonesinghe et al. [51], вказують, що поширеність алергії на рибу коливається в діапазоні від 0,2% до 2,29%, з вищою частотою в країнах Європи, тоді як алергія на молюсків та ракоподібних зустрічається частіше - від 0,5% до 2,5%, з тенденцією до переважання в країнах Південно-Східної Азії та Північної Америки. Однак, як зазначає автор, існують проблеми в обробці наявних даних, оскільки в науковій літературі існують суттєві протиріччя між даними, отриманими шляхом опитування (self-reported allergy згідно EAACI), та діагнозами, що верифіковані за допомогою об'єктивних методів обстеження. Аналогічні дані наводять й інші автори [18,19,27,51,52]

Для розуміння проблеми сенсibilізації та алергії до риби, ракоподібних та молюсків, варто врахувати не лише класифікацію на групи чи окремі види, а і враховувати можливості сучасної молекулярної алергодіагностики. Дослідження [52-54] демонструють, що профіль сенсibilізації є різноманітним у пацієнтів і залежить від комплексу факторів: географічного розповсюдження видів РРМ, харчових звичок населення (рівень споживання, достатку), кліматичних умов та кулінарних звичок населення. Визначення сенсibilізації до окремих молекул РРМ дозволяє виявити приховані закономірності можливих клінічних реакцій, які важко відстежити при використанні цільних екстрактів.

У клінічній практиці основою вивчення алергії на рибу є β -парвальбумін, який представлений у більшості тест-систем. Згідно з даними дослідження EuroPrevall [55], у країнах Північної Європи, Скандинавії та Іспанії домінуючим

джерелом сенсibilізації є молекула тріски Gad m 1. Інше дослідження [51] вказує, що чутливість до цього компонента виявляється у понад 95% пацієнтів з клінічно підтвердженою алергією на рибу в Норвегії та Ісландії. Висока частота сенсibilізації до екстракту тріски (Gad m) та її рекомбінантного алергену Gad m 1 у цих регіонах пояснюється історично високим рівнем споживання тріскових риб та їхньою здатністю викликати перехресні реакції з іншими видами. Проте відмічаються і суттєві регіональні особливості. Так, за даними ряду авторів [12,51] у країнах Центральної Європи (Австрія, Чехія, Угорщина) та в окремих країнах Азії провідну роль відіграє сенсibilізація до β -парвальбуміну коропа та лосося - Sur s 1 та Sal s 1 відповідно. Дослідження Kuehn, Swoboda et al. [8] продемонстрували, що в регіонах, де короп є традиційною різдвяною стравою або основою прісноводного раціону, частота моносенсibilізації до Sur s 1 може досягати 20–30% серед усіх пацієнтів з алергією на рибу, при цьому частина з них залишається толерантною до тріски та лосося. Це створює суттєві діагностичні складнощі, оскільки стандартні скринінгові панелі, орієнтовані на Gad m 1, можуть давати хибнонегативні результати у цій когорті. Це вказує на необхідність використання багатокомпонентних тестів точної молекулярної алергодіагностики.

Частота сенсibilізації до лосося (Sal s та Sal s 1) демонструє стрімке зростання, що корелює з поширенням його використання у харчовій промисловості. У Північній Америці та Західній Європі частота виявлення сенсibilізації до Sal s 1 вже наближається до показників тріски, тоді як частота клінічно підтвердженої алергії є навіть вищою. Водночас сенсibilізація до скумбрієвих (Sco s та Sco s 1) та тунця (Thu a та Thu a 1) має свої особливості. У Японії та країнах Середземномор'я, де тунець споживається у великих кількостях, частота сенсibilізації до Thu a 1 є низькою порівняно з іншими видами риб. Це пояснюється тим, що червона мускулатура тунця містить значно менше β -парвальбуміну, ніж біла мускулатура тріски, лосося чи коропа [7-9]. У дослідженні Kuehn et al. [8] показано, що пацієнти, сенсibilізовані до Gad m 1, часто толерантні до Thu a 1, що робить молекулярну діагностику критично важливою для формування елімінаційних дієт. Також варто відзначити екстракт оселедця (Clu h)

та його мажорний алерген Clu h 1, сенсibilізація до яких є поширеною для країн Балтійського регіону та Скандинавії, де цей продукт є щоденним елементом дієти [7-9].

Окрему імунологічну нішу займають мінорні алергени - енолази та альдолази (доступні в PAMD@ на прикладі тріски Gad m 2, Gad m 3). Сенсibilізація до цих термолабільних білків реєструється у 10–15% пацієнтів із алергією до риби у світі. Важливість виявлення IgE тільки до Gad m 2 або Gad m 3 полягає в тому, що ці пацієнти реагують на сиру рибу, але можуть вживати термічно оброблену. Це пояснює клінічні випадки, коли пацієнт скаржиться на реакцію при приготуванні суші, але не реагує на варену рибу [7-9,43].

Щодо хрящових риб, сенсibilізація до ската (Raj c) є рідкісною і переважно зустрічається в Азії (Корея, Китай), де хрящові риби входять до раціону, тоді як в країнах Європи фактично не виявляється. Низька гомологія β-парвальбумінів хрящових та кісткових риб часто дозволяє пацієнтам з алергією на тріску безпечно вживати м'ясо ската або акули. Однак можливий рідкісний вид сенсibilізації до α-парвальбумінів, а саме до молекули Raj c 1. Включення компонента Raj c 1 до мультиплексних тестів може мати значення для стратифікації ризиків ХА. Негативний результат до Raj c 1 при наявній ХА до β-парвальбумінів кісткових риб (Gad m 1, Sur c 1) слугує маркером клінічної толерантності, дозволяючи лікарю рекомендувати м'ясо хрящових риб як безпечну альтернативу в елімінаційній дієті. Визначення IgE до α-парвальбуміну є цінним для діагностики рідкісних перехресних синдромів, зокрема синдрому «риба-жаба-курка», оскільки Raj c 1 проявляє високу гомологію з алергенами амфібій (Rap e 1) та м'язовим білком курки (Gal d 8) [12,53,56,57].

Ракоподібні характеризують високими рівнями сенсibilізації у світі, та переважають сенсibilізацію до риби в США та країнах Азії. Центральне місце у сенсibilізації до ракоподібних займає тропоміозин. Для виявлення сенсibilізації до тропоміозину найчастіше в PAMD@ використовується визначення специфічних IgE тигрової креветки - Pen m 1. В Південній Азії (Сінгапур, Таїланд, Філіппіни) сенсibilізація до Pen m 1 виявляється у 15–20% дітей взагалі та у 60–80% пацієнтів

з харчовою алергією, порівняно із країнами Європи де поширеність сенсibilізації серед дітей становить 0,8-1,2% [58-61]. Висока поширеність сенсibilізації до екстрактів креветок (Lit s, Pan b), крабів (Chi spp, Cra c 6) та лобстерів (Hom g) у цих країнах часто зумовлена перехресною реактивністю до комах, в тому числі їстівних. Тропоміозин безхребетних є паналергеном із високою консервативністю амінокислотної послідовності. Дослідження Leung et al. підтвердили, що до 90% пацієнтів із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу або тарганів мають специфічні IgE до Pen m 1 навіть без клінічної алергії на креветки [45,58-61].

Це створює клінічну проблему, у країнах з вологим кліматом де поширена алергія до КДП позитивний тест на Pen m 1 має низьку прогностичну цінність щодо харчової алергії. Для вирішення цієї проблеми використовуються визначення більш специфічних маркерів як аргінін-кіназа (Pen m 2) та саркоплазматичний кальцій-зв'язуючий білок (Pen m 4). У дослідженні, проведеному в Таїланді [62], показано, що IgE до Pen m 2 виявлялися у пацієнтів з тяжкими системними реакціями, тоді як ізольована сенсibilізація до Pen m 1 частіше асоціювалася з оральним алергічним синдромом або безсимптомним перебігом. Сенсibilізація до міозину (Pen m 3) та тропоніну C (Cra c 6) зустрічається рідше (до 10–15% пацієнтів із алергією до ракоподібних). Екстракт північної креветки (Pan b) є більш актуальним для країн Північної Атлантики (Канада, Норвегія), де цей вид є промисловим, і демонструє дещо відмінний профіль перехресної реактивності порівняно з тепловодними тигровими креветками [58-63].

Сенсibilізація до моллюсків у світі розподілена нерівномірно. У країнах Південної Європи (Іспанія, Італія, Франція) висока частота (до 10% пацієнтів із ХА) сенсibilізації до екстрактів устриць (Ost e), мідій (Myt e) та кальмарів (Lol spp). Дослідження Azfora et al. [64] вказують, що сенсibilізація до кальмарів (Lol spp) часто є первинною і не залежить від креветок, що пов'язано з відмінностями в тропоміозинів головоногих. Важливо відзначити, що вживання моллюсків у сирому вигляді підвищує ризик сенсibilізації. Термічна обробка не денатурує тропоміозин, але може змінювати конформацію алергенів дещо зменшуючи реактивність [1,64].

Клінічні прояви IgE-опосередкованої алергії на рибу, ракоподібних та молюсків відзначається значною різноманітністю та особливостями перебігу, що залежить від регіону, віку пацієнта та джерела сенсibilізації. Згідно з аналізом, проведеним Moonesinghe et al. [51], що охопив дані з усіх регіонів світу, симптоми алергії до риби зазвичай розвиваються протягом перших 60 хвилин після контакту, проте їх спектр суттєво відрізняється. Домінуючим клінічним проявом у світі є шкірні прояви. За даними літератури [51,65] у країнах Європи, при алергії до ракоподібних та молюсків ураження шкіри (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) реєструються у 79% випадків підтвердженої харчової алергії, що робить цей симптом найбільш поширеним. Респіраторні симптоми (свистяче дихання, задишка, риніт) спостерігаються у 36% пацієнтів, а гастроінтестинальні розлади (нудота, блювання) — у 21%. У випадку алергії на риб, клінічна картина має свої особливості, пов'язані з термостабільністю та вищою імуногенністю β -парвальбумінів. Реакції на рибу часто супроводжуються поліорганичним ураженням порівняно з ракоподібними: у 48% випадків фіксуються респіраторні симптоми, у 37% - гастроінтестинальні, а у 83% - шкірні. У дослідженнях проведених в Європі, було встановлено, що серед пацієнтів з алергією на рибу 15% мали виключно інгаляційні симптоми (ринокон'юнктивіт, бронхоспазм) при вдиханні пари під час приготування їжі, без реакції на пероральне вживання. Важливим аспектом є контактна кропив'янка, яка, за даними авторів, виявляється у 37% пацієнтів ще на етапі приготування їжі, що є важливим діагностичним критерієм при зборі анамнезу [51,61,65,66].

Найбільш загрозливим проявом є анафілаксія, частота якої демонструє регіональну залежність. У Сполучених Штатах Америки, за даними дослідження Gupta et al. [27], алергія на молюсків та ракоподібних є провідною причиною харчової анафілаксії у дорослих. Серед осіб з алергією на ракоподібних 43,3% мали в анамнезі тяжкі системні реакції, що потребували невідкладної допомоги. Для порівняння, при алергії на рибу частота тяжких реакцій становила - 27,2%. Згідно даних Європейського реєстру анафілаксії (NORA) [67] встановлено, що риба та морепродукти спричиняють 14% усіх випадків харчової анафілаксії, поступаючи

лише арахісу та горіхам, при цьому риба частіше викликає анафілаксію у дітей молодшого віку, а ракоподібні - у підлітків та дорослих.

У країнах Азійсько-Тихоокеанського регіону, де споживання риби є найбільш поширеною, статистика тяжких реакцій є вищою. Дослідження, проведене у Таїланді Lao-araya et al. [68], виявило, що серед дітей з підтвердженою алергією на креветку 36,4% пережили епізоди анафілаксії, а 54,5% мали респіраторні порушення. Специфічною проблемою регіону є синдром анафілаксії, індукованої фізичним навантаженням після вживання їжі, де основним тригером виступає тропоміозин креветок або молюсків. За даними дослідників морепродукти відповідальні до 21% усіх випадків даного синдрому [69,70].

Відмінності у клінічних проявах між групами ракоподібних та молюсків також підтверджуються статистично. Дослідження Wang et al. [31] показало, що пацієнти з алергією на ракоподібних мають достовірно вищий ризик розвитку астматичних симптомів порівняно з пацієнтами, що реагують лише на молюсків. Водночас алергія на молюсків частіше маніфестує ізольованими гастроінтестинальними симптомами - 30–45% випадків, що часто призводить до помилкового діагнозу харчового отруєння. Це підтверджується іншими роботами [9,40,43], де зазначено, що гастроінтестинальні прояви без шкірних симптомів зустрічаються у 20% випадків алергії на молюсків, що ускладнює своєчасну верифікацію діагнозу без проведення провокаційних проб.

Отже, за даними літератури, поширеність алергії до морепродуктів характеризується стійкою тенденцією до зростання, що безпосередньо корелює зі збільшенням споживання риби, ракоподібних та молюсків. У структурі захворюваності, з певною залежністю від географічного регіону та харчових звичок населення, переважає сенсibilізація до β -парвальбумінів кісткових риб у країнах Європи або тропоміозинів ракоподібних та молюсків у країнах Азії та Америки. Клінічна картина ХА відрізняється індивідуальними клінічними особливостями та тяжкістю перебігу у різних пацієнтів - від локальних шкірних проявів до загрозливих для життя станів, зокрема анафілаксії, частота якої є однією з найвищих серед усіх видів харчової алергії у дорослих. Водночас, в Україні даних

щодо епідеміології, молекулярного профілю сенсibilізації та особливостей клінічного перебігу алергії до риби, ракоподібних та молюсків наразі недостатньо. Відсутність систематизованих відомостей про регіональні особливості сенсibilізації, а також брак даних щодо залежності клінічних проявів від молекулярного профілю у дитячого населення, потребує подальшого поглибленого вивчення для оптимізації діагностичних та лікувальних стратегій.

1.3. Специфічні імуноглобуліни при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків: діагностичні можливості RAMD@ та роль у підтвердженні харчової алергії

Визначення кількісного рівня специфічних імуноглобулінів E (sIgE) є важливим інструментом для діагностики прогнозування ймовірності харчової алергії на RPM, однак інтерпретація цих даних має багато дискусійних питань через відсутність універсальних міжнародних стандартів. Дослідження Sampson et al. [71], проведені у Північній Америці, вперше встановили прогностичні порогові рівні (cut-off), згідно з якими для кожного алергену існує концентрація sIgE, що з 95% вірогідністю передбачає позитивний результат провокаційної проби (Positive Predictive Value - PPV). Для риби це значення було визначено на рівні 20 kU/L. Однак подальші дослідження продемонстрували, що цей поріг є актуальним лише для певних популяцій і не може бути автоматично поширений на інші регіони. Зокрема, європейські дослідження висвітлені в роботі EAACI [43] показали, що у скандинавських країнах, де рівень споживання риби є вищим, клінічно значущі реакції можуть виникати при значно нижчих титрах sIgE до екстракту - в межах 2–5 kU/L. Водночас застосування молекулярної діагностики (визначення sIgE до Gad m 1) дозволяє підвищити специфічність. Рівень антитіл до Gad m 1 вище 1,2 kU/L у Данії серед дітей демонстрував PPV на рівні 93%, що свідчить про вищу діагностичну точність компонентів порівняно з екстрактами.

Клінічно значущий PPV при сенсibilізації до ракоподібних характеризується ще більшими відмінностями та тенденцією до високих порогових значень у регіонах з високою поширеністю аероалергенів кліщів. У американському дослідженні Santos et al. [72] зазначається, що для креветок важко встановити чіткий

cut-off з 95% PPV через перехресну реактивність, проте рівні >15 kU/L розглядаються як маркери високого ризику на рівні 90%. Дослідження, проведені в Азії, демонструють інші цифри. Робота Kim et al. [73], при вивченні пацієнтів із харчовою алергією до ракоподібних у Азії, встановила, що через масивну сенсibilізацію населення до тропоміозину кліщів домашнього пилу та тарганів, рівень sIgE до екстракту креветки, необхідний для прогнозування клінічної алергії, становить $>33,8$ kU/L для креветок та $>47,5$ kU/L для крабів. Це означає, що пацієнт із рівнем антитіл 10 kU/L у Китаї з високою ймовірністю толеруватиме продукт, тоді як у Німеччині такий самий рівень буде свідчити про тяжку алергію. Це створює серйозний діагностичний виклик, оскільки стандартний лабораторний поріг (0,35 kU/L) у таких регіонах має прогностичну цінність на рівні 10-15%.

Варто враховувати не лише регіональні особливості, а і імунологічні відмінності різних алергенних білків, що теж зменшує прогностичне значення стандартного порогу в 0,35 kU/L. Дослідження Pascal et al [74] показало, що sIgE до тропоміозину креветки (Pen m 1) є чутливим, але неспецифічним маркером, тоді як наявність антитіл до саркоплазматичного кальцій-зв'язуючого білка (Pen m 4) або аргінін-кінази (Pen m 2) значно сильніше корелює з клінічною реактивністю. У їхньому дослідженні поріг 0,83 kU/L для Pen m 1 мав чутливість 88%, але специфічність лише 66%, тоді як визначення одночасної сенсibilізації до декількох алергенних білків дозволила досягти специфічності виявлення клінічних проявів ХА до креветки на рівні 91%.

Крім того, рівень специфічних імуноглобулінів Е корелює не лише з ймовірністю виникнення харчової алергії, а й з її тяжкістю. За даними окремих досліджень [75,76], медіана рівня sIgE у пацієнтів з анафілаксією на молюсків становила 23,5 kU/L, тоді як у пацієнтів лише з оральним алергічним синдромом — 4,2 kU/L.

Щодо молюсків, дані про порогові значення є найбільш обмеженими та суперечливими. Дослідження проведене у Таїланді [77], встановило оптимальний cut-off для прогнозування алергії на кальмара (*Loligo spp.*) на рівні 3,65 kU/L, що значно нижче, ніж для ракоподібних у тому ж регіоні. Це підкреслює імунологічну

відокремленість групи молюсків. Водночас, інше дослідження [78] акцентує увагу на тому, що рівень загального IgE виступає важливим фактором для прогнозування, у пацієнтів з екстремально високим загальним IgE (>2000 kU/L), що часто спостерігається при atopічному дерматиті, низькі позитивні рівні специфічних антитіл до морепродуктів (0,35–2 kU/L) часто є артефактом і не мають клінічного значення.

Таким чином, дослідження сенсibilізації та алергія до риби, ракоподібних та молюсків дозволяє визначити структуру ймовірності алергічних реакцій, однак ця проблема характеризується регіональними особливостями. Крім, того у дослідженнях різних авторів надається інформація, що різниться при порівняльному аналізі, це торкається рівнів sIgE для встановлення cut-off з високим рівнем PPV. Тому визначення загальних та специфічних імуноглобулінів E у пацієнтів із ХА та безсимптомною сенсibilізацією до РРМ є актуальним для визначення ризику розвитку та тяжкості клінічних реакцій.

1.4. Оцінка ризиків розвитку харчової алергії як складова сучасних рекомендацій ведення пацієнтів із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків.

Оцінка ризиків розвитку харчової алергії є важливою складовою сучасних рекомендацій, щодо ведення пацієнтів. Як зазначено Moonesinghe et al. [51], велика кількість пацієнтів із сенсibilізацією до РРМ без наявних клінічних проявів ускладнює проблему спостереження за даними дітьми.

З іншого боку, частота встановленої алергії до риби, ракоподібних та молюсків за скаргами пацієнтів може досягати 12–15% у певних популяціях, що в кілька разів перевищує показники, підтверджені результатами оральних провокаційних проб за даними яких виявляється ХА лише у 0,5-2,5% випадків [18,19]. Так, у інших дослідженнях [79,80], продемонстровано, що серед осіб, які вважали, що мають алергію на креветки, лише до 18% випадків діагноз був підтверджений клінічно. Це вказує на певну гіпердіагностику з боку пацієнтів.

Значна частина пацієнтів помилково інтерпретує як алергію різноманітні побічні реакції неімунного характеру. Подібним прикладом є скомброїдне

отруєння, що виникає при вживанні риби з родини скумбрієвих (тунець, скумбрія) або інших видів, які при неправильному зберіганні накопичують велику кількість гістаміну внаслідок бактеріального ферментування. Клінічні прояви такого отруєння це гіперемія шкіри, кропив'янка, гіпотензія, бронхоспазм, що ідентично анафілактичній реакції і призводить до хибної самодіагностики та необгрунтованої дієти. Тому, навіть у випадку чіткої клінічної симптоматики, щодо алергії, проведення серологічної діагностики є обов'язковим з подальшим вирішенням питання проведення оральних провокаційних проб [17,18,81].

Іншим важливим фактором, що впливає на статистику, є інвазія паразитом *Anisakis simplex*, личинки якого можуть міститися в морській рибі. Сенсibilізація до білків цього паразита викликає симптоми, подібні до алергії на саму рибу, проте імунологічною мішенню в даному випадку є не парвальбумін риби, а тропоміозин гельмінта. Відсутність диференціальної діагностики призводить до того, що частині пацієнтів встановлена алергія на рибу, хоча вони могли б безпечно вживати термічно оброблену рибу без наявних паразитів [82,83].

Представлені вище дані щодо складнощів діагностики ХА до РРМ потребують детальної уваги, оскільки вони створюють перешкоди для планування медичних заходів, а проведення провокаційних проб для 12-15% населення із самостійно встановленою алергією є надзвичайно ресурсозатратним та водночас пов'язане з надмірним ризиком для здоров'я. "Золотим стандартом" діагностики харчової алергії згідно ЕААСІ визнано подвійну сліпу плацебо-контрольовану провокаційну пробу (DBPCFC). Однак, незважаючи на свою точність, за даними наявних досліджень та аналізів [17,18] цей метод вкрай рідко застосовується в широких епідеміологічних дослідженнях та рутинній клінічній практиці, що створює замкнене коло для пацієнтів. Проведення таких проб пов'язане з високими ризиками розвитку тяжких системних реакцій. Це робить процедуру фінансово затратною та організаційно складною. Згідно з даними європейських протоколів (ЕААСІ Guidelines) та окремих дослідників [17,18,84], вартість однієї процедури DBPCFC сягає не менше 400 євро, а тривалість становить не менше 4–6 годин, що робить її недоступною для обстеження когорт із поширеною безсимптомною

сенсифілізацією чи самовстановленим діагнозом. Більше того, існує етичний аспект де пацієнт не зобов'язаний давати згоду на проведення проб, що супроводжуються з ризиком розвитку анафілаксії.

Таким чином існує потреба визначення ризику розвитку клінічних проявів ХА та анафілаксії до РРМ, які є неінвазивними, мають високу чутливість та не спричиняють ризику розвитку тяжких реакцій.

Більшість наявних наукових даних про поширеність алергії на рибу та ракоподібних базується на супутніх маркерах: наявності специфічних IgE в сироватці крові або позитивних результатах шкірних прик-тестів (SPT). Однак дані методи не дають однозначної відповіді у пацієнтів із безсимптомною сенсифілізацією.

Відомо, що сенсифілізація зустрічається значно частіше, ніж клінічні прояви алергії. Так, у дослідженні NHANES (США) сенсифілізація за визначенням специфічних IgE до креветок була виявлена майже у 7% населення, тоді як клінічні прояви за допомогою оральних провокаційних проб — менше ніж у 3%. Визначення специфічних IgE без урахування клініко-анамнестичних даних призводить до гіпердіагностики, штучного завищення показників поширеності захворювання на ХА та, як наслідок, до необґрунтованих елімінаційних дієт, що може негативно впливати на нутритивний статус пацієнтів [85-87].

Вирішенням даної проблеми згідно EAACI, має стати побудова прогностичних моделей на базі логістичних регресій та машинного навчання, з урахуванням клініко-анамнестичних та імунологічних показників [17,18].

Моделювання при алергії на ракоподібних базується на подоланні перехресної реактивності. Найбільше уваги у побудові прогностичних моделей приділено діагностиці алергії на креветки, що зумовлено необхідністю мінімізувати вплив перехресно-реагуючих тропоміозинів кліщів домашнього пилу. У дослідженні Pascal et al. [74] було розроблено модель логістичної регресії, що базувалася на молекулярному профілі пацієнтів. Автори встановили, що використання лише рівня sIgE до тропоміозину (Pen m 1) забезпечувало діагностичну ефективність на рівні 73% (AUC 0,81). Однак включення до рівняння

регресії даних про sIgE до мінорних компонентів — аргінін-кінази (Pen m 2) та саркоплазматичного кальцій-зв'язуючого білка (Pen m 4) дозволило підвищити точність моделі, яка продемонструвала площу під ROC-кривою (AUC) на рівні 0,86, а додавання до моделі клінічних факторів підвищило ефективність класифікації до 87% (AUC 0,88). Це за даними авторів дозволяє скоротити кількість необхідних провокаційних проб на 30–40%.

Для визначення ризику клінічних проявів, окремі дослідники [62,88,89] інтегрували у логістичну модель співвідношення рівнів антитіл (ratio analysis) до тропоміозинів креветок та пилового кліща. Автори виявили, що ізольований рівень sIgE до креветки є слабким предиктором у пацієнтів з супутньою алергією на пилових кліщів. Побудована модель Wai et. al [62], що включала співвідношення sIgE-креветка / sIgE-Der p, показала значно вищу прогностичну здатність (AUC 0,92), ніж ізольований тест на креветку (AUC 0,76). Ця модель дозволила встановити "сіру зону" ймовірності, в межах якої проведення OFC є обов'язковим. Пацієнти з розрахованим ризиком >95% можуть бути визнані тими, що мають клінічні прояви ХА, та можуть надати анафілаксію і не потребують проведення провокаційних проб. Це відбувається при співвідношенні sIgE-креветка/sIgE-Der p > 1/3. Тобто якщо рівні специфічних антитіл до креветок становлять більше третини кількості специфічних імуноглобулінів Е до пилового кліща, ризик клінічних проявів ХА є більшим 95%.

Прогностичні моделі при алергії на рибу фокусуються на диференційному підході до кожного окремого виду для прогнозування можливих реакцій та прогнозуванні тяжкості. У дослідженні Carvalho et al. [90], порівнювали прогностичну цінність моделей, побудованих на екстрактах, та моделей на основі рекомбінантних β -парвальбумінів. Логістична регресія, що включала рівень sIgE до rGad m 1 (тріска), продемонструвала AUC 0,94, тоді як модель на основі екстракту тріски мала AUC 0,89. Автори розробили цифровий додаток, який дозволяє лікарю, знаючи рівень rGad m 1, діаметр папули прик-тесту (SPT) та анамнестичних даних, вирахувати ймовірність позитивної реакції. Так автори на клінічному прикладі показали, що при рівні Gad m 1 - 2,5 kU/L та діаметрі папули

5 мм у дитини віком 5 років розрахована ймовірність клінічної реакції становить 92%, що є підставою для відмови від оральної провокаційної проби.

Kuehn et al. [56] вивчали можливість прогнозування розвитку клінічних проявів базуючись на декількох білках одного харчового продукту для точнішого прогнозування можливості споживання даного алергену. Їх модель, що включала одночасне дослідження рівнів sIgE до парвальбуміну, енолази та альдолази тріски, показала 85% ймовірність прогнозування ризику розвитку ХА.

Прогностичні моделі для молюсків є менш поширеними, проте дослідження проведене в Італії [91] запропонувало модель для діагностики алергії на кальмарів (*Loligo spp.*). Побудована ROC-крива дозволила встановити оптимальний cut-off на рівні 3,65 kU/L. Модель, що базувалася виключно на рівні sIgE, забезпечувала чутливість 80% та специфічність 78,3% (AUC 0,88). Автори дійшли висновку, що додавання до моделі результатів шкірних тестів (SPT) не призводить до статистично значущого покращення прогнозу ($p > 0.05$), що робить серологічну модель самодостатньою для клінічного використання в умовах обмежених ресурсів.

Впровадження математичних моделей логістичної регресії для визначення ризику розвитку клінічних проявів при сенсibilізації до РРМ у практику охорони здоров'я дозволяє реалізувати стратегію персоніфікованої медицини. Замість використання універсальних порогових значень sIgE ($>0,35$ kU/L для більшості діагностичних систем), лікар отримує інструмент для розрахунку персоналізованого ризику, що базується на клініко-анамнестичних та імунологічних даних. Такі моделі демонструють високу специфічність (85–95%) та дозволяють суттєво зменшити кількість небезпечних та дороговартісних провокаційних проб, оптимізуючи маршрут пацієнта із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Марушко ЮВ, Московенко ОД, Чміль АІ. (2024). Структура сенсibilізації до риби та морепродуктів у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.
2. Marushko, Y.V. & Halushko, B.L. & Moskovento, Olena & Chmil, A.I.. (2025). Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features. *CHILD`S HEALTH*. 20. 189-196. 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1828.
3. Marushko YuV, Moskovento OD, Chmil AI, Halushko BL. (2024). Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(142): 50-59. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059
4. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Frequency of sensitisation and assessment of specific immunoglobulin E to fish, shellfish and crustacean allergens in children depending on age and clinical manifestations. *CHILD`S HEALTH*, 20(6), 441–448. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1903>
5. Марушко , Ю. В., & Чміль А. І. (2025). ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 21(1), 77-84. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.10>
6. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Prediction of clinical manifestations of food allergy in sensitization to the β -parvalbumin allergen of salmon (Sal s 1). *CHILD`S HEALTH*, 20(8), 575–581. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.8.2025.1928>

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн, матеріали дослідження та клінічна характеристика хворих

Дослідження проводилось з 2022 по 2025 рік на клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, а саме: КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1», КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №3», КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №5», медичного центру ТОВ «Діверо-Нивки», медичний центр ТОВ «FxMed» медичний алергоцентр «VITAE».

Загалом в дослідження для виявлення сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків було залучено 3578 дітей із усіх регіонів України віком від 1 до 18 років, які проходили обстеження з приводу підозри на алергічні захворювання (харчова алергія, atopічний дерматит, кропив'янка, алергічний риніт, бронхіальна астма) за допомогою методів точної молекулярної алергодіагностики.

Діагноз алергічних захворювань та харчової алергії встановлювався згідно з рекомендацій GINA, ARIA та EAACI Guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy [18,19,92,93].

Для виконання поставлених завдань у основну групу дослідження залучались пацієнти, що мали підтверджену сенсibilізацію хоча б до одного з алергенів риби, ракоподібних або молюсків за результатами точної молекулярної алергодіагностики. Для визначення сенсibilізації пацієнти були обстежені за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Сенсibilізація до алергенів морепродуктів встановлювалась при виявленні рівнів специфічних IgE вище 0,3 kUA/L до екстрактів або молекулярних компонентів, а саме: атлантичної тріски (Gad m, Gad m 1, Gad m 2+3), атлантичного оселедця (Clu h, Clu h 1), атлантичної скумбрії (Sco s, Sco s 1), чорної тигрової креветки (Pen m 1, Pen m 2, Pen m 3, Pen m 4), піщаної креветки (Cra c 6), коропа (Cyp c 1), їстівної мідії (Myt e), краба (Chi spp.), лобстера (Hom g), північної креветки (Pan b), устриць (Ost e), атлантичного лосося (Sal s, Sal s 1), морських гребінців (Pec spp.), міксу креветок

(Lit s), кальмара (*Lol spp.*), риби-меч (*Xip g 1*), морської лисиці (*Raj c, Raj c*), тунця (*Thu a, Thu a 1*), їстівного молюска (*Rud spp.*) та анізакісу (*Ani s 1, Ani s 3*).

Для розмежування пацієнтів за наявністю клінічних проявів було проведено анкетування, збір анамнестичних даних та призначення елімінаційної дієти згідно рекомендацій ЕААСІ [18,19]. Збір анамнезу та анкетування, розроблене робочою групою ЕААСІ, включало наступні ключові питання для пацієнтів із підозрою на ХА: вік появи симптомів; характер і вираженість клінічних проявів; швидкість виникнення та тривалість симптомів; лікування, що застосовувалося при попередніх епізодах; підозрювані продукти; кількість продукту, яка викликала реакцію; повторюваність реакцій під час вживання; спосіб термічної або технологічної обробки продукту; шлях потрапляння алергену в організм (через їжу, контакт чи інгаляційно); наявність супутніх чинників (фізичне навантаження, алкоголь, медикаменти тощо); обставини виникнення реакції (місце події); можливість перехресної алергії з іншими алергенами; особливості харчування (тип вигодовування, введення прикорму, звичне харчування); продукти, що були раніше або наразі виключені з раціону; інші причини уникнення певних продуктів (особисті, релігійні або культурні); повноцінність харчування на момент опитування; наявність супутніх алергічних захворювань; спадкова схильність до алергії.

При наявності клінічних проявів ХА у обстежених дітей, тяжкість реакцій визначалась згідно наявних рекомендацій WAO та інших організацій, що спеціалізуються на алергії [19,71,94-97], що поділяють на наступні ступені: легкий ступінь – оральний алергічний синдром, респіраторні ринокон'юнктивальні прояви; середній ступінь – генералізована кропив'янка, набряки, блювання та діарея, кашель, утруднене дихання без ризику анафілаксії, тяжкий ступінь – анафілаксія, набряк Квінке, тяжка задуха із падінням сатурації, виражені дихальні та гемодинамічні розлади.

Критеріями включення пацієнтів були:

- Вік від 1 до 18 років.

- Наявність у пацієнта сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних або молюсків, підтверджена рівнем специфічного IgE (sIgE) $> 0,3$ kUA/L за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу (ALEX2).
- Наявність обтяженого алергологічного анамнезу, підозра на IgE-залежні алергічні захворювання: харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит.
- Наявність інформованої згоди батьків/опікунів пацієнтів на участь у дослідженні та використання їхніх знеособлених даних (отриманої під час первинного обстеження).

Критерії не включення:

- Відсутність сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних або молюсків (sIgE ≤ 0.3 kUA/L).
- Відсутність детальних клініко-анамнестичних даних, необхідних для оцінки тяжкості клінічних проявів та розробки прогностичної моделі (наприклад, неповні дані анкетування).
- Вік молодше 1 року або старше 18 років.
- Діагностично невизначені або не IgE-залежні стани

Критерії виключення:

- Відмова пацієнта в продовженні дослідження

Дизайн дослідження:

Дослідження складалось із підготовчого та 4 основних етапів.

Підготовчий етап – вивчення сучасних літературних джерел, визначення мети та завдань, розробка методології.

Основний етап №1 – ретроспективний аналіз знеособлених результатів точної молекулярної алергодіагностики 3513 дітей віком 1–18 років з різних регіонів України. Було проаналізовано частоту та структуру сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків. Виділено групу з 529 дітей (15,1%), які

мали позитивні результати sIgE до досліджуваних алергенів. Всі діти були розподілені на вікові групи (1-3, 4-6, 7-12, 13-18 років) та за регіонами проживання на основі класифікації Державної служби статистики України (Північ, Південь, Захід, Схід, Центр) [98]. У всіх дітей був вивчений індивідуальний профіль сенсibilізації. Визначався % (з урахуванням похибки) сенсibilізованих пацієнтів до алергенів риби, ракоподібних та молюсків (окремо та в поєднанні) в залежності від віку та регіону проживання. Визначався % (з урахуванням похибки) частоти сенсibilізації до окремих екстрактів та молекул, які доступні за допомогою діагностичної тест-системи ALEX2, що зазначені вище.

Основний етап №2 – проведення поглибленого клініко-анамнестичного обстеження відібраних на попередньому етапі 529 дітей сенсibilізованих до риби, ракоподібних та молюсків дітей. Серед даних дітей проводився розподіл між сенсibilізованими до риби, до ракоподібних та молюсків і дітей з поєднаною сенсibilізацією (діти що мали одночасну сенсibilізацію як до риби так і до ракоподібних та молюсків), та визначалась частота виявлення даних пацієнтів відповідно.

На основі критеріїв ЕААСІ [18,19], а саме анкетування, даних анамнезу та результатів елімінаційної дієти пацієнти були розподілені на дві групи:

1. Діти з клінічно підтвердженою харчовою алергією (318 пацієнтів).
2. Діти з безсимптомною сенсibilізацією, що вільно споживають рибу, ракоподібних та молюсків до яких сенсibilізовані відповідно (211 пацієнтів).

Для розподілу дітей використовували алгоритм, рекомендований ЕААСІ [18,19]. Основним методом підтвердження клінічної значущості виявленої сенсibilізації було проведення анкетування, збору анамнестичних даних та елімінаційної дієти з подальшою оцінкою динаміки симптомів.

Елімінаційна дієта передбачала повне виключення з раціону дитини підозрюваного продукту (риби або морепродуктів) та продуктів, що можуть містити його сліди, терміном на 4 тижні. Ефективність дієти оцінювалася за зникненням або суттєвим зменшенням клінічних проявів.

Оральні харчові провокаційні проби (ОПП) розглядалися як «золотий стандарт» діагностики, проте, враховуючи високий ризик анафілаксії у досліджуваної групи пацієнтів, у даному дослідженні акцент робився на розробці неінвазивних прогностичних критеріїв, які дозволяють уникнути проведення небезпечних провокацій у пацієнтів групи високого ризику.

Рішення про підтвердження діагнозу базувалося на сукупності даних: переконливий анамнез (наявність клінічних проявів в минулому), високі рівні sIgE до видоспецифічних молекул та позитивний ефект елімінації даного продукту.

Рішення про встановлення безсимптомної сенсibilізації базувалося на переконливому анамнезі, щодо регулярного споживання видоспецифічного продукту у обстежуваного пацієнта із відсутністю жодних клінічних проявів алергії.

Визначалися основні клінічні фенотипи перебігу харчової алергії: (шкірні прояви, гастроінтестинальні симптоми, анафілаксія). У пацієнтів визначались наступні симптоми та їх частота у % (з урахуванням похибки): нудота, блювання, оральний алергічний синдром (ОАС), діарея, серцебиття, кропив'янка, утруднене дихання, анафілаксія.

Основний етап №3 – детальний імунологічний аналіз 529 пацієнтів із сенсibilізацією за рівнем загальних та специфічних імуноглобулінів Е на основі встановлення молекулярного профілю сенсibilізації за допомогою тестової системи ALEX2. Проводився аналіз залежності рівнів загальних та специфічних IgE від віку, загальної групи сенсibilізації (риба, ракоподібні, молюски), причинно значущого екстракту чи молекули, наявності чи відсутності клінічних проявів харчової алергії та її тяжкості з розподілом на групи згідно класифікації WAO [19,71,94-97] представленої вище.

Основний етап №4 – розробка прогностичної моделі на основі логістичної регресії для пацієнтів із сенсibilізацією до β -парвальбуміну лосося Sal s 1. Було відібрано серед 529 дітей із сенсibilізацією до риби ракоподібних та молюсків 239 пацієнта, що мали сенсibilізацію до алергену лосося Sal s 1. Для побудови моделі логістичної регресії були зібрані загальні та рекомендовані анкетуванням EAACI

[18,19] клініко-анамнестичні дані та імунологічні показники рівнів загальних та специфічних імуноглобулінів Е. На підготовчому етапі проводилась оцінка 30 факторних ознак, які за даними літератури розглядаються, як такі, що можуть мати вплив на клінічні прояви ХА, однак для побудови моделі логістичної регресії було відібрано лише 15 факторних ознак, що при попередній статистичній обробці виявили можливість впливу на ризик розвитку клінічних проявів ХА.

На першому етапі побудови моделі логістичної регресії були використані наступні змінні: Вік (роки), Рівень загального імуноглобуліну Е (ku/L) та кількість молекул β -парвальбумінів, до яких чутливий пацієнт. До бінарних факторів, кодованих як 0/1 (1- наявний фактор, 0 – відсутній) входили: Атопічний дерматит; Респіраторна алергія; Алергія у батьків; Стать (1-хлопчики, 0-дівчата) ; Вигодовування (1-штучне/змішане, 0-грудне); Сенсibilізація до інших харчових алергенів; Наявність домашніх тварин; Перша чи друга дитина; чотири класи сенсibilізації (1, 2, 3, 4 клас – де 1 у відповідній колонці відповідала наявному класу сенсibilізації до Sal s 1). На другому етапі були відсіяні статистично недостовірні фактори (алергія в сім'ї, рівень загального імуноглобуліну Е, наявність домашніх тварин, перша чи друга дитина в сім'ї), після чого модель показала вищу роздільну здатність.

Для оцінки стабільності та узагальнюваності моделі була застосована 10-кратна крос-валідація.

У результаті моделювання визначалися коефіцієнти (β) логарифмічних шансів та відношення шансів (ВШ), які були використані для розробки прогностичної формули та бальної шкали ризику «**Клінічний ризик (0-100 од.)**» = $((\text{RI}+2.7386)/11.2523)*100$, де статистично значимому ризику клінічних проявів більше 95% відповідає оцінка в 50 одиниць (сумарний коефіцієнт β вище 2,92) та вище».

Основний етап №5 - було проведено клінічну апробацію розробленого алгоритму прогнозування ризику розвитку клінічних проявів харчової алергії на лосось у практичну діяльність. Дослідження виконувалося на клінічній базі

кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — у Медичному центрі ТОВ «Діверо-Нивки».

Для забезпечення інтеграції математичної моделі в рутинну клінічну практику нами було розроблено прикладний програмний засіб на базі табличного процесора Microsoft Excel. В основу роботи автоматизованого калькулятора покладено рівняння логістичної регресії, отримане на попередньому етапі дослідження.

Алгоритм роботи програмного засобу передбачав наступні кроки:

1. Введення лікарем стандартизованих вхідних змінних пацієнта, що на попередньому етапі були визначені як статистично значущі.
2. Автоматичний розрахунок Індексу Ризику (RI) за формулою регресії.
3. Математична нормалізація отриманого значення та його конвертація у фінальний бал за 100-бальною шкалою.
4. Інтерпретація результату згідно з встановленим пороговим значенням (*cut-off*): бал >50 одиниць розцінювався як показник високого ризику ($>95\%$) наявності клінічних проявів згідно попередніх розрахунків.

Характеристика валідаційної вибірки:

Для оцінки діагностичної ефективності (валідації) моделі було сформовано окрему незалежну вибірку з 65 дітей віком від 3 до 18 років, які зверталися за алергологічною допомогою протягом останнього року та мали лабораторно підтверджену сенсibiliзацію до β -парвальбуміну лосося (Sal s 1).

Залежно від клінічного статусу (наявності або відсутності реакцій на рибу в анамнезі), пацієнти валідаційної когорти були розподілені на дві групи:

- Група 1 (пацієнти із симптомами ХА, $n=47$): діти з верифікованим діагнозом харчової алергії, що мали в анамнезі чітко задокументовані негайні реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія) протягом 2 годин після вживання лосося. Діагноз у цій групі вважався підтвердженим на основі переконливих анамнестичних та клінічних даних, результатів PAMD@, що не потребували проведення провокаційних проб.

- Група 2 (Безсимптомні пацієнти, n=18): діти з наявною сенсibiliзацією до *Sal s 1* (sIgE > 0,35 kU/L), які, проте, вживали лосось без будь-яких клінічних наслідків або мали статус толерантності, підтверджений в ході динамічного спостереження.

Дизайн апробації:

Процедура валідації передбачала ретроспективний розрахунок прогностичного балу для кожного пацієнта з валідаційної вибірки та порівняння отриманого прогнозу з реальним клінічним фенотипом (наявність або відсутність алергії).

Ефективність моделі оцінювали шляхом розрахунку операційних характеристик діагностичного тесту:

- Чутливість (Sensitivity): здатність моделі коректно ідентифікувати пацієнтів з алергією (частка істинно-позитивних результатів у Групі 1).
- Специфічність (Specificity): здатність моделі коректно ідентифікувати пацієнтів без алергії (частка істинно-негативних результатів у Групі 2).

Критерієм "сірої зони" (потреба у проведенні оральної провокаційної проби) вважався розрахунковий бал < 50 одиниць у пацієнтів.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (№6195 від 28.10.2025) Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Діагностичні заходи, що проводились під час даного дослідження, не супроводжувались ризиками для пацієнтів. Від пацієнтів була отримана поінформована згода на участь в дослідженні. Для пацієнтів до 14 років поінформована згода надавалась їхніми батьками або законними представниками, для дітей від 14 до 18 років згода надавалась дітьми та їхніми батьками або законними представниками.

2.2. Лабораторні методи дослідження

Рівень загального сироваткового IgE та рівень специфічних IgE до компонентів алергенів (sIgE) визначали за допомогою мультиплексного імуноферментного аналізу (ALEX2, Macro Array Diagnostics, Австрія).

Система ALEX2 є твердофазним імунологічним аналізом, що дозволяє одночасно визначати рівні загального IgE та специфічних IgE до 295 алергенів (117 екстрактів та 178 молекулярних компонентів). Принцип методу полягає у взаємодії специфічних IgE пацієнта з алергенами, іммобілізованими на наночастинках у макроскопічній матриці.

Результати тесту аналізували за допомогою програмного забезпечення MADx Raptor в одиницях вимірювання kU/L. Вміст алергенспецифічних IgE оцінювали за класами: <0,3 kU/L (негативний), 0,3-1 kU/L (1 клас), 1-5 kU/L (2 клас), 5-15 kU/L (3 клас), >15 kU/L (4 клас). Блокування перехресно-реактивних вуглеводних детермінант (CCD) відбувалося автоматично, що підвищувало специфічність тесту.

2.3. Статистична обробка

Для аналізу отриманих даних застосовано методи варіаційної статистики. Перевірку на нормальність розподілу отриманих даних проведено з використанням критеріїв Шапіро–Уїлка. Для представлення даних з нормальним розподілом використовували середнє значення та стандартну помилку ($M \pm SE$), для даних з відмінним від нормального розподілом — медіану та інтерквартильний розмах Me ($Q1-Q3$).

Порівняння частотних показників (поширеність сенсibiliзації, частота симптомів) між групами проводили за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат) Пірсона з визначенням двосторонньої критичної області. Для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах (рівні IgE) використовували U-критерій Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз проводили за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для побудови прогностичної моделі використовували метод бінарної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу. Оцінку якості моделі проводили за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під кривою (AUC).

Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням пакетів прикладних програм «IBM SPSS Statistics Base v.22», «MedStat v 5.2» та «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama, Japan). Для етапу математичного моделювання, зокрема побудови моделей логістичної регресії, застосовано мову програмування Python у хмарному інтерактивному середовищі Google Colab. Різницю показників вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. Спектр сенсibilізації до алергенів морепродуктів у дітей різного віку за результатами точної молекулярної алергодіагностики в Україні

3.1. Вікові та регіональні особливості сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків в Україні

На першому етапі дослідження з метою визначення профілю сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків у дітей України з різними алергічними захворюваннями та встановлення його вікових та регіональних особливостей було обстежено 3513 дітей за допомогою методів точної молекулярної алергодіагностики (Precision Allergy Molecular Diagnosis - PAMD@).

Усього обстежено 3513 дітей, із них сенсibilізацію до морепродуктів виявлено у Серед сенсibilізованих до морепродуктів дітей було 42 (7,9%) особи віком 1–3 роки, 159 (30,1%) — віком 4–6 років, 250 (47,3%) — віком 7–12 років, 78 (14,7%) — віком 13–18 років; 329 (62,2%) хлопчиків і 200 (37,8%) дівчаток. Проведеними дослідженнями встановлено, що серед дітей, сенсibilізованих до алергенів морепродуктів, достовірно частіше траплялася сенсibilізація до риби — у 293 (55,4%) випадках. Сенсibilізація до ракоподібних та молюсків відзначалася у 191 (36,1%) пацієнтів ($\chi^2=31,84$; $p<0,001$), а водночас до риби та інших морепродуктів — у 45 (8,5%) дітей. Дані щодо харчової сенсibilізації до морепродуктів серед обстежених пацієнтів з урахуванням віку наведено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1. Частота сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів у дітей з урахуванням віку

Вік, роки	Кількість дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією (абс.)	% (95% ДІ)
1–3	290	42	14,5 (10,4–18,5)
4–6	1037	159	15,3 (13,1–17,5)
7–12	1543	250	16,2 (14,4–18,0)
13–18	643	78	12,1 (9,6–14,7)
Усього	3513	529	15,1

За даними таблиці 3.1.1., частіше сенсibilізація до морепродуктів спостерігалася серед дітей віком 7–12 років, що може бути обумовлене частішими спробами розширити асортимент у раціоні харчування дитини за рахунок морепродуктів. Серед дітей віком 13–18 років кількість сенсibilізованих була дещо меншою. Також у цьому віковому інтервалі загальна кількість сенсibilізованих дітей була меншою. Це пов'язано з тим, що в цьому віці вже відбулося виявлення можливої ХА на морепродукти з елімінацією їх із раціону харчування. Прояви ХА на морепродукти могли з'явитися після вживання нових продуктів із прихованими компонентами морепродуктів, наприклад, соусів, рибного борошна, лікарських засобів у желатинових капсулах з використанням риб'ячого желатину, риб'ячого жиру тощо. У дітей дошкільного віку спостерігалася тенденція до частішого виявлення алергії до морепродуктів порівняно зі шкільним віком проте статистично достовірних відмінностей не виявлено. Відносна стабільність показників рівня сенсibilізації в дітей цих груп може бути ознакою низької можливості досягнення толерантності в дітей до алергенів морепродуктів.

Частоту сенсibilізації до алергенів морепродуктів з урахуванням регіону проживання наведено в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2. Частота сенсibilізації до алергенів морепродуктів у дітей з урахуванням регіону проживання

Регіон України	Кількість дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією до морепродуктів	
		абс.	% (95% ДІ)
Північ	2003	278	13,9 (12,4–15,4)
Захід	274	24	8,8 (5,7–12,4%)
Схід	463	71	15,3 (12,2–18,8)
Центр	514	102	19,8 (16,5–23,4)
Південь	259	55	21,2 (16,5–26,4)
Разом	3513	529	100,0

За даними таблиці 3.1.2., частіше сенсibilізація до алергенів морепродуктів спостерігалася в дітей південного регіону України — у 55 (21,2%) випадків, а центрального регіону — у 102 (19,8%) дітей. Це пов'язано з тим, що для цих регіонів характерно дещо більше споживання морепродуктів на душу населення на рік. Найнижчі показники сенсibilізації до морепродуктів відзначалися серед дітей, які проживали в західному регіоні країни — у 24 (8,8%) дітей. Частоту сенсibilізації до алергенів морепродуктів у дітей залежно від регіону проживання з урахуванням стандартного відхилення і 95% ДІ графічно наведено на рисунку 3.1.1.

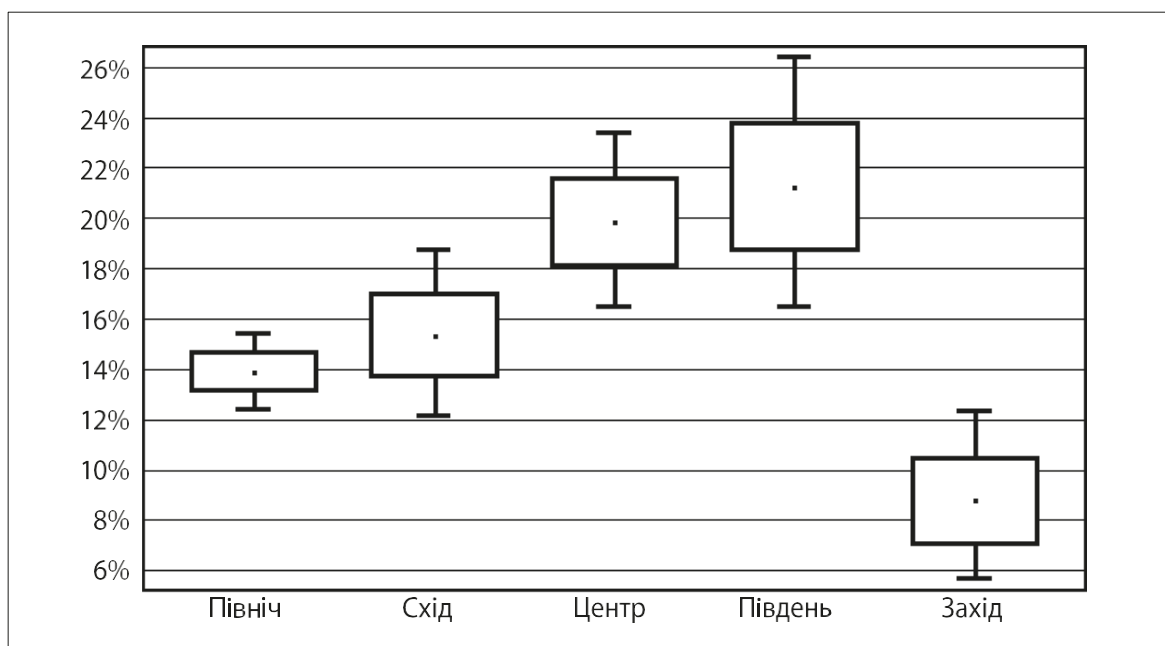


Рисунок 3.1.1. Частота виявлення сенсibilізації до РРМ в залежності від регіону проживання дітей.

За даними рисунку 3.1.1., статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності виявлено під час порівняння даних із таких регіонів: Північ і Центр ($\chi^2 = 10,05$), Центр і Захід ($\chi^2 = 17,58$), а також Південь і Захід ($\chi^2 = 15,92$). Проведеними дослідженнями визначено достовірну відмінність у частоті сенсibilізації до морепродуктів у дітей, які проживали в регіонах більшого споживання цих продуктів, що відповідає даним літератури.

Таким чином, була встановлена вікова характеристика пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків, а також регіональні особливості сенсibilізації, що поглиблюють розуміння проблеми ХА серед дітей в Україні. Найчастіше сенсibilізація зустрічалась до алергенів риби (55,4%), що достовірно перевищувало частоту сенсibilізації на ракоподібних та молюсків (36,1%), тоді як поєднана чутливість реєструвалася найрідше (8,5%). У структурі пацієнтів із ХА до РРМ превалювали чоловіки (62,2%) та діти віком 7–12 років (16,2%). Встановлено чітку географічну закономірність частоти сенсibilізації до РРМ із статистично достовірним переважанням сенсibilізованих осіб у Південному (21,2%) та Центральному (19,8%) регіонах порівняно із Західним

(8,8%), що, ймовірно, обумовлено харчовими звичками та рівнем споживання РРМ у цих областях.

3.2. Спектр сенсibilізації до алергенних молекул риби, ракоподібних та молюсків у дітей різного віку за результатами точної молекулярної алергодіагностики в Україні

Нами досліджена структура сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків, було проведено вивчення молекулярного спектру сенсibilізації у 529 обстежених пацієнтів.

Профіль сенсibilізації до окремих алергенів риби в обстежених дітей із різними клінічними проявами алергії на рибу наведено в таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1. Профіль сенсibilізації до алергенів риби в обстежених дітей

Номер алергену	Джерело	Екстракт (Е) молекула (М)	Сімейство білків	Кількість сенсibilізованих (абс.)	% (95% ДІ)
1	Лосось	Sal s (E)	—	122	23,1 (19,6–26,7)
2		Sal s 1 (M)	β -Parvalbumin	239	45,2 (41–49,4)
3	Скумбрія	Sco s (E)	—	64	12,1 (9,5–15)
4		Sco s 1 (M)	β -Parvalbumin	45	8,5(6,3–11)
5	Оселедець	Clu h (E)	—	9	1,7 (0,8–3)
6		Clu h 1 (M)	β -Parvalbumin	24	4,5(2,9–6,5)
7	Короп	Cyp c 1 (M)	β -Parvalbumin	291	55,0 (50,8–59,2)
8	Тунець	Thu a (E)	—	30	5,7 (3,9–7,8)
9		Thu a 1 (M)	β -Parvalbumin	33	6,2 (4,3–8,5)
10	Тріска	Gad m (E)	—	206	38,9 (34,8–43,1)
11		Gad m 1 (M)	β -Parvalbumin	276	52,2 (47,9–56,4)
12		Gad m 2+3 (M)	Enolase & Aldolase	59	11,2 (8,6–14)
13	Морська лисиця	Raj c (E)	—	35	6,6 (4,7–8,9)
14		Raj c (M) Parvalbumin	A-Parvalbumin	8	1,5% (0,6–2,7)

За даними таблиці 3.2.1., серед обстежених дітей достовірно частіше ($\chi^2=31,84$; $p<0,001$) виявлялася сенсibilізація до алергенів риби у 55,4% випадках порівняно з сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків – 36,1% та поєднаної

сенсифілізації – 8,5%. Найпоширенішими джерелами сенсифілізації були лосось, короп, тріска і скумбрія. Сенсифілізація до алергенів лосося виявлялася найчастіше, а провідною була чутливість до його мажорного алергену Sal s 1 — у 239 (45,2%) дітей серед обстежених з алергією до риби та морепродуктів. За результатами порівняння частоти поширеності сенсифілізації до екстрактів риби виявлено статистично достовірне ($\chi^2=141,20$; $p<0,05$) переважання чутливості до екстракту Sal s — у 122 (23,1%) дітей, порівняно з екстрактом оселедця Clu h — у 9 (1,7%) дітей, коропа (Cyp c1) — у 291 (55%) дитини ($\chi^2=117$; $p<0,05$), тунця Thu a — у 30 (5,7%) дітей ($\chi^2=70,05$; $p<0,05$). Порівняння поширеності сенсифілізації до екстрактів лосося з тріскою не носило статистично достовірного характеру.

У вивченні структури сенсифілізації до лосося, тріски, тунця та оселедця звертає увагу переважання рівня сенсифілізації до мажорних алергенів β -парвальбумінів над рівнем сенсифілізації до екстрактів цієї риби. Так, за результатами порівняння частоти поширеності сенсифілізації до лосося виявлено статистично достовірне ($\chi^2=58$; $p<0,05$) переважання рівня чутливості до мажорної молекули Sal s 1 — у 239 (45%) дітей, порівняно з екстрактом Sal s — у 122 (23,1%) дітей. Враховуючи, що сенсифілізація до лосося є однією з найпоширеніших причин ХА на рибу в дітей, слід враховувати цю особливість, а діагностику сенсифілізації до риби потрібно здійснювати за допомогою RAMD@. Проведення тільки шкірних прик-тестів або методу ІФА на екстракти риби не завжди є повністю інформативним і може призводити до діагностичних помилок.

Структуру сенсифілізації до алергенів риби в обстежених дітей з урахуванням стандартного відхилення і 95% ДІ графічно наведено на рисунку 3.2.1..

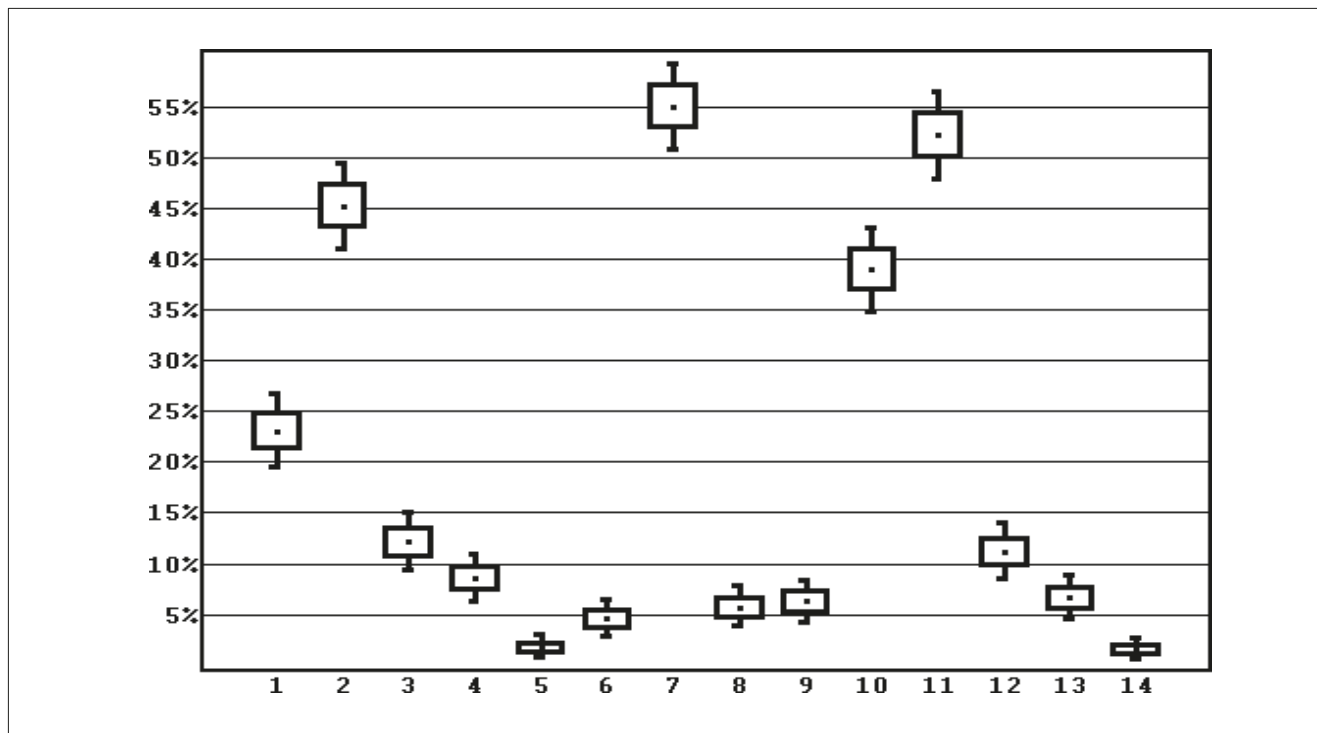


Рис. 3.2.1. Частота сенсibiлізації до алергенів морепродуктів у дітей з урахуванням стандартного відхилення і 95% ДІ. Позначки від 1 до 14 — нумерація алергенів морепродуктів, наведених у таблиці 3.2.1.

На рисунку 3.2.1. наведено відмінності в частоті сенсibiлізації до окремих молекул алергенів риби. Статистично достовірні відмінності між молекулами алергенів виявлено в парах за відсутності пересічення крайніх меж довірчого інтервалу у відповідних парах на рисунку 3.2.1. У всіх дітей, сенсibiлізованих до риби, діагностувалася достовірно більш поширена ($p < 0,05$) чутливість до β -парвальбуміну костистої риби, що підтверджують літературні дані про високу перехресну реактивність цих алергенів серед різних видів риби. Так, сенсibiлізація до β -парвальбуміну коропа відзначалася у 291 (55,0%) дитини, до тріски — у 206 (38,9%) дітей, до лосося — у 239 (45,2%) дітей, до скумбрії — у 45 (8,5%) дітей. Тільки у 59 (11,2%) обстежених виявлялася сенсibiлізація до енолази та альдолази паралельно із сенсibiлізацією до β -парвальбумінів. Сенсibiлізація до α -парвальбумінів морської лисиці (хрящова риба) спостерігалася лише у 8 (1,5%) дітей, сенсibiлізованих також до β -парвальбумінів лосося, коропа, оселедця та тріски, що, можливо, пов'язано з обмеженою можливістю комерційної

діагностики β -парвальбумінів методом ALEX2 тільки в хрящових видів риби і потребує розширення спектра досліджуваних алергенів.

Останніми роками збільшилося споживання не тільки риби, але й інших морепродуктів у раціоні харчування, що призвело до росту випадків ХА до них серед дитячого населення, у тому числі у вигляді системних реакцій.

Профіль сенсibilізації до алергенів ракоподібних та молюсків в обстежених дітей наведено в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2. Профіль сенсibilізації до ракоподібних та молюсків обстежених дітей.

Номер алергену	Джерело	Екстракт (Е) молекула (М)	Сімейство білків	Кількість сенсibilізованих, абс.	% (95% ДІ)
15	Кальмар	Lol spp. (Е)	—	46	8,7 (6,4–11,2)
16	Лобстер	Hom g (Е)	—	79	14,9 (12–18,1)
17	Устриці	Ost e (Е)	—	73	13,8 (11–16,9)
18	Мідія	Myt e E	—	37	7 (5–9,3)
19	Молюск	Rud spp. (Е)	—	33	6,2 (4,3–8,5)
20	Краб	Chi spp. (Е)	—	76	14,4 (11,5–17,5)
21	Гребінець	Pec spp. (Е)	—	11	2,1 (1–3,5)
22	Тигрова креветка	Pen m 1 (М)	Tropomyosin	65	12,3 (9,6–15,2)
23		Pen m 2 (М)	Arginine Kinase	13	2,5 (1,3–3,9)
24		Pen m 3 (М)	Myosin, light chain	5	0,9 (0,3–1,9)
25		Pen m 4 (М)	Sarcoplasmic Calcium Binding Protein	2	0,4 (0–1,1)
26	Північна креветка	Pan b (Е)	—	48	9,1 (6,8–11,7)
27	Піщана креветка	Cra c 6 (М)	Тропонін С	7	1,3 (0,5–2,5)
28	Креветка	Lit s (Е)	—	57	10,8 (8,3–13,6)
29	Anisakis simplex	Ani s 1 (М)	Kunitz Serin Protease Inhibitor	4	0,8 (0,2–1,7)
30		Ani s 3 (М)	Tropomyosin	8	1,5 (0,6–2,7)

За даними таблиці 3.2.2., найпоширенішою сенсibilізацією до морепродуктів серед дітей, за даними PAMD@, була сенсibilізація до лобстерів — у 79 (14,9%) дітей, до крабів — у 76 (14,4%) дітей, до устриць — у 73 (13,8%) дітей, до тигрових креветок — у 65 (12,3%) дітей. Сенсibilізація до інших безхребетних траплялася майже вдвічі рідше: до кальмара — у 46 (8,7%) дітей, до мідії — у 37 (6,4%) дітей, до молюска — у 33 (6,2%) дітей. Хоча підвищена чутливість до екстракту кальмара визначалась у 46 (87%) обстежених, проте статистичних відмінностей у порівнянні частоти сенсibilізації до інших морепродуктів не виявлено. За результатами порівняння поширеності сенсibilізації до екстракту лобстера, статистично достовірно ($p < 0,05$) переважала чутливість порівняно з екстрактом лобстера Nom g — у 79 (14,9%) дітей, із молекулою алергену Pen m 2 (аргінінкіназою) тигрової креветки — у 13 (2,5%) дітей. Також статистично достовірно переважала чутливість у порівнянні сенсibilізації до лобстера з алергенами тигрової креветки Pen m 3 Myosin, light chain білком, Pen m 4 Sarcoplasmic Calcium Binding Protein та з екстрактом гребінця. Статистичних відмінностей у порівнянні частоти поширеності сенсibilізації екстракту лобстера та молекули Pen m 1 тропоміозину тигрової креветки (65 (12,3%) дітей) не виявлено. Сенсibilізація до екстракту устриці виявлялась у 73 (13,8%) дітей. За результатами порівняння поширеності сенсibilізації до екстракту устриці Ost e, статистично достовірно переважала частота сенсibilізації до устриці порівняно з екстрактом гребінця ($\chi^2=56,58$; $p < 0,05$) — в 11 (2,1%) дітей, алергеном Cra s 6 піщаної креветки ($\chi^2=71,45$; $p < 0,05$) — у 7 (1,3%), Pen m 2 Arginine Kinase тигрової креветки ($\chi^2=56,58$; $p < 0,05$) — у 13 (2,5%) обстежених. Статистичних відмінностей у порівнянні частоти поширеності сенсibilізації екстракту устриці та екстракту мідії, екстракту молюска, екстракту краба та молекули Pen m 1 тропоміозину тигрової креветки не виявлено. Структуру сенсibilізації до алергенів морепродуктів в обстежених дітей з урахуванням стандартного відхилення і 95% ДІ графічно наведено на рисунку 3.2.2..

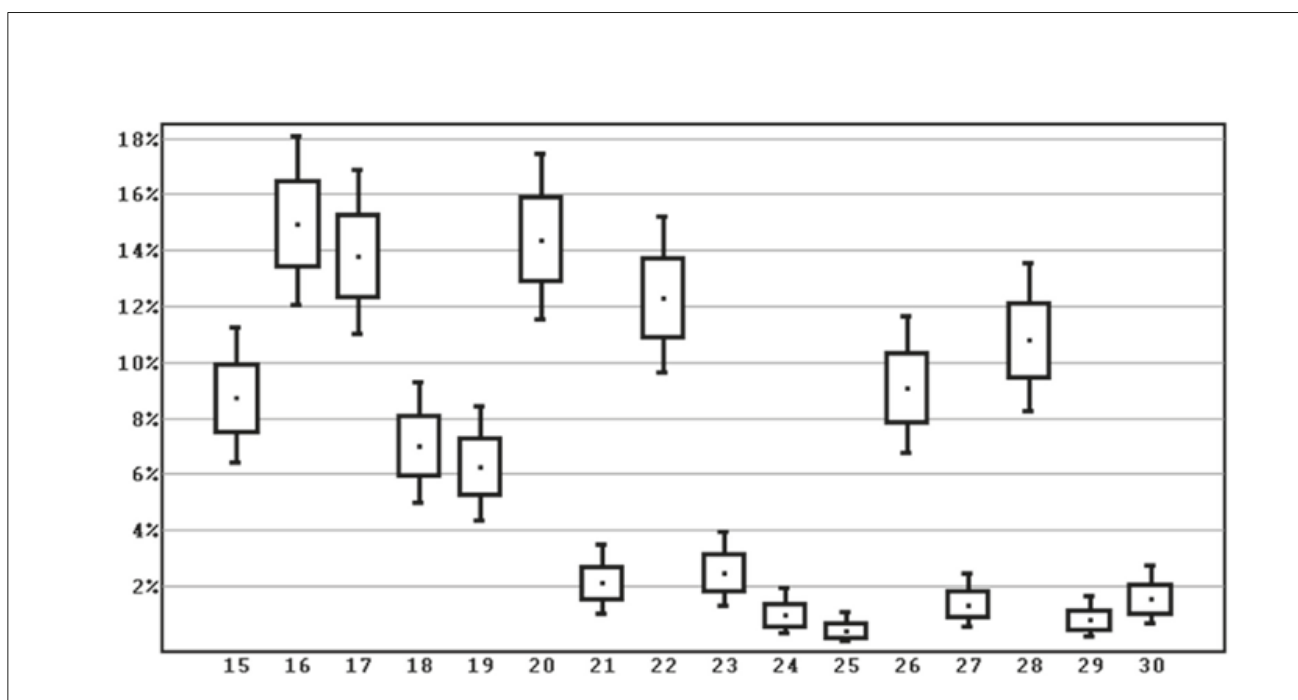


Рис. 3.2.2. Частота сенсibiliзації до алергенів риби в дітей з урахуванням стандартного відхилення і 95% ДІ. Позначки від 15 до 30 — нумерація алергенів риби, наведених у таблиці 3.2.2.

На рисунку 3.2.2. наведено відмінності у виявленні частоти сенсibiliзації до окремих молекул морепродуктів. Статистично достовірні відмінності між молекулами алергенів виявляються в парах за відсутності пересічення меж вірогідного інтервалу відповідних пар, наведених на рисунку 3.2.2.. У всіх дітей, сенсibiliзованих до морепродуктів, діагностували підвищену чутливість до екстракту кальмара, лобстера, устриці, краба, до алергену тигрової креветки — тропоміозину. Рідше траплялася сенсibiliзація до алергенів Pen m 2, Pen m 3 тигрової креветки та до алергенів *Anisakis simplex*. На сьогодні комерційно не доступна в більшості випадків діагностика екстрактів морепродуктів. Це не дає змоги повною мірою визначити структуру сенсibiliзації до окремих джерел морепродуктів, що, як правило, містять певну кількість молекул алергенів. Не маючи повної інформації про повний набір алергенів, які стали причиною сенсibiliзації, складно проаналізувати можливі перехресні реакції та визначити лікування.

Таким чином, нами встановлено, що у структурі сенсibiliзації до риби домінуючу роль відіграють мажорні алергени - β -парвальбуміни кісткових риб,

зокрема коропа (55,0%), тріски (52,2%) та лосося (45,2%), що підтверджує їх високу перехресну реактивність та клінічну значущість, на відміну від мінорних алергенів та α -парвальбумінів, сенсibilізація до яких є рідкісною - лише 1,5% випадків серед обстежених дітей. Щодо ракоподібних та молюсків провідними джерелами сенсibilізації визначено екстракти лобстера (14,9%), краба (14,4%) та устриці (13,8%), при цьому ключовим молекулярним маркером залишається тропоміозин Pen m 1 (12,3%). Отримані дані вказують на різноманітність профілів сенсibilізації до РРМ та необхідність використання комплексного підходу із застосуванням методів точної молекулярної діагностики для деталізації спектра причинно-значущих алергенів, щодо покращення лікувально-профілактичних та елімінаційних заходів.

3.3. Косенсibilізація та супутні алергічні захворювання у дітей із ХА до РРМ

Обстежені пацієнти з виявленою сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків демонстрували певну схильність до коморбідних atopічних станів та високу частоту косенсibilізації до інгаляційних алергенів.

Дані, щодо частоти виявлення супутніх atopічних станів у обстежених дітей із ХА до РРМ у порівнянні з літературними даними наведені в таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1. Частота виявлення бронхіальної астми, алергічного риніту та атопічного дерматиту при харчовій алергії

Захворювання	Частота виявлення алергічних захворювань за літературними даними [27,31], %	Частота виявлення алергічних захворювань при алергії на РРМ за літературними даними [99,100], %	Частота виявлення алергічних захворювань при алергії на рибу або ракоподібні і молюски, власні дані, %
Бронхіальна астма	29–48%	35–40%	41–51%
Алергічний риніт	40–60%	50–70%	42–70%
Атопічний дерматит	35–40%	20–54%	35–59%

Як видно з таблиці 3.3.1. Проведений нами порівняльний аналіз частоти супутньої алергічної патології показав, що діти із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків становлять групу високого ризику щодо розвитку респіраторних та шкірних алергічних захворювань. За отриманими нами даними, поширеність бронхіальної астми серед обстежених дітей становила 41–51%. Цей показник дещо перевищує дані світової літератури, що стосуються специфічної алергії на морепродукти (35–40%), та знаходиться у верхніх межах загальної статистики для харчової алергії (29–48%) [27,31,99,100].

На нашу думку, вища частота виявлення бронхіальної астми у нашому дослідженні може бути зумовлена високим рівнем супутньої сенсibilізації до аероалергенів, зокрема до кліщів домашнього пилу, що є характерним для України у порівнянні з іншими країнами Європи. Враховуючи можливість перехресної

реактивності між тропоміозином кліщів та ракоподібних, респіраторні симптоми у таких пацієнтів можуть мати змішаний генез. Також, постійний контакт з пиловими кліщами, елімінація яких є проблемною, може підтримувати персистуюче запалення слизових оболонок пацієнта та посилювати імунну відповідь в тому числі до ХА призводячи до генералізації процесу. Щодо алергічного риніту, отримані нами результати (42–62%) корелюють із даними закордонних дослідників (50–70%) [27,31,99,100]

Поширеність atopічного дерматиту серед обстежених нами дітей становила 35–59%, що узгоджується із широким діапазоном при ХА до морепродуктів, наведеним у літературі (20–54%) [100] однак перевищує середні показники при харчовій алергії вцілому. На нашу думку, така висока частота atopічного дерматиту серед дітей із ХА до РРМ підтверджує гіпотезу про порушення шкірного бар'єра як одного із шляхів первинної сенсibilізації до алергенів РРМ. Ймовірно, саме через пошкоджену шкіру відбувається контакт із молекулами алергенів у ранньому віці, навіть до введення їх в прикорим, що згодом трансформується у стійку IgE-залежну реактивність. Отримані дані підкреслюють необхідність комплексного підходу до діагностики та ведення таких пацієнтів, з обов'язковою оцінкою стану шкіри та функції зовнішнього дихання.

Важливим є вивчення супутніх сенсibilізацій до аероалергенів серед дітей із ХА до РРМ, що дозволить встановити можливі зв'язки, які залишаються поза увагою клініцистів.

Дані, щодо супутньої сенсibilізації наведені в таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2. Сенсibilізація до аерoалергенів у обстежених дітей із ХА до РРМ

Група аерoалергенів	Діти з ХА до РРМ, n=318 абс. (%) ; 95% ДІ)	Діти з сенсibilізацією до РРМ без клінічних проявів, n=211 абс. (%) ; 95% ДІ)	Діти без сенсibilізації до РРМ, n=2984 абс. (%) ; 95% ДІ)
Дерева	154 (48,3%; 42,8–53,8)*	70 (33,1%; 26,8–39,4)*	668 (22,4%; 20,9–23,9)
Трави	136 (42,7%; 37,3–48,1)	73 (34,6%; 28,2–41,0)	794 (26,6%; 25,0–28,2)
Чагарники	173 (54,5%; 49,0–60,0)	95 (45,2%; 38,5–51,9)	1089 (36,5%; 34,8–38,2)
Шерсть тварин	224 (70,4%; 65,4–75,4)**	120 (56,9%; 50,2–63,6)**	1012 (33,9%; 32,2–35,6)
Пліснява	106 (33,4%; 28,2–38,6)	70 (33,1%; 26,8–39,4)	830 (27,8%; 26,2–29,4)
Пилові кліщі	222 (69,9%; 64,9–74,9)	150 (71,1%; 64,9–77,3)	1047 (35,1%; 33,4–36,8)

Примітка: *,** - достовірність на рівні $p < 0,05$ між сенсibilізацією до зазначених алергенів в між пацієнтами із та без симптомів ХА до РРМ.

При детальному вивченні профілю сенсibilізації до інгаляційних алергенів нами були встановлені суттєві відмінності у структурі atopічної реактивності між досліджуваними групами, що відображають складні патогенетичні механізми формування полісенсibilізації.

Відмінності між пацієнтами з клінічними проявами та безсимптомною сенсibilізацією були статистично достовірними в окремих групах алергенів (пилон дерев та епідермальні алергени тварин). Порівняльний аналіз групи дітей із

підтвердженою харчовою алергією (ХА) до риби, ракоподібних та молюсків (РРМ) та групи з безсимптомною сенсibilізацією виявив достовірно вищу частоту сенсibilізації на пилкові алергени дерев та епідермальні алергени тварин у пацієнтів з клінічними проявами. Так, сенсibilізація до пилку дерев достовірно частіше реєструвалася у дітей з ХА (48,3%; 95% ДІ 42,8–53,8) порівняно з безсимптомною групою (33,1%; 95% ДІ 26,8–39,4). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо епідермальних алергенів шерсті тварин: 70,4% (95% ДІ 65,4–75,4) проти 56,9% (95% ДІ 50,2–63,6) відповідно. Подібна тенденція зберігалась і до інших алергенів, окрім білків пилових кліщів. На нашу думку, такі дані свідчать про те, що діти з клінічно маніфестуючою харчовою алергією мають більш виражений атопічний фенотип та схильність до полісенсibilізації.

Високе алергенне навантаження з боку інгаляційних алергенів може слугувати фактором, що підтримує системне алергічне запалення та знижує поріг чутливості, при досягненні якого відбувається розвиток клінічних проявів алергії до харчових алергенів і навпаки. Згідно з даними літератури, харчова алергія до РРМ часто є важливим тригером початку реалізації «атопічного маршу». Рання сенсibilізація до харчових алергенів розглядається як ключовий фактор ризику подальшого розвитку респіраторної патології, зокрема алергічного риніту та бронхіальної астми, внаслідок пошкодження природних бар'єрів організму через які починається експозиція і відповідно сенсibilізація до інгаляційних алергенів [101,102,103].

Особливої уваги заслуговують отримані дані щодо сенсibilізації до кліщів домашнього пилу у обстежених пацієнтів. Нами не було виявлено статистично значущої різниці між групою з ХА (69,9%) та групою безсимптомної сенсibilізації до РРМ (71,1%). Ми припускаємо, що у значної частини дітей без клінічних проявів ХА до РРМ високий ступінь сенсibilізації до КДП обумовлений можливістю перехресної реактивності між тропоміозинами кліщів та гомологічними білками ракоподібних і молюсків. Тобто, первинною є саме сенсibilізація до кліщів (яка присутня у 71,1% цієї групи), а виявлені антитіла до морепродуктів є наслідком імунологічного перехресту. Окрім цього, згідно з даними літератури [43,104],

основа перехресної реактивності між кліщами домашнього пилу та ракоподібними не обмежується лише тропоміозином. В літературних джерелах [43] виділяється група гомологічних паналергенів безхребетних, які наразі не входять до стандартних комерційних панелей діагностики через їхню меншу поширеність або невизначене клінічне значення, проте здатні викликати хибно-позитивні результати серологічних тестів. До таких молекул належать аргінін-кіназа (Der p 20 у кліщів та Pen m 2 у креветок), легкий ланцюг міозину (Der p 26 та Pen m 3), саркоплазматичний кальцій-зв'язуючий білок (SCP), тріозофосфат-ізомераза та тропонін С. Високий ступінь структурної гомології та консервативність амінокислотних послідовностей цих ферментів та м'язових білків призводить до того, що специфічні IgE, синтезовані первинно до аероалергенів кліщів, можуть зв'язуватися з екстрактами ракоподібних та молюсків *in vitro*, імітуючи харчову сенсibilізацію, яка часто не має клінічного підтвердження при вживанні продукту [43,104] .

Обидві досліджувані групи демонстрували достовірно вищі рівні сенсibilізації до всіх вивчених аероалергенів при порівнянні з контрольною групою (діти без сенсibilізації до RPPM). Найбільш виражена різниця у показниках сенсibilізації стосувалася кліщів домашнього пилу: 69,9–71,1% у сенсibilізованих до RPPM проти 35,1% (95% ДІ 33,4–36,8) у несенсibilізованих.

Звертає на себе увагу значно нижча частота сенсibilізації до пилку дерев (22,4%) та шерсті тварин (33,9%) у групі без алергії на RPPM. На нашу думку отримані нами дані, безпосередньо пов'язані з тим, що пацієнти без сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків значно рідше демонструють явища полісенсibilізації, а їхній профіль реактивності зазвичай обмежується ізольованими групами алергенів. Натомість високі показники супутньої сенсibilізації до аероалергенів (на рівні 42,7–70,4%), зафіксовані нами у дітей із клінічними проявами гіперчутливості до RPPM, чітко вказують на те, що ці пацієнти часто мають поєднану сенсibilізацію одразу до декількох джерел аероалергенів (пилок, епідерміс тварин, пліснява). Такий патерн полісенсibilізації, ймовірно, обумовлений вищою індивідуальною atopічною схильністю та системним

характером імунної дисрегуляції у даної когорти хворих, що виокремлює їх у групу ризику тяжчого перебігу алергічних захворювань.

Виявлені нами високі показники косенсибілізації у групі дітей із сенсибілізацією до РРМ мають важливе прогностичне значення, щодо тяжкості проявів ХА. За даними літератури, пацієнти з так званим мультиморбідним атопічним фенотипом [103] зазвичай характеризуються більш тяжким перебігом захворювання, вищою частотою загострень та гіршою відповіддю на стандартну фармакотерапію.

Наші результати підкреслюють важливість врахування профілю сенсибілізації і до аероалергенів при інтерпретації результатів обстеження на харчову алергію.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Марушко ЮВ, Московенко ОД, Чміль АІ. (2024). Структура сенсибілізації до риби та морепродуктів у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.
2. Marushko YuV, Moskovento OD, Chmil AI, Halushko BL. (2024). Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(142): 50-59. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059

Розділ 4. Клініко-лабораторна характеристика дітей із харчовою алергією та сенсibilізацією до алергенів РРМ

4.1. Вікова характеристика дітей із сенсibilізацією та харчовою алергією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків.

У сенсibilізованих до морепродуктів дітей, із підозрою на IgE-залежну харчову алергію, проводилось визначення основних клініко-анамнестичних та лабораторних показників у різних вікових групах. Серед 529 обстежених дітей алергія до риби була виявлена у 293 (55,5%) пацієнтів, до ракоподібних та молюсків - у 191 (36,2%), поєднана сенсibilізація – у 45 (8,5%) дітей.

Частота сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків у дітей з урахуванням віку наведені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1. Частота сенсibilізації до алергенів риби, ракоподібних та молюсків у дітей з урахуванням віку

Вік (роки)	n		Кількість дітей із сенсibilізацією до риби, n=293	Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків n=191	Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних, молюсків та риби n=45
			Абс, у %, ВІ 95%	Абс, у %, ВІ 95%	Абс, у %, ВІ 95%
			1	2	3
1-3	42	a	33, 11,3% (7,9-15,1) ^{b,c,2}	7, 3,7% (1,5-6,8) ^{b,c,d,1}	2, 4,4% (0,4-12,6) ^{b,c}
4-6	159	b	93, 31,7% (26,5-37,2) ^{a,c,d}	48, 25,1% (19,2-31,5) ^{a,c}	18, 40,0% (25,9-54,9) ^a
7-12	250	c	130, 44,4% (38,7-50,1) ^{a,b,d}	101, 52,9% (45,8-59,9) ^{a,b,d}	19, 42,3% (28,0-57,2) ^{a,d}
13-18	78	d	37, 12,6% (9,1-16,7) ^{b,c}	35, 18,3% (13,2-24,1) ^{a,c}	6, 13,3% (4,9-13,3) ^d
Разом:	529		293, 100%	191, 100%	45% 100%

Примітка: a,b,c,d,1,2,3,4 -статистично достовірні ($p<0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених групах.

Як видно з даних таблиці 4.1.1, серед обстежених дітей, у віковій групі 1-3 років статистично достовірно частіше виявлялась сенсibilізація до алергенів риби – у 33 дітей, ніж до алергенів ракоподібних та молюсків – у 7 дітей ($p<0,05$, $\chi^2=5,85$) та при поєднаній сенсibilізації – у 2 дітей ($p<0,05$, $\chi^2=3,85$). В інших вікових групах

відмічалась подібна тенденція переважання кількості сенсibilізованих пацієнтів до риби ніж до інших морепродуктів.

Найбільш поширеною сенсibilізація до алергенів риби, ракоподібних та молюсків окремо та в поєднанні статистично достовірно ($p < 0,05$) була у дітей 4-6 та 7-12 років ніж у вікових групах 1-3 та 13-18 років.

В клінічній практиці важливим є визначення проявів харчової алергії до риби, молюсків та ракоподібних враховуючи ризик розвитку важких алергічних реакцій. Однак в нашій роботі були виявлені пацієнти, які за результатами точної молекулярної алергодіагностики мали сенсibilізацію до вище вказаних алергенів, але клінічні прояви харчової алергії за даними анкетування, збору анамнезу та проведення елімінаційної дієти у даних пацієнтів не підтвердились. Тому визначення та надання характеристики цієї групи пацієнтів у структурі дітей із сенсibilізацією до риби, молюсків та ракоподібних є важливим для спостереження та рекомендацій, щодо їх клінічного ведення та уникнення проведення зайвих досліджень.

По результатам проведених обстежень було встановлено, що 318 (60,1%) дітей мали дані за харчову алергію до риби, ракоподібних та молюсків проти 211 (39,9%) дітей у яких не підтвердились алергічні реакції до даних продуктів.

Не вирішеним залишається питання відсутності клінічних проявів у 211 пацієнтів із наявною сенсibilізацією до алергенів риб, ракоподібних та молюсків. Однак варто зазначити, що дана група дітей мала певні статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з дітьми, що мали клінічні прояви. Серед дітей без підтверджених клінічних проявів у 140 (66,3%) дітей відмічалась сенсibilізація до тропоміозинів кліщів домашнього пилу, проти 88 (27,7%) пацієнтів із клінічними проявами. Пацієнтам без клінічних проявів були притаманні нижчі титри специфічних імуноглобулінів, що частіше відповідали I класу сенсibilізації (до 1 kU/l) – у 199 (85,7%) дітей проти 75 (23,6%) дітей з клінічними проявами.

Окремо мають враховуватись і вивчатись такі фактори як формування природньої толерантності та стан шлунково-кишкового тракту у випадках, що

стосуються термолабільних чи нестійких по відношенню до кислого середовища молекул, які можуть викликати реакції лише за певних умов.

Дані щодо наявності клінічних проявів серед дітей із сенсibiliзацією до риби, ракоподібних, молюсків та в поєднанні наведені в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2. Частота клінічних проявів у дітей, сенсibilізованих до алергенів РРМ визначених молекулярною алергодіагностикою з урахуванням віку пацієнтів.

Вік (рок и)	Кількіс ть дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією до риби		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних, молюсків та риби	
		З проявам и, n (% ВІ95%)	Без проявів, n (% ВІ95%)	З проявам и, n (% ВІ95%)	Без проявів, n (% ВІ95%)	З проявами, n (% ВІ95%)	Без клінічни х, n (% ВІ95%)
		1	2	3	4	5	6
1-3	42	22(7,5%, 4,8- 10,8%)	11 (3,8%, 1,9- 6,2%)	3(1,6%, 0,3%- 3,8%)	4(2,1%, 0,6%- 4,6%)	2(4,4%, 0,4%- 12,6%)	-
4-6	159	54 (18,4%, 14,2- 23,1%)	39 (13,3%, 9,7%- 17,4%)	32(16,8% , 11,8- 22,4%)	16(8,4% , 4,9- 12,7%)	14(31,1%,18 ,3-45,7%)	4(8,9%, 2,3- 19,2%)
7-12	250	78 (26,6%, 21,7- 31,8%)	52(17,7% , 13,6%- 22,3%)	44(23,0% , 14,4%- 29,3%)	57(29,8 %, 23,6- 36,5%)	12(26,7%, 14,6-40,8%)	7(15,6%, 6,4- 27,8%)
13- 18	78	28(9,6%, 6,5- 13,2%) ²	9(3,1%, 1,4- 5,4%) ¹	24(12,6% , 8,3- 17,6%) ⁴	9(4,7%, 2,2- 8,2%) ³	5(11,1%, 3,6%- 22,2%)	1(2,2%, 0,1- 8,7%)
Разо м	529	182(62,1 %, 56,5- 67,6%) ²	111(37,9 %, 32,4- 43,5%) ¹	103(53,9 %, 46,8- 60,9%)	86(45,0 %, 38,0- 52,1%)	33(73,3%, 59,2-85,4%) ⁶	12(26,7 %, 14,6- 40,8%) ⁵

Примітка: 1,2,3,4,5,6 -статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності у виявлені частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках.

Як видно, із даних таблиці 4.1.2, при розподілі за віком статистично достовірно діти з клінічними проявами переважали над дітьми без клінічних проявів у віковій групі 13-18 років при сенсibilізації до риби, та при сенсibilізації до алергенів ракоподібних та молюсків. В інших вікових групах відмічалась подібна тенденція, однак дані статистично не достовірні.

Обстежені діти достовірно частіше мали клінічні прояви харчової алергії при сенсibilізації до риби – у 182 (62,1%) проти - 111 (37,9%) обстежених без клінічних проявів, та при поєднаній сенсibilізації – у 33 (73,3%) дітей проти 12 (26,7%) без проявів. Серед дітей із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків статистично достовірних відмінностей між пацієнтами з та без клінічних проявів виявлено не було.

На сьогоднішній день ще остаточно не з'ясовані питання відсутності клінічних проявів у дітей із сенсibilізації до риби та морепродуктів. На нашу думку, виявлення таких пацієнтів стало можливим завдяки розвитку молекулярної алергодіагностики.

Отже дослідження виявило певні вікові особливості, найбільш поширеною сенсibilізація до алергенів риби, ракоподібних та молюсків окремо та в їх поєднанні статистично достовірно була в дітей 4-6 та 7-12 років ніж у вікових групах 1-3 та 13-18 років. Діти з клінічними проявами сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків переважали над дітьми із сенсibilізацією до морепродуктів, але без клінічних проявів. У пацієнтів 7-12 років із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків переважали пацієнти без клінічних проявів.

4.2. Клінічна характеристика дітей із харчовою алергією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків.

Частота виявлення окремих клінічних симптомів серед обстежених дітей із сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків наведені у таблиці 4.2.1..

Таблиця 4.2.1.. Частота клінічних проявів алергії на РРМ у дітей

Клінічні прояви		Група сенсibilізації					
		Риба		Ракоподібні, молюски		Поєднана сенсibilізація	
		абс	%	абс	%	абс	%
Нудота	a	176	96,7(93,6-98,8%)	91	88,30% (81,4%-93,8%)	24	72,70% (55,8%-86,8%)
Блювання	b	156	85,7(80,3-90,4%)	84	81,6% (73,4%-88,5%)	28	84,8% (70,2%-95,1%)
ОАС	c	124	68,1% (61,2%-74,7%)	76	73,80% (64,8%-81,9%)	16	48,5% (31,2%-65,9%)
Діарея	d	64	35,2% (28,4%-42,2%)	36	35,0% (26,0%-44,5%)	8	24,2% (11,0%-40,7%)
Серцебиття	e	68 ²	37,40% (30,5%-44,5%)	85 ^{1,3}	82,50% (74,5%-89,3%)	12 ²	36,40% (20,5%-53,9%)
Кропив`янка	f	139	76,40% (69,9%-82,2%)	82	79,60% (71,2%-86,9%)	22	66,7% (49,3%-82,0%)

Утруднене дихання	g	149	81,9% (76,0%-87,1%) ³	82	79,6% (71,2%-86,9%) ³	32	97,00% (88,1%-100,0%) ^{1,2}
Анафілаксія	h	27	14,8% (10,1%-20,4%)	13	12,6% (6,9%-19,8%)	4	12,1% (3,1%-25,8%)

Примітка: 1,2,3 - статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках.

Найбільш поширеними симптомами серед обстежених пацієнтів були нудота, блювання, утруднене дихання та кропив'янка. Статистично достовірно відчуття серцебиття частіше відмічалось у пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів ракоподібних та молюсків у 82,5% дітей, ніж при сенсibilізації до риби – у 37,4% дітей та поєднаній сенсibilізації у 36,4% дітей.

При поєднаній сенсibilізації серед клінічних симптомів достовірно частіше відмічалось утруднене дихання (у 97% пацієнтів).

Найменш поширеною була підтверджена анафілаксія серед обстежених дітей з частотою виявлення 12,1-14,8%.

В результаті проведеного дослідження були встановлені окремі клініко-анамнестичні та лабораторні характеристики дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків, а саме частота поширеності сенсibilізації та клінічних проявів, рівні загального імуноглобуліну Е в різних групах дітей та поширеність окремих клінічних проявів.

Отримані нами дані, щодо поширеності окремих симптомів алергії до риби, ракоподібних та молюсків мають спільні та відмінні риси при порівнянні з іншими дослідженнями. Так, нами була встановлена поширеність кропив'янки серед дітей із сенсibilізацією до морепродуктів на рівні 66,7%-79,6%. Подібні дані відмічаються в країнах Європи де цей показник становив 69-72%, вищі значення відмічались в країнах Азії - у 97,2% дітей із алергією до морепродуктів [61,105].

Поширеність анафілаксії серед дітей включених в наше дослідження становила 12,1-14,8%, в той час дослідники із Сингапуру виявили анафілаксію

лише у 6,5% пацієнтів, а дослідники із Європи вказують, що даний показник становить до 42% дітей із сенсibilізацією до морепродуктів. [61,105]

Нами був проведений аналіз сімейного алергологічного анамнезу, що дозволило встановити високу частоту обтяженої спадковості серед обстежених дітей із ХА до РРМ, та підтвердило вагому роль генетичних чинників у реалізації атопічних захворювань. Ці дані були використані при побудові моделі логістичної регресії.

Дані щодо сімейного алергологічного анамнезу обстежених дітей із ХА до РРМ наведено в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2. Сімейний алергологічний анамнез обстежених дітей із ХА до РРМ.

Обтяженість спадковості	Група сенсibilізації до Риби, n=293 абс. (% ; 95% ДІ)	Група сенсibilізації до Ракоподібних, n=191 абс. (% ; 95% ДІ)	Поєднана сенсibilізація, n=45 абс. (% ; 95% ДІ)
Алергія у матері	132 (45,2%; 39,5–50,9)	92 (48,1%; 41,0–55,2)	23 (52,0%; 37,4–66,6)
Алергія у батька	45 (15,3%; 11,2–19,4)	35 (18,2%; 12,7–23,7)	10 (23,0%; 10,7–35,3)
Алергія у обох батьків	31 (10,5%; 7,0–14,0)	24 (12,4%; 7,7–17,1)	9 (21,0%; 9,1–32,9)
Алергія у братів/сестер	65 (22,1%; 17,3–26,9)	48 (25,0%; 18,9–31,1)	15 (34,0%; 20,2–47,8)
Не обтяжений анамнез	53 (18,0%; 13,6–22,4)	27 (14,1%; 9,2–19,0)	4 (9,4%; 0,9–17,9)

Відповідно до таблиці 4.2.2. встановлено статистично достовірне переважання алергопатології по лінії матері у всіх досліджуваних групах. Так, наявність алергічних захворювань у матері реєструвалася у 45,2% дітей із

сенсibilізацією до риби, у 48,1% - до ракоподібних, та 52,0% - у групі з поєднаною сенсibilізацією. Частота алергопатології по лінії батька була достовірно нижчою і коливалася в межах 15,3–23,0%. Такий дисбаланс, на нашу думку, може свідчити про можливу більш вагому роль у формуванні схильності до алергії внутрішньоутробного стану плоти та генетичних факторів, що передаються саме від матері.

Особливої уваги заслуговують дані щодо алергії у обох батьків. Нами виявлено чітку тенденцію до зростання цього показника залежно від складності профілю сенсibilізації. У групі дітей з алергією на рибу обтяженість обох батьків становила 10,5%, в групі ракоподібних та молюсків - 12,4%, серед пацієнтів із поєднаною сенсibilізацією цей показник мав тенденцію до зростання, досягаючи 21,0%, однак статистично значущої достовірності виявлено не було.

Аналогічна закономірність простежується і щодо наявності алергічних захворювань у братів та сестер: найвищий відсоток (34,0%) зафіксовано у групі з поєднаною сенсibilізацією, порівняно з 22,1% та 25,0% у групах ізольованої чутливості до риби та ракоподібних з молюсками відповідно.

Як видно з даних таблиці 4.2.2., частка дітей із необтяженим анамнезом була найнижчою у групі з поєднаною сенсibilізацією (9,4%), тоді як у групах ізольованої сенсibilізації до ракоподібних та риби цей показник становив 14,1% та 18,0% відповідно. Це вказує на те, що діти з полісенсibilізацією до різних груп РРМ мають найбільш виражену генетичну схильність атопії.

Отримані дані, на нашу думку, свідчать про те, що сенсibilізація до морепродуктів, особливо її поєднані форми, асоціюється з високим рівнем сімейної атопії. Ми припускаємо, що накопичення генетичних факторів ризику (зокрема, наявність алергії у обох батьків створює умови для раннього порушення імунологічної толерантності та формування більш тяжкого, мультиморбідного фенотипу захворювання, що характеризується одночасною чутливістю як до парвальбумінів риб, так і до тропоміозинів безхребетних. Це дозволяє розглядати дітей із обтяженим сімейним анамнезом як групу високого ризику розвитку

полісенсифікації до РРМ, що потребує більш пильного моніторингу. Аналогічну думку представлено в роботах авторів [103].

Важливо відмітити, серед батьків із алергією у всіх групах сенсифікації, переважала інгаляційна алергія – у 88,5%, над харчовою алергією – у 32,3% та іншими видами алергії – у 18,8% випадків.

Отже, нами були встановлені клініко-анамнестичні особливості дітей із сенсифікацією до риби, ракоподібних та молюсків в залежності від віку та джерела сенсифікації. Найбільш поширеними симптомами серед обстежених пацієнтів були нудота, блювання, утруднене дихання та кропив'янка, які зустрічалися у 66,7-97,0% дітей. Анафілаксія у обстежених дітей усіх груп сенсифікації виявлена у 12,1-14,8% випадків. Отримані нами дані дозволять продовжити вивчення та розробку оптимальних лікувально-профілактичних заходів цим дітям.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Марушко ЮВ, Московенко ОД, Чміль АІ. (2024). Структура сенсифікації до риби та морепродуктів у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.
2. Marushko, Y.V. & Halushko, B.L. & Moskovento, Olena & Chmil, A.I.. (2025). Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features. CHILD'S HEALTH. 20. 189-196. 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1828.
3. Marushko YuV, Moskovento OD, Chmil AI, Halushko BL. (2024). Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(142): 50-59. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059
4. Марушко , Ю. В., & Чміль А. І. (2025). ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ. *Журнал «Медицина наука України» (НМУ)*, 21(1), 77-84. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.10>

Розділ 5. Дослідження загальних та специфічних IgE у дітей із харчовою алергією та сенсibilізацією до морепродуктів

Розділ 5.1. Загальні імуноглобуліни E у пацієнтів із сенсibilізацією та алергією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків.

Нами були визначений рівень загального імуноглобуліну E в залежності від вікових та клінічних особливостей сенсibilізації дітей до RPPM.

Вміст загального IgE (kU/L) з урахуванням віку обстежених пацієнтів наведені в таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1. Рівень загального IgE у дітей, сенсibilізованих до алергенів риби, ракоподібних та молюсків з урахуванням віку

Вік (роки)	Кількість дітей		Сенсibilізовані до риби, n=293		Сенсibilізовані до ракоподібних та молюсків n=191		Сенсibilізовані до ракоподібних, молюсків та риби n=45	
			M	SE	M	SE	M	SE
			1		2		3	
1-3	42	a	186, 7 ^{2,3,d}	±21,2	14,1 ¹	±3,4	14,0 ¹ ,b,c,d	±6,4
4-6	159	b	221, 5 ^{2,3,d}	±15,0	106,5 ^{1,3}	±10,1	402, 6 ^{1,2,a}	±61,9
7-12	250	c	209, 3 ^{2,3,d}	±11,9	123,9 ^{1,3}	±8,1	535, 5 ^{1,2,a}	±80,2
13-18	78	d	126, 9 ^{3,a,b,c}	±13,6	158,6 ^{1,3}	±17,5	580, 2 ^{1,2,a}	±154,7
Разом:	529	f	186, 1 ³	±42,4	100,8 ^{1,3}	±39,3	383, 1 ^{1,2,a}	±89,9

Примітка: 1,2,3,4,a,b,c,d,f -статистично достовірні (p<0,05) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках та рядках.

Відповідно до даних наведених у таблиці 5.1.1., статистично достовірно вищі рівні загального імуноглобуліну Е відмічались у дітей із поєднаною сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних, та молюсків у порівнянні з іншими групами сенсibilізації. При поєднаній сенсibilізації рівні загального імуноглобуліну Е значно переважали вміст загального IgE в групах із сенсibilізацією лише до риби чи інших морепродуктів, окрім вікової групи 1-3 років.

Звертає на себе увагу, що з віком вміст загального IgE при сенсibilізації до риби зменшується (від 221,5 kU/l у 4-6 років до 126,9 kU/l у 13-18 років). В той час при сенсibilізації до ракоподібних, молюсків навпаки спостерігається збільшення рівнів загального імуноглобуліну Е (від 14,1 до 158 kU/l). Аналогічні дані спостерігаються і при поєднаній сенсibilізації (від 14,0 до 580 kU/l).

Рівні загального імуноглобуліну Е у дітей, сенсibilізованих до алергенів риби, ракоподібних та молюсків, з урахуванням віку та наявності клінічних проявів наведені в таблиці 5.1.2..

Таблиця 5.1.2. Рівень загального IgE у дітей, сенсibilізованих до алергенів риби, ракоподібних та молюсків, з урахуванням віку та наявності клінічних проявів

Вік (роки)	Кількіс ть дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією до риби		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних, молюсків та риби	
		З клінічним и проявами	Без клінічн их проявів	З клінічни ми проявами	Без клінічн их проявів	З клінічни ми проявами	Без клінічн их проявів
		1	2	3	4	5	6
1-3	42	205,2±38,1 6	136,1± 44,52	10,8± 6,12 ⁴	24,6± 7,14 ³	14,0± 6,4	-
4-6	159	261,3±27	221,3± 31,5	146,4± 18,18 ⁴	94,1± 21,21 ³	459,6± 111,42	390,5± 129,99
7-12	250	249,7±21,4 2	209,2± 24,99	133,7± 14,58 ⁴	99,3± 17,01 ³	566,5± 144,36	499,3± 168,42
13-18	78	186,3±24,4 8 ²	126,7± 28,56 ¹	168,4± 31,5 ⁴	130,2± 36,75 ³	590,2± 278,46	520,7± 324,87
Разо м:	529	246,5±76,3 2	186,3± 89,04	140,9± 70,74 ⁴	89,2± 82,53 ³	420,1± 161,82	390,2± 188,79

Примітка: 1,2,3,4,5,6 -статистично достовірні ($p<0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках.

Як видно з даних таблиці 5.1.2. в у всіх групах окрім 1-3 років, вміст загального IgE перевищував у дітей із сенсibilізацією до алергенів риби,

ракоподібних та молюсків (окремо та в поєднанні) при наявності клінічних проявів ніж у дітей без клінічних проявів. Найбільший вміст загальних IgE спостерігався при поєднаній сенсibilізації та наявності клінічних проявів (420,1 kU/l), особливо був підвищений у віковій групі 13-18 років (590,2 kU/l).

Середній рівень загального IgE у дітей із сенсibilізацією до риби в усіх вікових групах був більш високим (від 186 kU/l до 261 kU/l) у порівнянні з аналогічними групами сенсibilізацією до риби без клінічних проявів (від 126 kU/l до 221 kU/l) та усіх вікових групах при сенсibilізації до ракоподібних та молюсків (від 10,8 kU/l до 168 kU/l при наявності клінічних проявів та від 24 kU/l до 94 kU/l без клінічних проявів).

Серед обстежених пацієнтів із сенсibilізацією до риби відмічалась тенденція до зниження загального IgE з віком, однак у дітей із поєднаною сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків спостерігалось збільшення вмісту загального імуноглобуліну E з віком. Подібна тенденція була відмічена іншими авторами [43], які пов'язують вищі рівні загального IgE у пацієнтів з поєднаною сенсibilізацією, більшою схильністю таких пацієнтів до алергізації в цілому, та розвитком сенсibilізації до інших джерел алергенів.

При детальному вивченні рівню загального імуноглобуліну E, вищі рівні та тенденцію до його зростання мали діти з клінічними проявами у всіх вікових групах. Однак, хоч золотим стандартом залишається проведення провокаційних проб, окремі дослідники відмічають вищі значення медіани рівню IgE у пацієнтів з важкими проявами алергії.

Отже, рівні загального імуноглобуліну E (IgE) у дітей із сенсibilізацією до РРМ демонструють чітку залежність від віку, профілю сенсibilізації та наявності клінічних проявів. Встановлено, що найвищі показники загального IgE характерні для пацієнтів із поєднаною сенсibilізацією (до 580,2 kU/l), що, ймовірно, відображає більш виражений атопічний фенотип та схильність до полісенсibilізації. Виявлено вікову динаміку: при ізольованій алергії на рибу рівень IgE має тенденцію до зниження з віком, тоді як при сенсibilізації до ракоподібних і молюсків, а також при поєднаних формах, спостерігається його

зростання, досягаючи піку у підлітків (13–18 років). Крім того, наявність клінічних проявів алергії достовірно асоціюється з вищими рівнями загального IgE у всіх досліджуваних групах, що може слугувати додатковим, хоча і неспецифічним, маркером клінічно значущої сенсibilізації.

5.2. Специфічні імуноглобуліни E у дітей з сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків.

Частота та рівні специфічних імуноглобулінів E до окремих екстрактів та алергенних молекул морепродуктів серед 529 дітей із виявленою сенсibilізацією до морепродуктів наведено в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1. Частота визначення сенсibilізації та рівні специфічних імуноглобулінів E до риби, ракоподібних та молюсків у обстежених дітей.

Джерело	Екстракт (E) / молекула (M)	Сімейство білків	Частота сенсibilізації		Вміст IgE
			Абс. (n)	95% ДІ	M, (95% ДІ) kU/l
Лосось	Sal s (E)	—	122	23.1% (19.5–26.7)	3,2 (2,72–3,68)
	Sal s 1 (M)	b- Parvalbumin	239	45.2% (41.0–49.4)	14,8 (11,84–17,76)
Скумбрія	Sco s (E)	—	64	12.1% (9.4–14.9)	1,6 (1,12–2,08)
	Sco s 1 (M)	b- Parvalbumin	45	8.5% (6.2–10.9)	15,3 (10,71–19,89)
Оселедець	Clu h (E)	—	9	1.7% (0.6–2.8)	7,5 (3,75–11,25)
	Clu h 1 (M)	b- Parvalbumin	24	4.5% (2.8–6.2)	17,5 (10,5–24,5)
Короп	Cyp c 1 (M)	b-	291	55.0% (50.8–	17,1 (15,39–20,52)

		Parvalbumin		59.2)	
Тунець	Thu a (E)	—	30	5.7% (3.7–7.7)	1,5 (0,9–2,1)
	Thu a 1 (M)	b-Parvalbumin	33	6.2% (4.1–8.3)	10,8 (8,64–12,96)
Тріска	Gad m (E)	—	206	38.9% (34.8–43.0)	9,3 (7,44–11,16)
	Gad m 1 (M)	b-Parvalbumin	276	52.2% (47.9–56.5)	16,3 (9,78–22,82)
	Gad m 2+3 (M)	a-Enolase Aldolase	59	11.2% (8.4–14.1)	1,2 (1,08–1,44)
Кальмар	Lol spp. (E)	—	46	8.7% (6.3–11.1)	5,6 (5,04–6,72)
Лобстер	Hom g (E)	—	79	14.9% (11.9–17.9)	6,3 (5,67–7,56)
Устриця	Ost e (E)	—	73	13.8% (10.9–16.8)	3,2 (2,88–3,84)
Мідія	Myt e (E)	—	37	7.0% (4.8–9.2)	2,4 (1,68–3,12)
Молюск	Rud spp. (E)	—	33	6.2% (4.1–8.3)	5,9 (4,13–7,67)
Краб	Chi spp. (E)	—	76	14.4% (11.4–17.4)	6,6 (5,94–7,92)
Гребінець	Pec spp (E)	—	11	2.1% (0.8–3.4)	1,3 (0,17–2,56)
Тигрова креветка	Pen m 1 (M)	Tropomyosin	65	12.3% (9.6–15.0)	9,6 (8,64–11,52)
	Pen m 2 (M)	Arginine Kinase	13	2.5% (1.1–3.9)	2,9 (1,61–5,48)
	Pen m 3 (M)	Myosin, light chain	5	0.9% (0.1–1.7)	0,4 (0,01–15,6)
	Pen m 4 (M)	Sarcoplasmic Calcium	2	0.4% (0.0–1.0)	12,1 (0,05–33,15)

		Binding Protein			
Північна креветка	Pan b (E)	—	48	9.1% (6.6–11.6)	3,7 (2,59–4,81)
Піщана креветка	Cra c 6 (M)	Тропонін С	7	1.32% (0.35–2.29)	6,1 (1,05–19,15)
Морська лисиця	Raj c (E)	—	35	6.62% (4.5–8.74)	4,2 (2,94–5,46)
	Raj c (M)	a-Parvalbumin	8	1.51% (0.47–2.55)	9,8 (2,9–18,7)

Як видно з даних таблиці 5.2.1, відмічається ряд відмінностей при сенсibilізації до різних джерел морепродуктів. Звертає на себе увагу статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності у кількості виявлених пацієнтів сенсibilізованих до β -парвальбумінів різних видів риби. Частота сенсibilізації до даних алергенів лосося (45,2%), коропа (55%), тріски (52,2%) достовірно ($p < 0,05$) переважала над частотою виявлення сенсibilізації до скумбрії (8,5%), оселедця (4,5%), тунця (6,2%). Рівні специфічних імуноглобулінів Е до β -парвальбумінів риби у даних пацієнтів статистично достовірно не відрізнялись, проте тенденція виявлення найнижчих рівнів sIgE була характерною для тунця (10,8 ku/l) проти інших видів риби (14,8-17,5 ku/l).

При порівнянні частоти сенсibilізації, визначеної за допомогою RAMD@ до алергенів риби, звертає увагу статистично достовірне переважання виявлення сенсibilізації до молекул β -парвальбумінів над екстрактами таких риби як лосось, оселедець, тріска тоді як сенсibilізація до екстракту скумбрії переважала над сенсibilізацією до її молекули β -парвальбуміну.

Середні рівні специфічних імуноглобулінів Е при сенсibilізації до алергенів риби становили 1,5-9,3 ku/l, до екстрактів ракоподібних – 3,7-6,6 ku/l, молюсків – 1,3-5,8 ku/l. При порівнянні рівнів специфічних IgE до окремих алергенних молекул, тенденція до вищих рівнів була притаманна для β -парвальбумінів в

порівнянні з іншими алергенними молекулами, однак статистично достовірних відмінностей виявлено не було.

Нами вивчено рівні специфічних імуноглобулінів Е у дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних та молюсків з урахування віку.

На рисунку 5.2.1 представлені дані, щодо сенсibilізації до найбільш поширених алергенів із групи риби, ракоподібних та молюсків.

Рівні специфічних імуноглобулінів Е у обстежених дітей з урахуванням віку до окремих алергенів наведені на рисунку 5.2.1.

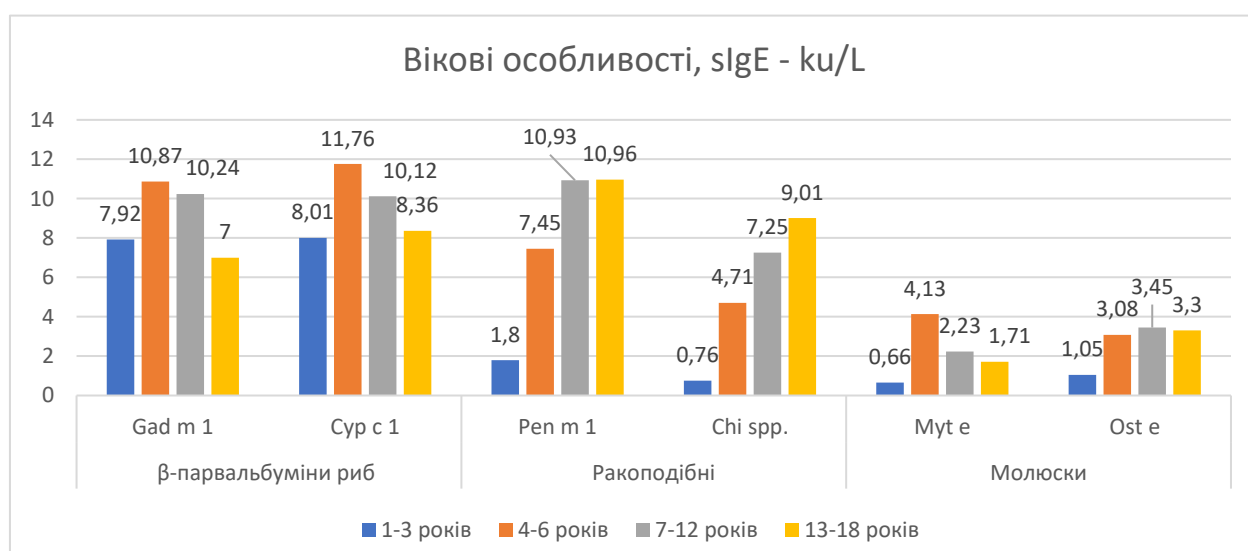


Рисунок 5.2.1. Вікові особливості рівнів специфічних імуноглобулінів Е у обстежених дітей до окремих алергенів.

Як видно з рисунку 5.2.1, при вивченні вікових особливостей рівнів специфічних імуноглобулінів Е у обстежених дітей до β-парвальбумінів риб (тріска – Gad m 1, короп – Cyp s 1) та екстракту мідій (Myt e) відмічались достовірні ($p < 0,05$) відмінності між віковими групами 1-3, 13-18 у порівнянні з групою 4-6 років.

При вивченні рівнів специфічних імуноглобулінів Е у дітей сенсibilізованих до алергенів ракоподібних (креветка – Pen m 1 та краб - Chi spp.) відмічалось достовірне ($p < 0,05$) зростання даних показників з віком. Подібна тенденція

відмічалась у сенсibilізованих до алергену устриці (Ost e) дітей, однак достовірних відмінностей виявлено не було.

Дані щодо середніх значень специфічних імуноглобулінів E до відповідних джерел сенсibilізації з урахуванням тяжкості перебігу харчової алергії наведені у таблиці 5.2.2.

Таблиця 5.2.2. Середні значення специфічних IgE до відповідних джерел сенсibilізації з урахуванням тяжкості перебігу харчової алергії у дітей із сенсibilізацією до морепродуктів.

Джерело	Екстракт (Е) / молекула (М)	Кількість пацієнтів з різним ступенем тяжкості ХА (n)/ М(ku/L)						Без проявів	
		Легкий ступінь,		Середнього ступеня		Тяжкий ступінь			
		n	ku/L	n	ku/L	n	ku/L	n	ku/L
Лосось	Sal s (Е)	31	1,6	33	3,9	9	13,8	49	0,4
	Sal s l (М)	60	16,5	64	14,8	18	40,1	97	6,9
Скумбрі я	Sco s (Е)	21	1,3	17	3,9	0	0	26	1,4
	Sco s l (М)	11	15,8	12	10,7	3	37,3	19	10,2
Оселеде ць	Clu h (Е)	2	5,3	2	5,8	1	17,8	4	6,7
	Clu h l (М)	6	13,3	6	36,7	2	33,3	10	1,9
Короп	Cyp c l (М)	73	17,0	78	27,0	22	32,3	118	5,1
Тунець	Thu a (Е)	20	2,5	10	4,4	0	0,0	0	0,0
	Thu a l (М)	8	4,5	9	7,2	2	46,1	14	7,0
Тріска	Gad m (Е)	52	11,4	55	9,9	16	12,7	83	6,6
	Gad m l (М)	69	13,5	74	12,7	21	14,4	112	4,8
	Gad m 2+8 (М)	15	0,3	16	0,4	5	10,6	23	0,3
Кальмар	Lol spp. (Е)	11	5,7	12	14,1	3	5,5	20	0,7
Лобстер	Hom g (Е)	20	5,5	21	10,9	6	13,2	32	2,1
Устриця	Ost e (Е)	18	1,8	20	8,5	6	4,6	29	0,5
Мідія	Myt e (Е)	9	2,9	10	1,9	3	9,5	15	1,4
Молюск їстівний	Rud spp. (Е)	8	12,9	9	7,4	0	0	16	1,3
Краб	Chi spp. (Е)	19	5,1	20	13,3	6	14,1	31	2,2
Гребіне ць	Pec spp (Е)	8	1,6	3	0,7	0	0	0	0

Тигрова креветка	Pen m 1 (M)	16	6,8	18	11	5	31,3	26	9,7
	Pen m 2 (M)	3	1,1	4	6,9	1	0	5	0
	Pen m 8 (M)	0	0	0	0	0	0	5	0,4
	Pen m 4 (M)	0	0	0	0	0	0	2	12,1
Північна креветка	Pan b (E)	12	3,7	13	2,8	4	8,4	19	1,9
Піщана креветка	Cra c 6 (M)	0	0	0	0	0	0	7	6,1
Морськ а лисиця	Raj c (E)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Raj c (M)	-	-	-	-	-	-	-	-

Відповідно до даних, наведених в таблиці 5.2.2, статистично достовірні відмінності в середніх рівнях специфічних імуноглобулінів Е в залежності від клінічних проявів були виявлені при сенсibiliзації до β -парвальбумінів лосося, коропа, тріски. У даних пацієнтів вищі рівні sIgE відмічались при тяжких проявах алергії. При сенсibiliзації до інших екстрактів та алергенних молекул відмічалась тенденція до збільшення специфічних імуноглобулінів Е при порівнянні дітей без клінічних проявів та легким ступенем алергії із пацієнтами з анафілаксією, однак статистично достовірних відмінностей виявлено не було.

Дані, щодо середніх рівнів специфічних імуноглобулінів Е у обстежених дітей із сенсibiliзацією до морепродуктів в залежності від клінічних проявів представлені на рисунку 5.2.2.

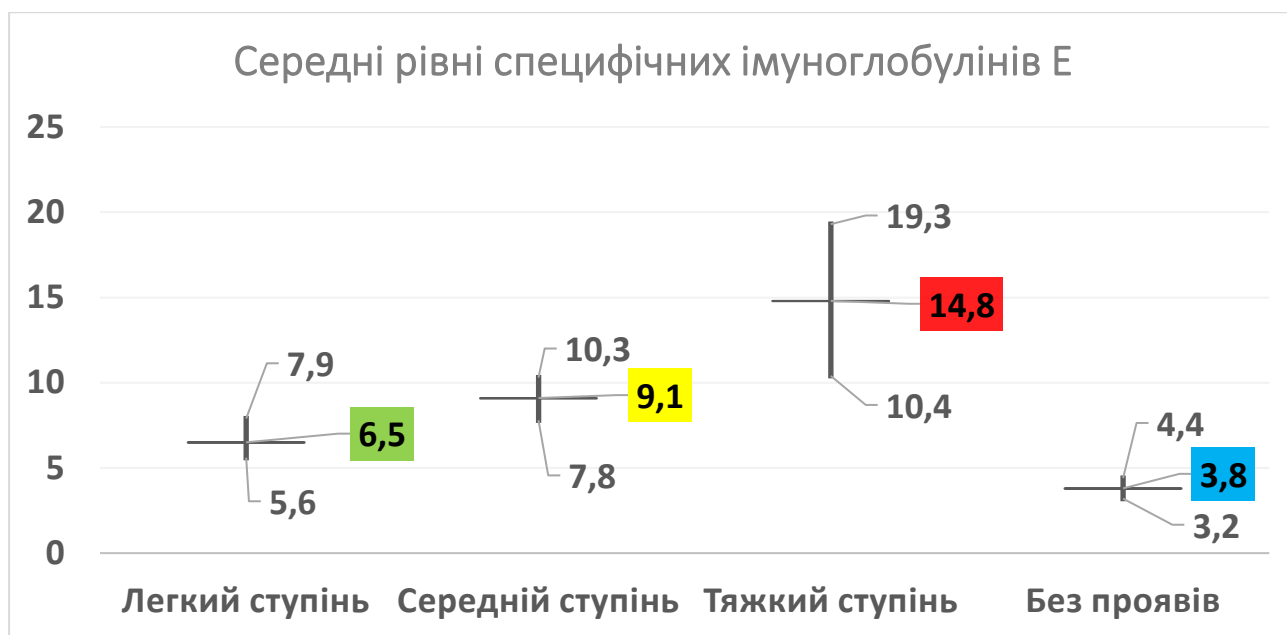


Рисунок 5.2.2. Середні рівні специфічних імуноглобулінів Е у обстежених дітей із сенсibilізацією до морепродуктів в залежності від клінічних проявів

Як видно з рисунку 5.2.2 у пацієнтів відмічались відмінності в середніх рівнях специфічних імуноглобулінів Е до морепродуктів в залежності від тяжкості проявів алергії. Діти з тяжкими проявами алергії, а саме анафілаксією, статистично достовірно ($p < 0,05$) в середньому мали вищі рівні специфічних імуноглобулінів Е ніж діти з легким, середнім ступенем тяжкості та пацієнти без клінічних проявів алергії. Також, діти із легким та середнім ступенем тяжкості ХА, мали достовірно вищі ($p < 0,05$) середні рівні середніх імуноглобулінів Е ніж пацієнти без клінічних проявів. Статистично достовірних відмінностей між середнім рівнем специфічних імуноглобулінів Е до алергенів морепродуктів у пацієнтів із легким і середнім ступенем тяжкості ХА виявлено не було.

Таким чином нами вивчена частота та джерела сенсibilізації, рівнів специфічних імуноглобулінів Е до риби, ракоподібних та молюсків у дітей різних вікових груп з урахуванням наявності клінічних проявів та тяжкості алергії.

Пацієнти із сенсibilізацією до морепродуктів, що не мали клінічних проявів становили 39,9%, ймовірними причинами відсутності алергії у даних пацієнтів могла бути сформована толерантність чи клінічно-незначуща перехресна реакція внаслідок сенсibilізації до інших джерел гомологічних алергенів [18,19].

Отримані нами дані корелюють із даними ЕААСІ [18,19], де зазначається, що серед виявлених пацієнтів із сенсibilізацією до морепродуктів за допомогою молекулярної алергодіагностики клінічні прояви мають 62% пацієнтів, у нашому дослідженні даний показник становив 60,1%. Даний показник, відповідно до ЕААСІ, для молока становить 67%, яйця – 74%, арахісу – 82%. На нашу думку такі показники пов'язані із більшим різноманіттям алергенних молекул морепродуктів, що містяться в екстрактах, клінічне значення окремих з яких може бути не вивченим та не значущим в клінічній практиці.

Однак, з урахуванням значного поширення у клінічній практиці точної молекулярної алергодіагностики, яка згідно настанов ЕААСІ – МАUG 2.0 [43] все частіше використовується як перший етап діагностики, збільшується кількість виявлених пацієнтів із сенсibilізацією без клінічних проявів алергії. Дані пацієнти створюють додаткові виклики для системи охорони здоров'я, так як в більшості випадків остаточне рішення для підтвердження алергії вимагає оральних провокаційних проб [18,19].

У нашому дослідженні були виявлені відмінності в частоті виявлення сенсibilізації до окремих екстрактів та алергенних молекул риб. Звертає на себе увагу достовірно рідше виявлення сенсibilізації до β -парвальбуміну тунця в порівнянні із іншими β -парвальбумінами риб, при цьому статистично достовірних відмінностей в рівнях специфічних IgE виявлено не було. На нашу думку, та даних окремих авторів [5,6,7,8], отримані результати, щодо β -парвальбумінів вказують на різну алергенність (різну частоту виявлення сенсibilізації та можливості провокувати алергічні реакції), але однакову імуногенність (здатність індукувати імунну відповідь), що може допомогти у формуванні рекомендацій, щодо раціонів харчування та прикормів у дітей.

За результатами проведеного дослідження, частота виявлення сенсibilізації до β -парвальбумінів риб переважала над сенсibilізацією до їх екстрактів, лише у випадку з алергенами скумбрії відмінностей виявлено не було. Отримані дані свідчать про вищу діагностичну значимість окремих молекул над екстрактами в більшості діагностичних випадків, однак результати отримані при вивченні

сенсифікації до скумбрії вказують на можливу наявність інших клінічно значущих алергенів у екстракті, які можуть частіше викликати сенсифікацію ніж β -парвальбуміни. На нашу думку, та за результатами наявних досліджень [7,8,55,81] отримані результати можуть бути викликані через перехресну сенсифікацію з іншими алергенами за рахунок енолаз, альдолаз, α -парвальбумінів, а також вищим ризиком проникнення даних алергенів з формуванням сенсифікації в організм дітей через пошкоджені внаслідок скумбрієвого отруєння (scombroid poisoning) слизові оболонки травного тракту, що менш притаманне для інших риб.

У нашому дослідженні були виявлені окремі статистично достовірні відмінності та тенденції до збільшення рівнів специфічних імуноглобулінів Е по мірі збільшення ступеню тяжкості ХА.

Існуючі дані [18,19] залежності вираженості алергічних реакцій до рівню специфічних імуноглобулінів Е, більшою мірою стосуються алергії до яєць та молока у дітей до 6 років. Так, наявні дослідження вказують, що діти з відсутніми проявами алергії до яйця та наявною сенсифікацією мають середній рівень специфічних імуноглобулінів Е – 1,17 (0,35-6,41) ku/L, легким та середнім ступенем – 2,47 (0,35-14,9) ku/L, тяжким ступенем -3,7 (1,18-11) ku/L.

Автори [18,19] зазначають, що рівні специфічних імуноглобулінів Е мають з обережністю використовуватись для становлення діагнозу ХА, однак можуть бути зручним прогностичним критерієм розвитку клінічних проявів при проведенні провокаційних проб.

Отже, виявлені в нашому дослідженні дані, можуть допомогти клініцистам із відбором пацієнтів для проведення провокаційних проб, прогнозуванням тяжкості клінічних проявів алергії та розробкою лікувально-дієтичних заходів. Відповідно, результати нашого дослідження демонструють, що кількісний рівень специфічних IgE до компонентів риби, ракоподібних та молюсків є важливим маркером, що відображає не лише наявність сенсифікації, а й корелює з тяжкістю захворювання. Встановлено, що для кісткових риб (лосось, тріска, короп) найбільш інформативним є визначення sIgE до молекул β -парвальбумінів, високі титри яких

асоціюються з тяжким перебігом алергії та ризиком анафілаксії. Водночас, виявлена нами відмінність між частотою сенсibiliзації до екстрактів та молекул підкреслює необхідність комплексного підходу в діагностиці, оскільки ізольоване використання екстрактів чи молекулярних компонентів може створювати діагностичні прогалини. Отримані дані обґрунтовують можливість використання кількісних показників sIgE для стратифікації пацієнтів за групами ризику та прогнозування результатів провокаційних проб.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Marushko, Y.V. & Halushko, B.L. & Moskovento, Olena & Chmil, A.I.. (2025). Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features. *CHILD`S HEALTH*. 20. 189-196. 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1828.
2. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Frequency of sensitisation and assessment of specific immunoglobulin E to fish, shellfish and crustacean allergens in children depending on age and clinical manifestations. *CHILD`S HEALTH*, 20(6), 441–448.
<https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1903>
3. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Prediction of clinical manifestations of food allergy in sensitization to the β -parvalbumin allergen of salmon (Sal s 1). *CHILD`S HEALTH*, 20(8), 575–581. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.8.2025.1928>

Розділ 6. Прогнозування ризику виникнення клінічних проявів у пацієнтів із сенсibiliзацією до β -парвальбуміну лосося *Sal s 1*.

Ефективна діагностика харчової алергії залишається складним клінічним завданням через значну поширеність безсимптомної сенсibiliзації та обмежену інформативність ізольованого визначення порогових значень специфічних IgE. Оскільки «золотий стандарт» діагностики - оральні провокаційні проби - пов'язаний із ризиком тяжких системних реакцій та високою ресурсозатратністю, сучасні настанови ЕААСІ [18,19,43] акцентують увагу на необхідності впровадження комплексних прогностичних моделей. Водночас, попри глобальну поширеність споживання риби та високу алергенність її мажорних компонентів (β -парвальбумінів), інструменти для прогнозування клінічної реактивності саме на дані продукти залишаються обмеженими. Це обґрунтовує доцільність розробки багатофакторної моделі оцінки ризику, яка б інтегрувала клініко-анамнестичні дані та результати молекулярної діагностики для оптимізації ведення пацієнтів.

Попри значний прогрес у прогностичній алергології, більшість існуючих моделей та діагностичних порогових значень зосереджені на поодиноких, історично вивчених алергенах, таких як молоко, яйця та арахіс. Натомість, публікації, що описують комплексні прогностичні моделі розрахунку ризику харчової алергії на рибу залишаються обмеженими, відрізняються за ключовими факторами ризику [86-91], та мають регіональні обмеження, що створює суттєвий виклик для клініцистів. Так, попри відсутність комплексних прогностичних моделей, щодо алергії на лосось, даний харчовий продукт є одним з найбільш поширених і споживаних у світі видом промислових риб, а його головні компоненти — β -парвальбуміни - є найбільш значущими мажорними алергенами, що викликають анафілаксію і відповідають за високу перехресну реактивність [7,8]. Зважаючи на це, детальний багатофакторний аналіз клініко-анамнестичних та імунологічних факторів ризику, що прогнозують ймовірність розвитку клінічних проявів алергії на рибу, зокрема лосось, є актуальним та необхідним для вдосконалення діагностичних алгоритмів, що дозволить уникнути важких

алергічних реакцій, які могли б виникнути при проведенні оральної провокаційної проби.

Відповідно до даних нашого дослідження, сенсibilізація до тріски та коропа виявлялась частіше серед обстежених пацієнтів у 52,2% та 55% випадків відповідно, у порівнянні з лососем – у 45,2% дітей. Проте, відповідно до статистичних даних асоціації імпортерів та Держрибагенства [106-109], обсяги споживання лосося в Україні коливаються на рівні 45-50 тис. тон на рік, порівняно з коропом, який становить 8-12 тис.тон на рік, та тріскою, яка у вигляді *Gadus morhua* складає лише до 10 тис. тон, хоч в структурі споживання є споріднені види до тріски, а саме хек та минтай, однак гомологія даних видів не є 100% по відношенню до тріски. Також згідно даних отриманих при зборі клініко-анамнестичних даних, серед батьків пацієнтів, найбільш гостро стоїть можливість споживання саме лосося у порівнянні з іншими видами риб. Тому базуючись на даній інформації, вибір був зосереджений на розробці моделі логістичної регресії, щодо визначення ризиків розвитку клінічних проявів, зокрема анафілаксії, до β -парвальбумінів лосося *Sal s 1*.

Серед 529 дітей із виявленою сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних та молюсків сенсibilізація до алергену β -парвальбуміну лосося (*Sal s 1*) була встановлена в 239 (45,2%) пацієнтів. У дітей із сенсibilізацією до лосося (*Sal s 1*), клінічні прояви алергії до даної молекули були встановлені у 144 (60,3%) дітей проти 95 (39,7%) пацієнтів, що не мали клінічних проявів.

Для виконання поставленого завдання у дітей були оцінені клініко-анамнестичні та імунологічні дані, які відповідно до даних літератури [18,19] можуть мати вплив на розвиток харчової алергії. Фактори були поділені на кількісні та якісні (бінарний формат) для проведення статистичної порівняльної оцінки. При побудові моделі логістичної регресії використовувався багатфакторний аналіз, що включав обидва набори змінних.

Кількісні змінні обстежених дітей із сенсibilізацією до алергену лосося *Sal s 1* наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1. Кількісні та інтервальні показники при сенсibilізації до алергену Sal s 1 у обстежених дітей.

	З клінічними проявами, n=144		Без клінічних проявів, n=95	
Показник	Медіана	Q1:Q3	Медіана	Q1:Q3
Вік, роки	8*	4:11	11*	8:14,5
Рівень загального імуноглобуліну Е, kU/L	758,5**	161,5:2000	147**	50:488
Кількість виявлених сенсibilізацій до β - парвальбумінів серед 8 видів риб (ALEX2), n (молекули)	5***	3:6	2***	1:3

Примітка: *, **, *** достовірні відмінності між відповідними групами порівняння на рівні $p < 0,05$

Як, видно, із таблиці 6.1, у дітей з клінічними проявами ХА до Sal s 1, медіана віку достовірно нижча, а рівень загальних імуноглобулінів Е був достовірно вище та становив 758,5 (161,5:2000) проти 147 (50:488) у дітей без клінічних проявів. Відомо, що загальний імуноглобулін Е не може бути маркером тяжкості алергічних проявів, однак для дітей із виявленою сенсibilізацією та клінічними проявами алергії була притаманна одночасна сенсibilізація до більшої кількості алергенних молекул риби, що в свою чергу має вплив на значення загального імуноглобуліну Е в організмі, підвищуючи його.

Бінарні змінні у обстежених дітей із сенсibilізацією до алергену лосося Sal s 1 наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2. Бінарні змінні у обстежених дітей із сенсibilізацією до алергену лосося Sal s 1.

Фактор	З клінічними проявами		Без клінічних проявів		Достовірність, p
	n (%)	95%ДІ	n (%)	95%ДІ	
Стать (хлопчики)	86 (59.7%)	51.2% – 67.7%	29 (30.5%)	21.4% – 40.7%	p<0,05
Алергія у сім'ї	124 (86.1%)	80.0% – 91.0%	62 (65.3%)	54.8% – 75.0%	p<0,05
Атопічний дерматит	95 (66.0%)	57.7% – 73.7%	37 (38.9%)	28.0% – 48.9%	p<0,05
Сенсibilізація до інших харчових алергенів (IgE-залежні реакції, крім риби)	83 (57.6%)	49.1% – 65.8%	37 (38.9%)	28.0% – 48.9%	p<0,05
Респіраторна алергія	119 (82.6%)	75.4% – 88.0%	59 (62.1%)	52.4% – 71.3%	p<0,05
Наявність домашніх тварин	37 (25.7%)	18.7% – 33.7%	40 (42.1%)	32.3% – 52.3%	p=0,061
Перша дитина в сім'ї	70 (48.6%)	40.3% – 56.9%	39 (41.1%)	31.3% – 51.5%	p=0,28

Вигодовування (Штучне чи змішане до 1 року)	89 (61.8%)	53.2% – 69.8%	47 (49.5%)	39.2% – 59.9%	p=0,063
1 клас сенсibilізації	20 (13.9%)	8.8% – 20.9%	38 (40.0%)	30.1% – 50.6%	p<0,05
2 клас сенсibilізації	40 (27.8%)	20.5% – 36.1%	39 (41.1%)	31.3% – 51.5%	p<0,05
3 клас сенсibilізації	37 (25.7%)	18.7% – 33.7%	9 (9.5%)	4.3% – 17.6%	p<0,05
4 клас сенсibilізації	47 (32.6%)	25.1% – 40.8%	9 (9.5%)	4.3% – 17.6%	p<0,05

Як видно з даних таблиці 6.2, у дітей із сенсibilізацією до алергенів лосося *Sal s 1*, достовірно частіше зустрічались окремі клініко-анамнестичні та імунологічні ознаки. Так, серед дітей із алергічними проявами, переважали хлопчики, у членів сім'ї частіше виявлялись анамнестичні дані за наявність IgE-залежної алергії, діти частіше мали клінічні дані за атопічний дерматит, респіраторну алергію та сенсibilізацію до інших харчових алергенів окрім риби.

Для обстежених пацієнтів із сенсibilізацією до алергену лосося *Sal s 1* та клінічними проявами алергії був притаманний 3 та 4 клас сенсibilізації до даного алергену, тоді як у дітей без клінічних проявів переважав 1 та 2 клас сенсibilізації. Статистично достовірних відмінностей між наявністю інших дітей в сім'ї чи домашніх тварин, виявлено не було, але подібні тенденції відмічались.

Результати моделі логістичної регресії для прогнозування клінічних проявів алергії у дітей із сенсibilізацією до алергену лосося *Sal s 1* наведені в таблиці 3.

Таблиця 6.3. Коефіцієнти та відношення шансів (ВШ) моделі логістичної регресії для прогнозування клінічних проявів алергії у дітей із сенсibilізацією до алергену лосося *Sal s 1*.

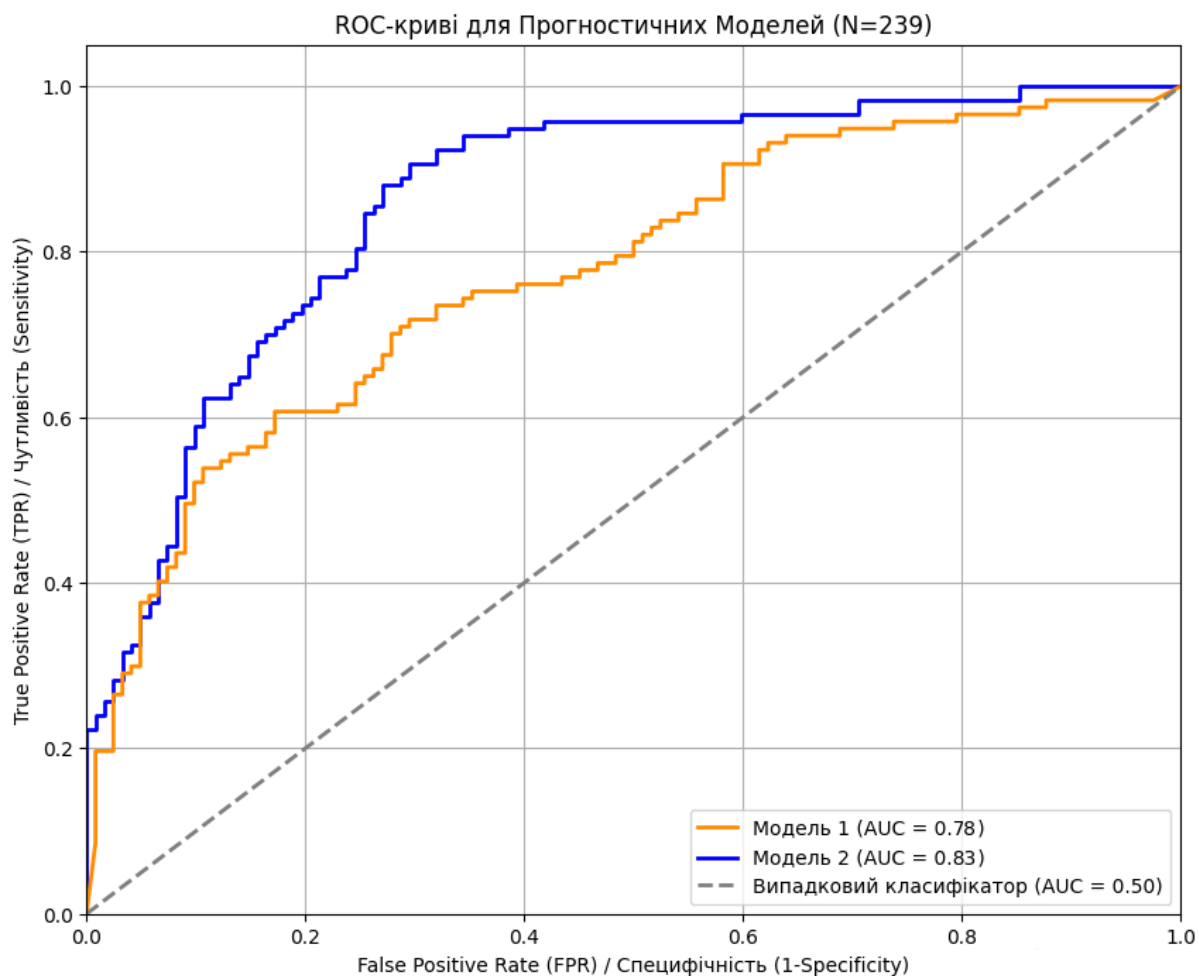
Факторна ознака	Коефіцієнт β	Достовірність, р	ВШ (OR)	95% ДІ для β
Вік (роки)	-0.1200	0.002	0.89	-0.24,-0.00
Рівень загального імуноглобуліну Е	+0.1120	0.342	1.12	-0.12,0.34
Кількість виявлених сенсibilізацій до β -парвальбумінів серед 8 видів риб (ALEX2)	+0.6876	0.0001	1.99	0.48,0.89
Стать (1-хлопчики, 0-дівчата)	+0.1980	0.013	1.22	0.04,0.35
Алергія у сім'ї (1-так, 0-ні)	+0.2484	0.045	1.28	0.00,0.50
Атопічний дерматит (1-так, 0-ні)	+0.4645	0.00004	1.59	0.28,0.65
Сенсibilізація до інших харчових алергенів, крім риби (1-так, 0-ні)	+0.4658	0.011	1.59	0.17,0.76
Респіраторна алергія (1-так, 0-ні)	+0.6118	0.0007	1.84	0.33,0.90
Перша дитина в сім'ї (1-так, 0-ні)	+0.0071	0.936	1.01	-0.35,0.36
Чи є домашні тварини вдома (1-так, 0-ні)	-0.4107	0.241	0.66	-1.00,0.18

Вигодовування (Штучне чи змішане до 1 року – 1, грудне до 1 року - 0)	+0.1408	0.042	1.15	0.00,0.28
1 клас сенсibilізації	-1.3467	0.001	0.26	-2.13,-0.56
2 клас сенсibilізації	-0.2125	0.08	0.81	-0.45,+0.02
3 клас сенсibilізації	+0.1525	0.145	1.16	-0.05,0.35
4 клас сенсibilізації	+0.6156	0.0002	1.85	0.35,0.88

В таблиці 3, представлено 15 факторних ознак, які згідно літературних даних [18,19] можуть мати вплив на ризик розвитку алергічних реакцій. Нами була використана модель логістичної регресії, яка продемонструвала добру прогностичну здатність, що підтверджувалось значенням площі під ROC-кривою (AUC) на рівні 0,78.

За допомогою логістичної регресії були визначені статистично достовірні ($p < 0,05$) фактори, що впливали на шанси виявлення клінічних проявів у пацієнтів із сенсibilізацією до Sal s 1. В кінцеву модель увійшли лише 10 статистично достовірних факторних ознак, що покращило прогностичну здатність моделі (AUC) до 0,83 (рисунок 6.1).

Рисунок 6.1. Порівняння прогностичних моделей прогнозування клінічних проявів харчової алергії на β -парвальбумін лосося (Sal s 1).



Достовірними факторами ($p < 0.05$) були наступні ознаки: кількість виявлених сенсibiliзацій до β -парвальбумінів серед 8 видів риби, до яких чутливий пацієнт, 4 клас сенсibiliзації (як фактор ризику), 1 клас сенсibiliзації (як фактор захисту), респіраторна алергія, атопічний дерматит, сенсibiliзація до інших харчових алергенів, вік, стать, вигодовування, алергія у батьків.

Проведені подальші математичні дослідження дозволили розробити формулу, яка розраховувала кумулятивний ризик на основі достовірних факторів:

Індекс Ризику (RI) = $(0.6876 * \text{Кількість виявлених сенсibiliзацій до } \beta\text{-парвальбумінів}) + (-0.1200 * \text{Вік (роки)}) + (0.6156 * 4 \text{ клас сенсibiliзації (1-так, 0-ні)}) + (-1.3467 * 1 \text{ клас сенсibiliзації (1-так, 0-ні)}) + (0.6118 * \text{Респіраторна алергія (1-так, 0-ні)}) + (0.4645 * \text{Атопічний дерматит (1-так, 0-ні)}) + (0.4658 * \text{Сенсibiliзація до інших харчових алергенів (1-так, 0-ні)}) + (0.2484 * \text{Алергія у батьків (1-так, 0-ні)}) + (0.1980 * \text{Стать (1-хлопчик, 0-дівчата)}) + (0.1408 * \text{Вигодовування (1-штучне/змішане, 0-грудне)})$

Для клінічної зручності інтерпретації отриманих даних (RI) проводиться переведення в 100 бальну шкалу за наступною формулою, шляхом статистичної нормалізації:

Клінічний ризик (0-100 од.) = $((RI+2.7386)/11.2523)*100$, де статистично значимому ризику клінічних проявів більше 95% відповідає оцінка в 50 одиниць та вище.

В основу розробленої прогностичної моделі покладено метод бінарної логістичної регресії, специфікою якого є нелінійна залежність між сумою факторів ризику та ймовірністю настання події. Графічно ця залежність описується кривою (сигмоїдою), що зумовлює нерівномірний приріст ймовірності на різних відрізках шкали [110-112].

Первинним результатом роботи регресійного рівняння є індекс ризику (RI), який являє собою суму регресійних коефіцієнтів (β) та константи. Оскільки RI може набувати значень від $-\infty$ до $+\infty$, для зручності клінічного застосування нами було проведено процедуру математичної нормалізації, яка трансформувала складний для практичного застосування індекс у зручну для лікаря 100-бальну шкалу.

Процес нормалізації базувався на клінічному рішенні встановити поріг прийняття рішень (*cut-off*) на рівні 95% ймовірності наявності алергії. Математично розраховано, що ймовірності $P=0,95$ відповідає значення індексу RI 2,9. Формула конвертації була відкалібрована таким чином, щоб саме це значення RI відповідало 50 балам на нашій шкалі. Таким чином, шкала була розділена на дві функціональні зони: зона невизначеності або «сіра зона» (0–49 балів), де ймовірність реакції є недостатньою для встановлення діагнозу без провокаційних проб, та зона високого ризику (50–100 балів), де ймовірність події наближається до 100%.

Внаслідок сигмоїдальної природи моделі, розподіл ризику за шкалою не є лінійним, що має важливе клінічне значення. Так, при 0 балів залишковий ризик не є нульовим, а становить близько 6%, що відображає статистичну похибку та наявність неврахованих факторів. На відмітці 25 балів ймовірність реакції становить ~52%, що клінічно інтерпретується як ситуація повної невизначеності,

та вимагає обов'язкового проведення оральної провокаційної проби. Точка 50 балів є критичною межею, де ризик сягає ~95%, дозволяючи верифікувати діагноз із високою точністю. Подальше зростання балів від 50 до 100 відображає збільшення ймовірності у вузькому діапазоні від 95% до 99,9%, що відображено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4. Інтерпретація отриманих результатів клінічного ризику за нормалізованою шкалою.

Розрахункові бали (0–100)	Розрахований RI (сума коефіцієнтів β)	Ймовірність алергії (%)	Клінічна інтерпретація
0 балів	-2.74	6,10%	Низький ризик, проте не 0%, ОПП проводиться.
25 балів	+0.07	51,90%	Невизначеність ("Сіра зона"). Ймовірність 50/50. ОПП проводиться.
50 балів (Cut-off)	+2.89	94,7% ($\approx 95\%$)	Високий ризик. ОПП не рекомендована з огляду на високу ймовірність та небезпеку для пацієнта
75 балів	+5.70	99,70%	Дуже високий ризик.
100 балів	+8.51	99,98%	Абсолютний ризик.

При встановленні порогу в 95% ризику розвитку клінічних проявів ХА до лосося, специфічність моделі (AUC – 0,83) відповідно складає 95%, а чутливість 40% (див. рисунок 6.1.1.). Тобто, дана модель здатна точно виявляти 40% усіх пацієнтів із клінічними проявами ХА і не потребують проведення оральної провокаційної проби, допускаючи помилки не більш ніж у 5% випадків. Інші 60% дітей із сенсibilізацією до лосося будуть потрапляти в «сіру зону» де проведення провокаційних проб є необхідним для встановлення остаточного діагнозу. Отримані дані є важливими, так як дозволяють скоротити використання

провокаційних проб в 1,7 рази. Загальна здатність моделі характеризується 86% чутливістю та 72% специфічністю.

Хоч прогностична модель і має на меті виявити ймовірність настання алергічної реакції при споживанні лосося, більш високі показники при розрахунку бала можуть корелювати із тяжчими проявами алергії. На це впливає 3 ключових фактора, відповідно до гайдлайнів EAACI [18,19]:

- **Фактор полісенсibilізації до β -парвальбумінів (найбільша ВШ):** чим більше молекул розпізнає імунна система (*epitope spreading*), тим масивніший викид гістаміну і тим тяжча реакція, тобто пацієнт може мати одночасно різні IgE до лосося та коропа, але через їх гомологію вони будуть взаємодіяти з алергеном лосося разом.
- **Коморбідність:** супутня астма є головним фактором ризику тяжких проявів ХА.
- **Рівень sIgE (4 клас):** вищий рівень антитіл часто асоціюється з тяжчими системними реакціями.

Розроблена прогностична модель з урахуванням її високої дискримінаційної здатності може слугувати допоміжним неінвазивним інструментом для прийняття клінічних рішень, які дозволять лікарям клініцистам об'єктивно стратифікувати ризик та не проводити проби в тих випадках, коли є висока вірогідність розвитку клінічних проявів та варто призначати елімінаційні заходи.

Отримані результати підтверджують дані про те, що діагностична точність прогнозування клінічних проявів харчової алергії (ХА) на β -парвальбумін лосося може бути суттєво покращена шляхом включення окремих клініко-анамнестичних даних та результатів точної молекулярної алергодіагностики в єдину модель логістичної регресії [18,19]. Отримана площа під ROC-кривою (AUC) на рівні 0,83 свідчить про високу дискримінаційну здатність розробленої прогностичної моделі, що робить її клінічно значущою. Отриманий рівень точності моделі логістичної регресії перевищує прогностичну цінність ізольованої оцінки показників специфічного IgE (sIgE) до алергенів риби [89-91].

Ключовим фактором ризику, що був виявлений у нашому дослідженні (ВШ 1,99, $p=0.0001$), є кількість виявлених сенсibiliзацій до інших β -парвальбумінів риби. Це узгоджується з даними про високу гомологію β -парвальбумінів (Sal s 1, Gad m 1, Сур с 1, тощо) та їхню роль як мажорних алергенів, які викликають сильну перехресну реактивність та системні реакції [7-9]. Висока полісенсibiliзація до β -парвальбумінів вказує на більш агресивний імунологічний фенотип ХА, що природно корелює з вищим ризиком клінічних проявів та відповідає існуючим даним [7-9]. Іншими незалежними предикторами ризику стали 4 клас сенсibiliзації (ВШ 1,85) та наявність коморбідних atopічних станів – респіраторної алергії (ВШ 1,84) та atopічного дерматиту (ВШ 1,59) [101-103]. Отримане високе відношення шансів узгоджується з концепцією atopічного маршу, де наявність IgE-залежної патології в інших органах-мішенях свідчить про загальну системну atopічну готовність організму [7,8,18,19,43]. Вік як фактор захисту має відношення шансів 0,89 ($p<0,05$), тобто ризик наявності клінічних проявів дещо знижується з кожним роком життя.

Важливим для клінічної практики є аналіз різних класів сенсibiliзації. Перший клас сенсibiliзації має відношення шансів 0,26 ($p<0,05$). Цей результат свідчить про високу ймовірність безсимптомної сенсibiliзації у пацієнтів із низькими рівнями sIgE до Sal s 1 та відповідає результатам інших дослідників [7,8,18,19,43]. За даними вказаних авторів для окремих алергенів поріг чутливості (cut-off) виникнення клінічних проявів становить не стандарні 0,35 kU_L, та може відповідати 1 або 2 класу сенсibiliзації.

Серед дітей з клінічними проявами ХА відмічалась тенденція до рідшої наявності тварин в домі та такі діти мали тенденцію бути першими дітьми в сім'ї ніж діти без клінічних проявів. Отримані дані хоча і не були статистично достовірними, однак не відкидають «гігієнічну теорію» розвитку алергії так як тенденція до відмінностей все ж зберігалась.

Варто зазначити, що отримані нами результати є співставними до існуючих моделей логістичних регресій з оцінки ризику виявлення клінічних проявів та стратифікації пацієнтів, щодо тяжкості алергічних реакцій при проведенні оральних

провокаційних проб. Порівняння з існуючими моделями наведено в таблиці 6.5. Однак існуючі моделі більшою мірою стосуються горіхів, яєць та молока, тоді як дані щодо алергенів риб є обмеженими або не є багатofакторними.

Таблиця 6.5. Порівняння існуючих моделей прогнозування ризику виявлення та тяжкості клінічних проявів ХА.

Модель	Джерело сенсibilізації	AUC
Власне дослідження	В-парвальбумін лосося	0.83
Pattarakiatjaroen M et al. [113]	Будь який харчовий алерген	0,71
DunnGalvin A et al. [114]	Горіхи, яйця, молоко	0,92-0,95
Zhang J et al. [115]	Горіхи, яйця, молоко	0,62-0,73
Datema M.R. et al. [116]	Фундук	0,7-0.91
Lyons SA, et al [117]	Волоський горіх	0,81

Таким чином, розроблена прогностична модель є актуальною, та використовуючи доступні клінічні та лабораторні показники, пропонує неінвазивний інструмент для об'єктивної стратифікації ризику ХА на β -парвальбумін лосося (Sal s 1). Після подальшої проспективної валідації, дана модель може бути використана для ідентифікації пацієнтів із надзвичайно високим ризиком реакції, де ОПП зазвичай є зайвою, та пацієнтів із низьким ризиком, які можуть не потребувати елімінаційних дієт.

Отже, за результатами проведеного комплексного клініко-анамнестичного та імунологічного аналізу встановлено, що клінічно значуща алергія на β -парвальбумін лосося (Sal s 1) асоціюється з окремими факторами (див. таблиця 6.1.3.). Група дітей із клінічними проявами характеризувалася достовірно меншим медіанним віком (8 років проти 11 років у безсимптомних), переважанням осіб чоловічої статі (59,7%) та високим рівнем коморбідності, зокрема наявністю респіраторної алергії (82,6%) та атопічного дерматиту (66,0%). Ключовою

імунологічною особливістю пацієнтів із клінічними ХА до лосося стала виражена полісенсibiliзація до гомологічних β -парвальбумінів інших видів риби (медіана — 5 молекул) на тлі достовірно вищих показників загального IgE.

На основі виявлених закономірностей нами розроблено математичну прогностичну модель, яка інтегрує 10 статистично значущих факторів ризику, серед яких найбільш вагомими є кількість молекул β -парвальбумінів до яких сенсibiliзований пацієнт, 4-й клас специфічних IgE та наявність супутніх atopічних захворювань. Модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність із площею під ROC-кривою $AUC = 0,83$. Встановлено, що при використанні оптимального порогового значення (cut-off), яке відповідає ймовірності реакції $>95\%$, модель забезпечує специфічність на рівні 95% при чутливості 40% .

Практична імплементація розробленого алгоритму дозволить з високою точністю верифікувати діагноз без проведення інвазивних обстежень у 40% пацієнтів з істинною алергією, що скорочує загальну потребу в проведенні ризикованих та ресурсозатратних оральних провокаційних проб у 1,7 рази. Це надає клініцистам об'єктивний інструмент для персоналізованої стратифікації ризиків, дозволяючи уникнути зайвих провокацій у пацієнтів з високою ймовірністю анафілаксії та обґрунтовано призначати елімінаційні заходи.

З метою клінічної апробації та оптимізації діагностичного маршруту пацієнтів із підозрою на харчову алергію до лосося, розроблена математична модель була імплементована в клінічну роботу кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця, медичного алергологічного центру (ТОВ «Діверо-Нивки»), що є клінічною базою кафедри.

Для забезпечення зручності використання лікарями-клініцистами нами було розроблено прикладний програмний додаток на базі Microsoft Excel. Даний інструмент дозволяє автоматизувати розрахунок Індексу Ризику (RI) шляхом введення стандартизованих змінних клініко-анамнестичних та лабораторних даних пацієнта, миттєво конвертуючи результат у фінальний бал за 100-бальною шкалою, що наведено на рисунку 6.2.

E9						
	A	B	C	D	E	F
1	Тест прогнозування ризику клінічних проявів					
2	Назва параметру	Коефіцієнт параметру	Значення параметру	Отримане значення	Фінальний результат	
3	Кількість молекул риби	0,6876	3	2,0628	51,1814	
4	Вік (роки)	-0,12	10	-1,2		
5	4 клас сенсibilізації	0,6156	1	0,6156		
6	1 клас сенсibilізації	-1,3467	0	0		
7	Респіраторна алергія	0,6118	1	0,6118		
8	Атопічний дерматит	0,4645	1	0,4645		
9	Сенсibilізація до інших харчових алергенів	0,4658	1	0,4658		
10	Алергія у батьків	0,2484	0	0		
11	Стать (1-хлопчик)	0,198	0	0		
12	Вигодовування (1-штучне)	0,1408	0	0		
13				3,0205		
14						

Рисунок 6.2. Інтерфейс автоматизованого калькулятора для розрахунку ризику клінічних проявів алергії на лосось (на базі MS Excel).

Примітка: На рисунку 6.2. представлені результати обстеження дівчинки 10 років, з сенсibilізацією до 3 молекул β -парвальбумінів, наявною респіраторною патологією, атопічним дерматитом та алергією до інших харчових алергенів. Загальний коефіцієнт ризику: 3,02, що становить 51,1 бали за практичною шкалою, та відповідає ризику більше 95% виявлення клінічних проявів ХА до лосося, проведення проб є недоцільним та ризикованим, необхідно проводити елімінаційні заходи.

Протягом останнього року нами було проведено аналіз ефективності роботи даного алгоритму на вибірці пацієнтів, що зверталися за алергологічною допомогою. До досліджуваної когорти увійшли 47 пацієнтів, які вже мали попередньо встановлений діагноз харчової алергії, підтверджений чіткою клінічною картиною (ангіоневротичний набряк, кропив'янка, анафілаксія) безпосередньо після вживання лосося. За результатами комп'ютерного моделювання, у 45 (95,7%) пацієнтів цієї групи розрахований прогностичний бал перевищив 50 одиниць, що відповідало ймовірності реакції >95%. Такий результат дозволив би ретроспективно віднести цих пацієнтів до групи високого ризику і уникнути проведення провокаційних проб. Лише у 2 (4,3%) пацієнтів з наявною клінікою фінальний бал склав менше 50 одиниць. Згідно з нашим протоколом, такі пацієнти потрапляють у діагностичну «сіру зону», що є прямим показанням до

проведення оральних провокаційних проб (ОПП) для остаточної верифікації діагнозу.

Окремо було проаналізовано групу з 18 пацієнтів, у яких лабораторно виявлялася сенсibilізація до компонентів β -парвальбуміну лосося, проте були відсутні будь-які клінічні прояви алергії в анамнезі (безсимптомна сенсibilізація). У даній групі модель продемонструвала високу специфічність: у 17 випадках алгоритм коректно розрахував низький ризик (<50 балів), що співпало з відсутністю симптомів. Лише 1 (5,6%) пацієнт був помилково класифікований як такий, що має ризик клінічних проявів (хибно-позитивний результат).

Слід зазначити, що у досліджуваній когорті показники діагностичної ефективності (чутливість 95,7% (95%ДІ: 85,5% - 99,5%), специфічність 94,4% (95%ДІ: 70,71% - 99,86%)) виявилися дещо вищими за розрахункові середні показники навчальної вибірки (чутливість 86%, специфічність 72%, AUC 0,83), однак дані параметри перетинаються при вивченні їх 95% ДІ. Також, ми пов'язуємо дані результати із особливостями формування групи клінічної апробації. До валідаційної групи були включені пацієнти з чітко верифікованим діагнозом та вираженими системними реакціями (анафілаксія, генералізована кропив'янка, набряк Квінке), які складають фенотип "тяжкої алергії".

Як показав наш апробаційний аналіз, розроблена модель демонструє найвищу дискримінаційну здатність саме у пацієнтів із високим рівнем сенсibilізації та тяжкими проявами, тоді як хибно-негативні результати у навчальній первинній вибірці частіше стосувалися випадків із незначними легкими симптомами (оральний алергічний синдром, тощо).

Таким чином, отримані на практичному етапі результати підтверджують, що модель є надійним інструментом саме для виявлення пацієнтів групи високого ризику, що є її основним клінічним завданням, для попередження небажаних реакцій під час ОПП.

Отже, впровадження розробленого програмного додатка в роботу алергоцентру «Діверо-Нивки» підтвердило його високу діагностичну цінність у реальних клінічних умовах. Застосування моделі дозволило коректно

ідентифікувати абсолютну більшість (95,7%) пацієнтів із істинною алергією, виокремивши їх у групу, де проведення ОПП є недоцільним та небезпечним. Водночас інструмент продемонстрував здатність ефективно диференціювати пацієнтів із безсимптомною сенсibiliзацією, що дозволяє уникнути необґрунтованих елімінаційних дієт. Отримані результати свідчать про те, що використання даного алгоритму як допоміжного інструменту прийняття лікарських рішень суттєво підвищує точність діагностики та безпеку пацієнтів.

Клінічний випадок 1.

Хлопчик, Станіслав, 8 років. Звернувся на консультацію на клінічну базу кафедри (ТОВ «Діверо-Нивки») зі скаргами на неможливість вживання риби, тривожність батьків щодо можливої реакції при випадковому контакті, періодичні висипання на шкірі згинальних поверхонь кінцівок, свербіж шкіри, закладеність носа у весняний період. Попередньо зі слів батьків та наявної документації мав встановлений у 5 років діагноз: Харчова алергія (набряк Квінке в анамнезі), Атопічний дерматит (L20), легкий перебіг, стадія неповної ремісії; Сезонний алергічний риніт (J30.2), сенсibiliзація до пилку дерев. З даних анамнезу відомо, що вперше гостра алергічна реакція виникла у віці 5 років після вживання невеликої кількості запеченого лосося. Через 15 хвилин після їжі у дитини виник набряк губ, кропив'янка в області обличчя та шиї, осиплість голосу. Бригадою ШМД була надана невідкладна допомога (введення ГКС та антигістамінних препаратів), стан стабілізувався. З того часу риба була повністю виключена з раціону, але подібна реакція виникає ще тричі при випадковому споживанні риби та використанні контамінованих столових приборів та споживанні їжі, яка готувалась одночасно з рибою. Однак, батьки звернулися з метою перегляду дієти, оскільки, зі слів батьків чули про можливість «переростання» алергії та хотіли б ввести в раціон дитини рибу. У дитини обтяжливий атопічний анамнез: з 6-місячного віку страждав на поширений атопічний дерматит, який важко піддавався контролю до 4 років. На момент візиту атопічний дерматит має локальний характер (ліхеніфікація у підколінних ямках), SCORAD – 15 балів. Також протягом останніх двох років відмічаються сезонні прояви ринокон'юнктивіту у квітні-травні. Сімейний анамнез

обтяжений: у матері – поліноз, у батька – харчова алергія на креветки. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан задовільний. Шкіра суха, відмічається помірний кератоз, у ліктювих та підколінних згинах – поодинокі екскоріації та незначна ліхеніфікація. Слизові оболонки ротоглотки блідо-рожеві, чисті. Носове дихання вільне, при передній риноскопії – слизова оболонка носа блідо-рожева, набряк відсутній (візит відбувався поза сезоном пиління). З боку органів грудної клітки та черевної порожнини патології не виявлено. З метою оцінки ризику введення продукту було рекомендовано комплексне алергологічне обстеження з використанням молекулярної діагностики.

Результати обстежень:

Загальний аналіз крові: Лейкоцити (WBC): 8.2 Г/л; Еозинофіли (Ео): 7.5 %, 0.61 Г/л; решта показників у межах вікової норми. Загальний імуноглобулін Е – 482 kU/L. Молекулярна алергодіагностика (ALEX2 тест): Профіль сенсibilізації до риби: Sal s 1 (β-парвальбумін лосося) – 35,4 kU/L (4 клас); Сур с 1 (β-парвальбумін коропа) – 38,2 kU/L (4 клас); Gad m 1 (β-парвальбумін тріски) – 31,0 kU/L (4 клас); Clu h 1 (β-парвальбумін оселедця) – 18,5 kU/L (3 клас); Thu a 1 (β-парвальбумін тунця) – 12,1 kU/L (3 клас). Супутня сенсibilізація: Bet v 1 – 15,4 kU/L. Інші алергени риби (енолази, альдолази) – негативно.

Застосування прогностичної моделі (рисунок 6.2.2.):

Враховуючи бажання батьків уточнити ризик та високі рівні специфічних IgE, для об'єктивізації ризику було використано розроблений нами калькулятор на базі логістичної регресії.

Введені параметри:

1. Кількість молекул β-парвальбумінів (Sal s 1, Сур с 1, Gad m 1, Clu h 1, Thu a 1): 5 молекул.
2. Вік: 8 років.
3. 4 клас сенсibilізації до Sal s 1: Так (1).
4. 1 клас сенсibilізації: Ні (0).
5. Респіраторна алергія (поліноз): Так (1).
6. Атопічний дерматит: Так (1).

7. Сенсibilізація до інших харчових алергенів: Ні (0).

8. Алергія у батьків: Так (1).

9. Стать: Хлопчик (1).

10. Вигодовування: Штучне (1).

Результат розрахунку: Фінальний бал склав 66,6 одиниць (при пороговому значенні високого ризику >50).

G10						
	A	B	C	D	E	F
1	Тест прогнозування ризику клінічних проявів					
2	Назва параметру	Коефіцієнт параметру	Значення параметру	Отримане значення	Фінальний результат	
3	Кількість молекул риби	0,6876	5	3,438	66,6146	
4	Вік (роки)	-0,12	8	-0,96		
5	4 клас сенсibilізації	0,6156	1	0,6156		
6	1 клас сенсibilізації	-1,3467	0	0		
7	Респіраторна алергія	0,6118	1	0,6118		
8	Атопічний дерматит	0,4645	1	0,4645		
9	Сенсibilізація до інших харчових алергенів	0,4658	0	0		
10	Алергія у батьків	0,2484	1	0,2484		
11	Стать (1-хлопчик)	0,198	1	0,198		
12	Вигодовування (1-штучне)	0,1408	1	0,1408		
13				4,7571		
14						

Рисунок 6.3.Отримані дані моделі у даного пацієнта

Розрахована ймовірність розвитку клінічної реакції становить $>95\%$.
Клінічне рішення: На основі отриманого результату прогностичної моделі (66 балів), пацієнт був віднесений до групи високого ризику клінічних проявів ХА до лосося. Проведення оральної провокаційної проби з лососем було визнано недоцільним та небезпечним через високу загрозу розвитку анафілаксії. Батькам було рекомендовано суворе уникнення вживання лосося та перехресно-реагуючих видів риб (короп, тріска, оселедець, тунець).

Лікування та рекомендації:

1. Елімінаційна дієта: повне виключення з раціону риби та страв, що можуть містити її сліди (рибний бульйон, продукти зі спільних ліній виробництва).
2. Невідкладна терапія: видано план дій при анафілаксії, рецепт на автоінжектор адреналіну (0,15 мг) та рекомендовано постійне його носіння.
3. Лікування супутньої патології: для контролю АД призначено емолієнти постійно та топічні інгібітори кальциневрину курсом; для контролю полінозу – ІНКС (мометазон) у сезон палінації.

Динаміка спостереження: Протягом першого року після консультації батьки суворо дотримувались рекомендацій. Випадків вживання риби не було. Прояви АД мінімізувалися (SCORAD <10). Сезонна алергія контролювалася медикаментозно. На другому році спостереження стався випадок випадкового контакту: у гостях дитина з'їла салат, який був перемішаний ложкою, що контактувала з лососем. Через 5 хвилин дитина поскаржилася на свербіж у роті, виник локальний набряк губи та одиничні елементи кропив'янки на обличчі. Батьки негайно дали антигістамінний препарат, симптоми зникли без введення адреналіну. Цей епізод клінічно підтвердив правильність прогнозу моделі щодо збереження високої чутливості до алергенів лосося.

Таким чином, використання розробленого прогностичного калькулятора дозволило на етапі первинного звернення об'єктивно оцінити ризики та уникнути проведення потенційно небезпечної для життя провокаційної проби. Подальше катамнестичне спостереження та випадок реакції на слідові кількості алергену підтвердили високу точність прогнозу моделі (істинно-позитивний результат). Пацієнт продовжує знаходитись на елімінаційній дієті з контрольованим перебігом супутніх атопічних захворювань, що забезпечує задовільну якість життя та безпеку.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovenko, O., & Chmil, A. (2025). Prediction of clinical manifestations of food allergy in sensitization to the β -parvalbumin allergen of salmon (Sal s 1). *CHILD'S HEALTH*, 20(8), 575–581. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.8.2025.1928>

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема діагностики та ведення пацієнтів з харчовою алергією до риби, ракоподібних та молюсків, на сучасному етапі розвитку клінічної алергології є медико-соціальним викликом [1,2]. ХА тісно корелює зі змінами у дієтичних звичках населення, процесами урбанізації, інтенсифікацією міжнародної торгівлі морепродуктами та загальносвітовою тенденцією до зростання поширеності atopічних захворювань. Проведене нами комплексне дослідження із застосуванням сучасного методу точної молекулярної алергодіагностики дозволило вперше в Україні сформулювати цілісне, науково обгрунтоване уявлення про епідеміологічний та імунологічний профіль сенсibilізації до цієї групи алергенів у дитячій популяції, виявивши низку регіональних особливостей, що суттєво відрізняють українських пацієнтів від пацієнтів Західної Європи, Азії чи Північної Америки [3-6].

Враховуючи вище наведене, а саме наявність суттєвих відмінностей у профілях сенсibilізації української популяції порівняно з даними світової літератури та потребу у вдосконаленні неінвазивних методів верифікації діагнозу, метою нашої роботи стало оптимізація діагностичних заходів при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей. Реалізація цієї мети передбачала комплексне вивчення вікових особливостей сенсibilізації, детальний аналіз клініко-анамнестичних та імунологічних показників за допомогою точної молекулярної алергодіагностики, а також розробку та впровадження математичної прогностичної моделі для оцінки ризику розвитку клінічних проявів, що дозволяє персоніфікувати підхід до кожного пацієнта.

За отриманими нами даними, серед дітей в Україні з клінічною підозрою на atopічні стани структура сенсibilізації до продуктів моря є нерівномірною, проте характеризується чітким та статистично достовірним домінуванням сенсibilізації до риби, яка склала 55,4% серед усіх сенсibilізованих осіб. У той же час, сенсibilізація до безхребетних (ракоподібних та молюсків) зустрічалася достовірно рідше - у 36,1% випадків. Важливим, з точки зору розуміння патогенезу, є той факт, що частка дітей із поєднаною сенсibilізацією, тобто

одночасною наявністю специфічних IgE до риби, ракоподібних та молюсків, склала лише 8,5%. Цей низький відсоток ко-сенсibilізації свідчить про відносну незалежність шляхів імунологічної відповіді та механізмів первинної сенсibilізації до цих двох таксономічно віддалених груп алергенів у досліджуваній нами популяції. Це спостереження спростовує поширену серед пацієнтів та клініцистів думку про повну перехресну реактивність між усіма «морепродуктами» і має важливе значення для формування персоналізованих елімінаційних дієт, дозволяючи не виключати з раціону всі харчові продукти даної групи [40].

Отримані нами епідеміологічні показники демонструють суттєві відмінності від особливостей сенсibilізації в інших країнах, дозволяючи виокремити специфічний профіль дітей із сенсibilізацією до РРМ. Зокрема, у країнах Азіатсько-Тихоокеанського регіону, таких як Таїланд, Сінгапур, Філіппіни, Японія, а також у прибережних зонах Південної Америки, де споживання РРМ є високим та щоденним, алергія на молюсків та ракоподібних є абсолютно домінуючою формою харчової алергії не лише у дорослих, а й у дітей раннього віку, становлячи, за даними досліджень, до 50–60% серед пацієнтів із atopічними станами [119-123]. Аналогічна тенденція до зростання ролі ракоподібних спостерігається у США та країнах Західної Європи (Іспанія, Франція, Італія) [27,124-126], де алергія на креветок входить до «великої вісімки» алергенів і є провідною причиною звернень з приводу анафілаксії у дорослому віці. Однак, наші дані узгоджуються з результатами досліджень у країнах Центральної та Східної Європи (Австрія, Угорщина, Чехія), де історично раціон базується на рибі в порівнянні з безхребетними, а різноманітні морепродукти (кальмари, мідії, креветки) з'явилися у масовому вжитку відносно нещодавно і часто є сезонними продуктами [117, 127-129]. Це підтверджує сформовану в літературі гіпотезу експозиційного навантаження, згідно з якою раннє введення продукту в раціон та частота його споживання у популяції прямо корелюють із частотою розвитку як сенсibilізації, так і імунологічної толерантності, залежно від генетичних особливостей та стану бар'єрних функцій шкіри та шлунково-кишкового тракту пацієнта [130-132].

Аналіз молекулярного спектру сенсibilізації до риби дозволив встановити переважання β -парвальбумінів як мажорних алергенів, відповідальних за розвиток клінічних реакцій у переважної більшості пацієнтів. β -парвальбуміни - білки м'язової тканини риб, що відзначаються високою стійкістю до термічної обробки та ферментативного розщеплення. Частота сенсibilізації до β -парвальбуміну коропа (*Sur s 1*) у нашому дослідженні склала 55,0%, тріски (*Gad m 1*) - 52,2%, а лосося (*Sal s 1*) - 45,2%. Високий рівень чутливості саме до *Sur s 1* є регіональною особливістю української дитячої популяції, що прямо відображає структуру внутрішнього ринку, де короп залишається одним з найбільш доступних та споживаних продуктів риб, однак із високим значенням тріски та лосося, показники до яких хоч і відрізняються, проте не мають достовірної різниці. Для порівняння, у країнах Скандинавії (Норвегія, Ісландія) переважає сенсibilізація до β -парвальбуміну тріски (*Gad m 1*), що корелює з домінуванням тріскових у щоденному раціоні, тоді як у регіонах Середземномор'я та Японії провідними алергенами виступають парвальбуміни тунця (*Thu a 1*) та риби-меч, що пов'язано з високим споживанням морської хижої риби. Виявлена нами висока кореляція між наявністю антитіл до β -парвальбумінів різних видів (лосося, коропа, тріски) підтверджує дані про їхню високу перехресну реактивність, зумовлену гомологією амінокислотних послідовностей (понад 70%) та консервативністю доменів, що клінічно проявляється паналергією, коли пацієнт реагує на більшість видів кісткової риби [7,8,43,133-135].

Особливої уваги заслуговує виявлена нами у ході дослідження статистично достовірна різниця між чутливістю до екстракту та молекулярних компонентів у випадку зі скумбрією та подібна тенденція у випадку з тунцем, на відміну від інших алергенів, де β -парвальбуміни переважали в структурі на екстрактах. Частота позитивної реакції на екстракт *Sco s* (12,1%) достовірно перевищувала частоту реакцій до молекули β -парвальбуміну *Sco s 1* (8,5%). Це важливе клінічне спостереження узгоджується з даними інших дослідників [18,19,43,81] і може бути пояснено двома основними патогенетичними механізмами, які слід враховувати у диференційній діагностиці. По-перше, скумбрія та тунець, має відмінне

співвідношення білих (багаті на β -парвальбумін) та червоних м'язів (багаті на мінорні молекули. з переважанням останніх. Дана специфіка пов'язана із використанням риби різних м'язів для швидкого руху та для тривалих міграцій. Тому більше експозиція мінорних алергенів призводить до частішої сенсibilізації до них. По-друге, не можна виключати роль псевдоалергічних реакцій скумбрієвих риб (scombroid poisoning), що викликають пошкодження тканин у ШКТ пацієнта впливаючи на проникнення тих алергенів, які за звичних умов не мають достатньої експозиції на імунну систему і не викликають сенсibilізації [81].

У структурі сенсibilізації до безхребетних (ракоподібні та молюски) нами підтверджено провідну роль тропоміозину (Pen m 1) як головного паналергену, частота виявлення якого склала 12,3%. Це відповідає загальносвітовим тенденціям, де тропоміозини визнані ключовими молекулами, відповідальними за перехресні реакції в групі «кліщі домашнього пилу - таргани - ракоподібні - молюски». Однак, ми виявили значущу відмінність у спектрі сенсibilізації до мінорних алергенів порівняно з даними тропічних та субтропічних країн (цитата). У нашому дослідженні частота сенсibilізації до аргінін-кінази (Pen m 2) та міозину легкого ланцюга (Pen m 3) була вкрай низькою і становила менше 3% та 1% відповідно, тоді як у дослідженнях з Бразилії, Сінгапуру та Таїланду [1,40-43,51,136,137] ці молекули виявляються у 15–20% пацієнтів з алергією на креветки. Ми припускаємо, що така виражена різниця обумовлена значно меншим аероалергенним навантаженням специфічними видами безхребетних, зокрема тарганами (*Blattella germanica*, *Periplaneta americana*), у побуті українських дітей. У тропічних регіонах висока побутова експозиція до часток тарганів призводить до первинної респіраторної сенсibilізації до їхніх білків (зокрема, аргінін-кіназ), яка згодом реалізується як перехресна харчова алергія на креветок. В умовах України основним джерелом сенсibilізації до безхребетних виступають кліщі домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus* та *farinae*), чий мінорні алергени менш активно перехреснуються з білками морепродуктів, ніж висококонсервативний тропоміозин.

Аналіз спадкового анамнезу підтвердив важливу роль генетичних чинників у формуванні фенотипу пацієнта. Нами встановлено, що майже половина (45,2–52,0%) дітей із сенсibilізацією до риби та морепродуктів мали матерів з алергопатологією, що достовірно частіше, ніж батьків (15,3–23,0%). Такий дисбаланс, відомий в літературі як материнський імпринтинг, корелює з сучасними теоріями епігенетичного впливу та внутрішньоутробного середовища, цитокінового профілю плаценти та факторів грудного молока на формування імунної толерантності або схильності до Th2-залежної відповіді у плода [138-142]. Найвищі показники обтяженої спадковості, включаючи наявність алергії у обох батьків та у братів та сестер, були зафіксовані у групі дітей з поєднаною полісенсibilізацією до риби та ракоподібних. Це дозволяє виокремити цих пацієнтів у окремий фенотип, що за даними літератури характеризується раннім дебютом, тяжким перебігом та гіршим прогнозом. Наші дані також є ілюстрацією можливої реалізації «атопічного маршу», оскільки переважна більшість обстежених дітей із клінічно значущою алергією мали супутню респіраторну алергію (алергічний риніт, бронхіальну астму) та до 70% страждали на атопічний дерматит. Ці показники значно перевищують середні в популяції та узгоджуються з міжнародними даними Hill D.A. et al. [101] про роль ранньої харчової сенсibilізації, особливо до стійких білків, як предиктора подальшої трансформації шкірних проявів atopії в респіраторні форми [101-104].

Вивчення рівнів загального та специфічних імуноглобулінів E (IgE) з урахуванням віку дозволило виявити певні тренди, що відображають різні шляхи сенсibilізації та особливості перебігу захворювання. При сенсibilізації до риби ми спостерігали тенденцію до зниження середнього рівня загального IgE з віком (від 221,5 kU/l у дошкільному віці 4-6 років до 126,9 kU/l у підлітків 13-18 років). Це може свідчити про поступове формування імунологічної толерантності до окремих алергенів (такі як молоко та яйце) та досягненням контролю за атопічними захворювання, в першу чергу АД, що є характерним для дітей старшого віку [101-103]. Натомість у групі сенсibilізації до ракоподібних та при поєднаних формах спостерігалася інша динаміка - прогресуюче зростання рівнів загального та

специфічного IgE з віком, з досягненням піку у підлітковому віці (158,6 kU/l та 580,2 kU/l відповідно). Ми пов'язуємо це з накопичувальним ефектом сенсibilізації до аероалергенів, яка розвивається частіше у дітей із сенсibilізацією до тропомізинів та у дітей із високою atopічною активністю при полісенсibilізації [103]. Оскільки тропоміозин кліщів домашнього пилу (Der p 10) має високу структурну гомологію з тропоміозином креветок, тривала, багаторічна експозиція до побутового пилу викликає постійну стимуляцію вироблення антитіл, які перехресно реагують з харчовими продуктами. Таким чином, у підлітковому віці ми часто спостерігаємо не первинну істинну харчову алергію, а прояв синдрому «кліщі-ракоподібні», що підтверджується даними Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) про зростання ролі інгаляційної алергії у старшому шкільному віці [18,19,43].

Також нами встановлено чітку кореляцію між кількісним рівнем специфічних IgE до молекулярних компонентів та тяжкістю клінічних проявів. Діти з анафілаксією в анамнезі мали достовірно найвищі рівні антитіл до мажорних алергенів (медіана для Sal s 1 склала 40,1 kU/l, для Thu a 1 - 46,1 kU/l), тоді як у дітей з легкими проявами (оральний алергічний синдром, локальна кропив'янка) рівні коливалися в межах 3,9–14,8 kU/l, а в групі безсимптомної сенсibilізації були мінімальними (до 3 kU/l). Ці дані корелюють з міжнародними пороговими значеннями (cut-off) для прогнозування клінічної реактивності, запропонованими дослідницькими групами [86-89]. Проте наявність у нашому дослідженні широкої «сірої зони», де рівні IgE перекриваються між групами, та значної частки пацієнтів із сенсibilізацією без клініки (майже 40%) підкреслює неможливість встановлення діагнозу та прогнозу лише за одним лабораторним показником, вказуючи на необхідність застосування більш складних, багатофакторних діагностичних алгоритмів [18,19,43].

Враховуючи вищезазначені діагностичні виклики, пов'язані з високою поширеністю латентної (безсимптомної) сенсibilізації та значними ризиками проведення провокаційних проб, нами було розроблено та валідовано комплексну прогностичну модель ризику клінічної алергії на лосось. Вибір лосося як

ключового алергену був обґрунтованим не лише його зростаючою популярністю (дані імпорту та споживання в порівнянні з коропом та тріскою) [143], але й важливістю для пацієнтів згідно з даних опитувань. Також, хоч β -парвальбуміни, і є термостабільними білками, їх споживання у сирій рибі має вищу імунологічну активність, а споживання лосося у сирому вигляді є найбільш поширеним у порівнянні з іншими видами риб. Розроблена нами багатофакторна логістична регресійна модель, що інтегрує 10 достовірних клініко-анамнестичних та лабораторних показників, продемонструвала високу прогностичну точність із площею під ROC-кривою (AUC) на рівні 0,83. Цей показник перевищує ефективність багатьох існуючих багатофакторних моделей для інших харчових алергенів «великої вісімки», описаних у світовій літературі (відомі моделі для горіхів та яєць мають AUC в межах 0,62–0,73, а модель для волоського горіха - 0,81). Висока ефективність нашої моделі обумовлена включенням фактору полісенсibilізації до парвальбумінів як ключового незалежного предиктора. Це підтверджує імунологічну теорію епітопного впливу (epitope spreading), згідно з якою залучення до імунної відповіді ширшого спектра гомологічних молекул (розпізнавання більшої кількості епітопів) є важливішим маркером тяжкості захворювання та клінічної реактивності, ніж лише абсолютний рівень антитіл.

Отримані нами результати щодо ефективності прогнозування клінічної реактивності на лосось (AUC 0,83), що базується на інтеграції молекулярних та клінічних даних, демонструє високу узгодженість із результатами, щодо моделей, які були націлені на RPPM. Зокрема, наша модель має подібні компоненти з роботою Pascal et al. [74], присвяченою діагностиці алергії на креветки. Дослідники підтвердили, що включення клінічних даних в модель підвищує точність із 0,81 до 0,88, наша модель також підтвердила обмеженість ізольованого підходу. Включення нами до рівняння регресії таких клінічних ко-факторів, як atopічний дерматит, респіраторна алергія та вік, дозволило досягти високої дискримінаційної здатності, співставної з даними Pascal et al., та підтвердити тезу авторів про те, що комбінація клініко-анамнестичних даних із імунологічними показниками є стандартом сучасної діагностики.

У контексті прогнозування алергії саме на рибу, наші результати корелюють з даними датських дослідників [90], які порівнювали прогностичну цінність екстрактів та рекомбінантних молекул тріски. Їхня модель на основі Gad m 1 продемонструвала AUC 0,94, що дещо перевищує показник нашої моделі для лосося (AUC 0,83). Така різниця може бути пояснена як вищою гомогенністю популяції та моносенсибілізацією до тріски, так і включенням у їхню модель результатів прик-тестів (SPT), які у нашому дослідженні не використовувалися як змінна регресії, через відсутність зареєстрованих реагентів до PPM в Україні.

Також наш підхід узгоджується з концепцією мультиплексного аналізу, запропонованою Kuehn et al. [8,43,56], чия модель з доопрацюваннями базувалася на одночасному визначенні декількох білків (парвальбуміну, енолази, альдолази) і забезпечувала 85% точності. У нашій моделі цей принцип реалізовано через оцінку профілю сенсибілізації до панелі β -парвальбумінів (ALEX2), що підтверджує: чим повніший молекулярний профіль враховано, тим точнішим є прогноз. Водночас, на відміну від моделі із Тайланду [77] для кальмарів, яка базувалася виключно на пороговому значенні sIgE (cut-off 3,65 kU/L) із чутливістю 80%, наша багатofакторна модель забезпечує більш гнучку оцінку ризику, враховуючи, що у пацієнтів з високим рівнем загального IgE або тяжкою екземою порогові значення можуть варіювати. Таким чином, розроблений нами алгоритм не лише відповідає сучасним світовим стандартам прогностичної алергології, але й адаптує їх до особливостей української популяції.

Практичне впровадження розробленого алгоритму у клінічну практику спеціалізованого алергоцентру дозволило досягти результатів в оптимізації діагностичного процесу. Використання моделі у вигляді автоматизованого інструменту дало змогу скоротити потребу в проведенні оральних провокаційних проб у 1,7 раза за рахунок відсіювання пацієнтів з розрахованим ризиком понад 95%, для яких проведення проби було б невиправданим ризиком для здоров'я. При цьому алгоритм забезпечив високу безпеку діагностики, коректно ідентифікувавши 95,7% пацієнтів з реальною, клінічно значущою алергією без необхідності проведення небезпечної експозиції до алергену.

Важливо зауважити, суттєві регіональні особливості навіть у рівнях атитіл при сенсibilізації до алергенів та відмінність їх кореляції з тяжкістю проявів, обумовлює необхідність регіонально пристосованих математичних прогностичних моделей.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження та їх всебічний аналіз, можна вказати, що діагностика алергії на РРМ в Україні має свою виражену регіональну специфіку, відмінну від азіатських чи західноєвропейських патернів. Домінування сенсibilізації до β -парвальбумінів прісноводної риби (короп) поєднується із зростаючою роллю лосося як основного тригера тяжких системних реакцій. Виявлені вікові особливості, зокрема зростання сенсibilізації до ракоподібних у підлітків, вказують на тісний патогенетичний зв'язок з респіраторною алергією до кліщів домашнього пилу, що вимагає розгляду цих станів у єдиному комплексі. Запропонований нами комплексний діагностичний алгоритм, який поєднує можливості точної молекулярної діагностики з математичним моделюванням індивідуального ризику, дозволяє перейти від емпіричних призначень до науково обгрунтованої стратегії персоніфікованої медицини. Такий підхід не лише мінімізує ризики розвитку анафілактичних реакцій під час діагностики, але й суттєво підвищує точність верифікації діагнозу, дозволяючи персоналізувати лікувально-профілактичні заходи, оптимізувати дієтичні рекомендації та покращити якість життя дітей з ХА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові дані щодо вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме оптимізації діагностики харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків у дітей шляхом визначення особливостей анамнезу, клінічного перебігу та імунологічних показників, дослідження молекулярного профілю сенсibilізації, визначення ризику розвитку тяжких системних реакцій, удосконалення діагностичних заходів при алергії на лосося за допомогою прогностичної моделі логістичної регресії.

1. Поширеність сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків серед дітей України становить 15,1%, з переважанням чутливості до риби (55,4%) над ракоподібними та молюсками (36,1%) і низькою частотою поєднаної сенсibilізації до зазначених алергенів (8,5%). Встановлено, що найвища частота сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків спостерігаються у хлопчиків (62,2%) та дітей віком 7–12 років (16,2%), з достовірно вищою частотою у Південному (21,2%) та Центральному (19,8%) регіонах порівняно із Західним (8,8%) регіоном України. У структурі сенсibilізації домінують мажорні β -парвальбуміни коропа (55,0%), тріски (52,2%) і лосося (45,2%), а серед безхребетних — екстракти лобстера (14,9%), краба (14,4%) та тропоміозин креветок (12,3%). Пацієнти мають виражений атопічний фенотип із високою частотою реєстрації бронхіальної астми (41-51%), алергічного риніту (42-70%) та атопічного дерматиту (35-59%).

2. Клінічні прояви харчової алергії були виявлені у 60,1% сенсibilізованих до риби, ракоподібних та молюсків дітей. Сенсibilізовані пацієнти з клінічними проявами достовірно переважають при алергії до риби (62,1%) та у поєднанні з ракоподібними та молюсками (73,3%), з піком захворюваності у ранньому шкільному віці. У дітей 7–12 років із сенсibilізацією до ракоподібних та молюсків переважає безсимптомна сенсibilізація. Серед клінічних проявів харчової алергії домінують гастроінтестинальні (до 96,7%) та шкірні (до 79,6%) симптоми, а при поєднаній сенсibilізації - респіраторні симптоми, а саме утруднене дихання у 97,0% випадків. Встановлено генетичну схильність у пацієнтів із клінічними проявами харчової алергії: переважає обтяжений анамнез по материнській лінії

(45,2–52,0%), проте у пацієнтів з полісенсibiliзацією зростає вплив спадковості від обох батьків.

3. Найвищі рівні загального IgE притаманні дітям із поєднаною сенсibiliзацією до риби, ракоподібних та молюсків ($383,1 \pm 89,9$ kU/L, з максимумом $580,2 \pm 154,7$ kU/L у 13–18 років), що значно перевищує ізольовану сенсibiliзацію до риби ($186,1 \pm 42,4$ kU/L) чи ракоподібних та молюсків ($100,8 \pm 39,3$ kU/L). Виявлено вікову динаміку рівня загального імуноглобуліна E: при сенсibiliзації до риби з віком відмічається зниження його вмісту (з 221,5 до 126,9 kU/L), проте при сенсibiliзації до ракоподібних і молюсків - зростання (з 14,1 до 158,6 kU/L). Домінуючими молекулами в профілі сенсibiliзації обстежених дітей з найвищим середнім рівнем специфічних імуноглобулінів E є β -парвальбуміни коропа Cyp s 1 ($17,1 \pm 2,5$ kU/L), тріски Gad m 1 ($16,3 \pm 6,5$ kU/L) та лосося Sal s 1 ($14,8 \pm 2,9$ kU/L). Концентрація специфічних IgE прямо корелює з тяжкістю харчової алергії: при тяжких реакціях рівні sIgE до Cyp s 1, Sal s 1 та тропоміозину Pen m 1 сягають 31,3–40,1 kU/L проти 5,1–9,7 kU/L у дітей без клінічних проявів. Отже, рівень sIgE понад 30 kU/L до мажорних молекул риби, ракоподібних та молюсків є прогностичним маркером тяжких алергічних реакцій, тоді як рівні <7 kU/L частіше свідчать про клінічно легші прояви харчової алергії.

4. На основі багатофакторного аналізу встановлено, що клінічно значуща алергія на β -парвальбумін лосося Sal s 1 асоціюється з наявністю в пацієнта комплексом статистично значущих клініко-імунологічних факторів: кількість молекул бета-парвальбумінів до яких чутливий пацієнт, вік, клас сенсibiliзації, респіраторна алергія, сенсibiliзація до інших харчових алергенів, атопічний дерматит, обтяжливий сімейний алергологічний анамнез та вигодовування. Розроблена модель логістичної регресії інтегрує 10 статистично значущих факторів і продемонструвала високу дискримінаційну здатність із площею під ROC-кривою $AUC=0,83$, де найбільш вагомими предикторами стали кількість розпізнаних молекул парвальбумінів (ВШ 1,99), 4-й клас специфічних IgE (ВШ 1,85) та наявність респіраторної алергії (ВШ 1,84). Встановлено, що при пороговому значенні (cut-off) 50 балів, що відповідає ймовірності реакції $>95\%$, модель

забезпечує специфічність 95% та чутливість 40%, що скорочує потребу в інвазивній діагностиці (оральні провокаційні проби) у 1,7 раза.

5. Застосування прогностичної моделі логістичної регресії показала високу ефективність, забезпечивши коректну ідентифікацію 95,7% пацієнтів із тяжким перебігом алергії та 94,4% осіб із безсимптомною сенсibilізацією. Використання нормалізованої 100-бальної шкали ризику дозволяє об'єктивно стратифікувати пацієнтів, виокремлюючи групу високого ризику (50–100 балів), де оральні провокаційні проби є небезпечними, та «сіру зону» (0–49 балів), що потребує подальшої верифікації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Клінічні спостереження довели, що для персоніфікованого ведення пацієнтів із підозрою на харчову алергію при сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків показана необхідність проведення комплексних клініко-анамнестичних та імунологічних досліджень. Рекомендовано використовувати у практиці точну молекулярну алергодіагностику для виявлення сенсibilізації до окремих алергенних молекул з метою розмежування істинної та перехресної сенсibilізації.

Для стратифікації дітей за ризиком розвитку алергічних реакцій при сенсibilізації до алергенів β -парвальбумінів лосося показане комплексне обстеження з визначенням основних клініко-анемнестичних даних та імунологічних показників із використанням розробленої прогностичної моделі логістичної регресії.

В практику охорони здоров'я впроваджено застосування алгоритму прогнозування клінічних проявів на базі моделі логістичної регресії, що включає дослідження клініко-анамнестичних та імунологічних даних та визначення молекулярного профілю сенсibilізації у пацієнтів дитячого віку з алергією на β -парвальбумін лосося, що дозволяє обґрунтовано призначати елімінаційні заходи, знизити частоту проведення ризикованих діагностичних процедур у групах високого ризику, а також запобігає розвитку загрозливих для життя станів

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Giannetti A, Pession A, Bettini I, Ricci G, Gianni G, Caffarelli C. IgE Mediated Shellfish Allergy in Children-A Review. *Nutrients*. 2023;15(14):3112. doi: 10.3390/nu15143112.
2. Arens A, Lange L, Stamos K. Epidemiology of food allergy. *Allergo J Int*. 2025;1-?. doi: 10.1007/s40629-025-00336-w.
3. Tang MLK, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*. 2017;47(3):256-261. doi: 10.1111/imj.13362.
4. FAO/WHO Joint Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens. FAO/WHO summary report [Internet]. Rome; 2021 [cited 2026 Jan]. Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/1st-allergen-summary-report-10may2021.pdf>
5. Matsyura O, Besh L, Borysiuk O, et al. Food Hypersensitivity in Children Aged 0–3 Years of the Lviv Region in Ukraine: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr*. 2021;9:800331. doi: 10.3389/fped.2021.800331.
6. Volosovets OP, Kryvopustov SP, Mozyrskaya OV, Slusar NA. Significance of food allergy in atopic dermatitis in children. *Child's Health*. 2021;16(7). doi: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244573.
7. Mukherjee S, Horka P, Zdenkova K, Cermakova E. Parvalbumin: A Major Fish Allergen and a Forensically Relevant Marker. *Genes (Basel)*. 2023;14(1):223. doi: 10.3390/genes14010223.
8. Kuehn A, Swoboda I, Gundacker C, Hilger C, Hentges F. Check-up for the major fish allergen parvalbumin. *Allergy*. 2010;65:16-17. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02450.x.

9. Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):258-271. doi: 10.1007/s12016-013-8363-1.
10. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423.
11. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(suppl 23):1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
12. Schocker C, Meyer L, Schramm G, et al. A comprehensive molecular approach in fish allergy: usefulness in daily clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8). doi: 10.1016/j.jaip.2022.12.026.
13. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2736-2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020.
14. Calamelli E, Liotti L, Beghetti I, et al. Component-Resolved Diagnosis in Food Allergies. *Front Pediatr*. 2019;7:314266. doi: 10.3389/fped.2019.00314.
15. Martelli A, Calvani M, Foiadelli T, et al. Component resolved diagnosis and risk assessment in food allergy. *Acta Biomed*. 2021;92(Suppl 7):e2021528. doi: 10.23750/abm.v92iS7.12421.
16. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):633-639.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.056.
17. Zhang J, Lee D, Jungles K, Shaltis D, Najarian K, Sanders G, Gryak J. Prediction of oral food challenge outcomes via ensemble learning. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2023;36:101142. doi: 10.1016/j.imu.2022.101142.

18. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076. doi: 10.1111/all.15902.
19. Santos A, Riggioni C, du Toit G, Skypala I, et al. EAACI Guidelines on the Management of IgE-Mediated Food Allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36. doi: 10.1111/all.16345.
20. Lupinek C, Forstenlechner P, Ringauf A, Campana R, Salihu A, Aumayr M, Mittermann I. Big Data-Driven Evolution of a Diagnostic Multiplex IgE-Test: Enhancing Accuracy and Efficacy in Allergy Diagnostics. *Int J Mol Sci*. 2025;26(9):4249. doi: 10.3390/ijms2609429.
21. Sonneveld LJH, Emons JAM, Arends NJT, et al. ALEX versus ISAC multiplex array in analyzing food allergy in atopic children. *Clin Mol Allergy*. 2022;20:10. doi: 10.1186/s12948-022-00177-w.
22. Forero Molina MA, Kram YE, Lanser BJ. The Global Burden of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2025;45(3):325-337. doi: 10.1016/j.iac.2025.04.002.
23. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
24. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Food-induced anaphylaxis hospital admissions in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ*. 2021;372:n251. doi: 10.1136/bmj.n251.
25. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013;6:18. doi: 10.1186/1939-4551-6-21.

26. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Beyer K, Nadeau KC, Renz H. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(6):1347-1364. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.018.
27. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.
28. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(2):351-368. doi: 10.1111/all.15560.
29. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children-the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr*. 2022;11(3):253-269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253.
30. Zeiger RS, Schatz M, Zhou B, et al. Impact of food allergy on the atopic march: progression from atopic dermatitis in early childhood to other atopic disorders at school age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025. doi: 10.1016/j.jaip.2025.05.001.
31. Wang LJ, Mu SC, Lin MI, Sung TC, Chiang BL, Lin CH. Clinical manifestations of pediatric food allergy: a contemporary review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):180-199. doi: 10.7007/s12016-021-08895-w.
32. Chernysh YR, Okhotnikova OM. Clinical manifestations of gastrointestinal form of food allergy in children and approaches to its diagnosis. *Child's Health*. 2017;12(5):611-622. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109280.
33. Al-Madinah Al-Munawara Child Allergy Study. Prevalence and associated factors of food allergies among Saudi children in Al-Madinah Al-Munawara. *Biomed Pharmacol J*. 2025;18(4).
34. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1584-1593. doi: 10.1111/cea.13287.

35. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(9):2634-2652. doi: 10.1111/all.15318.
36. Pouessel G, Egea C, Divaret-Chauveau A, et al. Risk Factors for Fatal and Near-Fatal Food Anaphylaxis: Analysis of the Allergy-Vigilance Network Database. *Clin Exp Allergy*. 2025;55(7):532-540. doi: 10.1111/cea.70089.
37. Chan A, Yu JE. Food allergy and asthma. *J Food Allergy*. 2020;2(1):44-47. doi: 10.2500/jfa.2020.2.200003.
38. Srisuwatchari W, Kanchanaphoomi K, Nawiboonwong J, Thongngarm T, Sompornrattanaphan M. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: A Distinct Form of Food Allergy-An Updated Review of Diagnostic Approaches and Treatments. *Foods*. 2023;12(20):3768. doi: 10.3390/foods12203768.
39. Jeong K. Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis: The Need for Better Understanding and Management of the Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(4):345-347. doi: 10.4168/aair.2022.14.4.345.
40. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:28-57. doi: 10.1016/j.molimm.2018.04.008.
41. Faber MA, Pascal M, El Kharbouchi O, et al. Shellfish allergens: tropomyosin and beyond. *Allergy*. 2017;72(6):842-848. doi: 10.1111/all.13115.
42. Koidl L, Gentile SA, Untersmayr E. Allergen Stability in Food Allergy: A Clinician's Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(10):601-612. doi: 10.1007/s11882-023-01107-9.
43. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34 Suppl 28:e13854. doi: 10.1111/pai.13854.

44. Lee ECK, Trogen B, Brady K, Ford LS, Wang J. The Natural History and Risk Factors for the Development of Food Allergies in Children and Adults. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(3):121-131. doi: 10.1007/s11882-024-01131-3.
45. Leung ASY, Wai CY, Leung NYH, et al. Real-world sensitization and tolerance pattern to seafood in fish-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):633-642.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.038.
46. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372(9):803-813. doi: 10.1056/NEJMoa1414850.
47. Krejner-Bienias A, Jones SM, Sicherer SH, et al. Peanut Allergy in Children—Is Prevention Better Than Cure? *Nutrients.* 2024;16(19):3237. doi: 10.3390/nu16193237.
48. Birdi G, Cooke R, Knibb R. Quality of Life, Stress, and Mental Health in Parents of Children with Parentally Diagnosed Food Allergy Compared to Medically Diagnosed and Healthy Controls. *J Allergy (Cairo).* 2016;2016:1497375. doi: 10.1155/2016/1497375.
49. Guillen J, Natale F, Carvalho N, et al. Global seafood consumption footprint. *Ambio.* 2019;48(2):111-122. doi: 10.1007/s13280-018-1060-9.
50. Buyuk Yaytokgil S, Kulhas Celik I, Karaatmaca B, et al. Prognosis of food-induced anaphylaxis in children: A single-center real-life study. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(1):57-63. doi: 10.2500/aap.2022.43.210106.
51. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):264-272.e4. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.015.
52. Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G, et al. Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):3147-3156.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.007.

53. Lisik D, Ioannidou A, Spolidoro G, et al. Prevalence of sensitization to molecular food allergens in Europe: A systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(7):e12175. doi: 10.1002/clt2.12175.
54. Sato S, Ebisawa M. Precision allergy molecular diagnosis applications in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024;24(3):129-137. doi: 10.1097/ACI.0000000000000977.
55. Vera-Berrios RN, Vázquez-Cortés S, Gonzalo-Fernández A, et al. Persistence, severity, and reactivity thresholds in fish-allergic patients sensitized to parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(4):793-802.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2024.12.026.
56. Kuehn A, Hilger C, Lehnert-Weber C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):811-22. doi: 10.1111/cea.12117.
57. Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, et al. Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):500-508.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.011.
58. Miraglia Del Giudice M, Dinardo G, Klain A, et al. Anaphylaxis after Shrimp Intake in a European Pediatric Population: Role of Molecular Diagnostics and Implications for Novel Foods. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1583. doi: 10.3390/children10101583.
59. Riggioni C, Leung AS, Wai CY, et al. Exploring geographical variances in component-resolved diagnosis within the Asia-Pacific region. *Pediatr Allergy Immunol*. 2025;36(3):e70054. doi: 10.1111/pai.70054.
60. Ye YM, Choi BY, Ulambayar B, Cao TBT. Clinical Relevance of Immunologic Diagnosis of Shrimp Allergy in Adults. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2025;17(3):359-370. doi: 10.4168/aaair.2025.17.3.359.

61. Giovannini M, Beken B, Buyuktiryaki B, et al. IgE-Mediated Shellfish Allergy in Children. *Nutrients*. 2023;15(12):2714. doi: 10.3390/nu15122714.
62. Wai CYY, Leung NYH, Leung ASY, et al. Comprehending the allergen repertoire of shrimp for precision molecular diagnosis of shrimp allergy. *Allergy*. 2022;77(10):3041-3051. doi: 10.1111/all.15370.
63. Renand A, Newbrough S, Wambre E, et al. Arginine kinase Pen m 2 as an important shrimp allergen recognized by TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1456-1459.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.048.
64. Azofra J, Echechipía S, Irazábal B, et al. Heterogeneity in Allergy to Mollusks: A Clinical-Immunological Study in a Population From the North of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):252-260. doi: 10.18176/jiaci.0137.
65. Faust L, Dölle-Bierke S, Sabouraud-Leclerc D, et al. Trends in Seafood-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(12):3254-3263.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2025.07.050.
66. Khan F, Orson F, Ogawa Y, Parker C, Davis CM. Adult seafood allergy in the Texas Medical Center: A 13-year experience. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2011;2(2):e71-e77. doi: 10.2500/ar.2011.2.0019.
67. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1898-1906.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.026.
68. Rangkakulnuwat P, Lao-Araya M. The prevalence and temporal trends of food allergy among preschool children in Northern Thailand between 2010 and 2019. *World Allergy Organ J*. 2021;14(10):100593. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100593.
69. Karnaneedi S, Anvari S, Brunner S, et al. Shrimp Allergy-Distinct Allergen Sensitization Profiles Between Intercontinental Cohorts. *Allergy*. 2025;80(10):2909-2913. doi: 10.1111/all.16662.

70. Akimoto S, Yokooji T, Ogino R, et al. Identification of allergens for food-dependent exercise-induced anaphylaxis to shrimp. *Sci Rep*. 2021;11(1):5400. doi: 10.1038/s41598-021-84752-2.
71. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891-6. doi: 10.1067/mai.2001.114708.
72. Santos AF, Brough HA. Making the Most of In Vitro Tests to Diagnose Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):237-248. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.003.
73. Kim M, Lee JY, Lee S, et al. Diagnostic Decision Points of Specific Immunoglobulin E Concentrations for Seafood Allergies in Korean Children: A Nationwide Multicenter Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2025;17(1):127-134. doi: 10.4168/aair.2025.17.1.127.
74. Pascal M, Grishina G, Yang AC, et al. Molecular Diagnosis of Shrimp Allergy: Efficiency of Several Allergens to Predict Clinical Reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):521-9.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2015.02.001.
75. Yanagida N, Sato S, Nagakura KI, et al. Relationship between serum allergen-specific immunoglobulin E and threshold dose in an oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(3):e13926. doi: 10.1111/pai.13926.
76. Krir D, Zamali I, Galai Y, et al. A deep dive into shrimp allergy: clinical spectrum of shrimp allergy in a Tunisian pilot study. *Front Allergy*. 2025;6:1568475. doi: 10.3389/falgy.2025.1568475.
77. Tangvalelerd S, Piboonpocanun S, Raungsirarak U, et al. Sensitization profile of Thai children with fish allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2025;53(2):108-112. doi: 10.15586/aei.v53i2.1209.

78. Frischmeyer-Guerrero PA, Rasooly M, Gu W, et al. IgE testing can predict food allergy status in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(4):393-400.e2. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.001.
79. Chen J, Zhang Q, Ying Y, Zhang X, Qu C. Prevalence of shrimp allergy: a meta-analysis based on different diagnostic methods. *Front Allergy.* 2025;6:1635274. doi: 10.3389/falgy.2025.1635274.
80. Woo CK, Bahna SL. Not all shellfish "allergy" is allergy!. *Clin Transl Allergy.* 2011;1(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-1-3.
81. Traylor J, Mathew D. Scombroid and Histamine Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499871/>
82. Fruscione S, Barrale M, Zarcone M, et al. Screening of Anisakis-Related Allergies and Associated Factors in a Mediterranean Community Characterized by High Seafood Consumption. *Foods.* 2024;13(17):2821. doi: 10.3390/foods13172821.
83. Barrale M, Mazzucco W, Fruscione S, et al. An Assessment of the Currently Available Molecular Assay for the Diagnosis of Anisakis Sensitization. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3033. doi: 10.3390/ijms26073033.
84. Oole-Groen CJ, Brand PL. Double-blind food challenges in children in general paediatric practice: useful and safe, but not without pitfalls. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(4):269-74. doi: 10.1016/j.aller.2013.06.005.
85. Chen J, Zhang Q, Ying Y, Zhang X, Qu C. Prevalence of shrimp allergy: a meta-analysis based on different diagnostic methods. *Front Allergy.* 2025;6:1635274. doi: 10.3389/falgy.2025.1635274.
86. McGowan EC, Peng RD, Salo PM, Zeldin DC, Keet CA. Changes in Food-Specific IgE Over Time in the National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):713-20. doi: 10.1016/j.jaip.2016.01.017.

87. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):350-359. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071.

88. Celi G, Brusca I, Scala E, et al. House dust mite allergy and shrimp allergy: a complex interaction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(5):205-209. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.108.

89. Diez S, Puerta L, Martínez D, Muñoz M, Hernández K, Sánchez J. Clinical Relevance of Shrimp Sensitization in Patients with Allergic Rhinitis: Anti-Der p 10 IgE as Predictor. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(10):971-979. doi: 10.1159/000516005.

90. Carvalho S, Marcelino J, Cabral Duarte MF, Costa C, Barbosa MA, Pereira Dos Santos MC. Role of Recombinant Parvalbumin Gad c 1 in the Diagnosis and Prognosis of Fish Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5):340-345. doi: 10.18176/jiaci.0437.

91. Scala E, Abeni D, Aruanno A, et al. Mollusk allergy in shrimp-allergic patients: Still a complex diagnosis. An Italian real-life cross-sectional multicenter study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100685. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100685.

92. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):17-35. doi: 10.1164/rccm.202109-2205PP.

93. Sousa-Pinto B, Bousquet J, Vieira RJ, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI Guidelines-2024-2025 Revision: Part I-Guidelines on Intranasal Treatments. *Allergy.* 2025. doi: 10.1111/all.70131.

94. Arasi S, Nurmatov U, Dunn-Galvin A, et al. WAO consensus on DEfinition of Food Allergy SEverity (DEFASE). *World Allergy Organ J.* 2023;16(3):100753. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100753.
95. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. Updated WAO grading system for systemic allergic reactions. *World Allergy Organ J.* 2024;17:100876. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100876.
96. Vamvakaris K, Koumpoura A, Farmaki M, et al. Diagnosis, Management and Prescription Practices of Adrenaline in Children with Food-Induced Anaphylaxis: Audit in a Specialized Pediatric Allergy Department. *J Pers Med.* 2022;12(9):1477. doi: 10.3390/jpm12091477.
97. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
98. Державна служба статистики України. Класифікації та кодифікатори територіальних одиниць України (КАТОТТГ) [Internet]. Доступно за: <https://stat.gov.ua/index.php/uk/pages/klasifikatsiyi>
99. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6 Suppl):S1-58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
100. Çelik V, Tanrıverdi H, Kılıç FE, Tural T. Prevalence of Asthma and Allergic Diseases Among Children in Adıyaman, Türkiye: a Cross-sectional Study. *Çocuk Dergisi.* 2023;23(3):279-284. doi: 10.26650/jchild.2023.1353232.
101. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.

102. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907.
103. Mrkić Kobal I, Plavec D, Vlašić Lončarić Ž, Jerković I, Turkalj M. Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research. *Medicina (Kaunas).* 2023;60(1):21. doi: 10.3390/medicina60010021.
104. Hollstein MM, Schuppe MC, Hahn KK, et al. Tropomyosin-based cross-reactivity and asymptomatic shellfish sensitization in patients with perennial allergy. *Front Allergy.* 2025;6:1598583. doi: 10.3389/falgy.2025.1598583.
105. Wang HT, Warren CM, Gupta RS, Davis CM. Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1359-1370.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.027.
106. Association «Ukrainian Importers of Fish and Seafood». About the Association, fish and seafood import structure in Ukraine [Internet]. Available from: <https://uifsa.ua/en/about-the-association/teammate>
107. Overview of the fish market in Ukraine for 2022 and 2023. UIFSA website [Internet]. [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://uifsa.ua/news/news-of-ukraine/overview-of-the-fish-market-of-ukraine-for-2022-and-2023>
108. FAO. Fishery Country Profile – Ukraine [Internet]. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available from: https://www.fao.org/fishery/docs/DOCUMENT/fcp/en/FI_CP_UA.pdf
109. State Agency of Fisheries of Ukraine. Official website and institutional description [Internet]. Wikipedia. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/State_Agency_of_Fisheries_of_Ukraine
110. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2013. doi: 10.1002/9781118548387.

111. Statnikov A, Aliferis CF, Tsamardinos I, Hardin D, Levy S. A comprehensive comparison of random forests and support vector machines for microarray-based cancer classification. *Stat Anal Data Min.* 2008;1(3):90-96.
112. Arifin WN. A review of logistic regression models and their applications to binary outcomes in biomedical research. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-10.
113. Pattarakiatjaroen M, Kiewngam P, Manuyakorn W, et al. Sensitization profile and component-resolved diagnostics in Thai children with fish allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(3):415-427. doi: 10.4168/aaair.2019.11.3.415.
114. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594-601. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
115. Zhang J, Liu X, Ji X, et al. Tropomyosin sensitization and its clinical relevance in children with house dust mite allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):726-733. doi: 10.1111/pai.12405.
116. Datema MR, van Ree R, Asero R, et al. Component-resolved diagnosis of hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(6):981-992. doi: 10.1111/cea.12501.
117. Lyons SA, Clausel-Bourg N, Lange NE, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:23. doi: 10.1186/s13601-019-0266-5.
118. Kamath SD, Lopata AL, O'Hehir RE. Cross-reactivity and sensitization patterns to fish and shellfish allergens in children with food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(9):47. doi: 10.1007/s11882-020-00944-5.
119. Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in Asia: how does it compare? *Asia Pac Allergy.* 2013;3(1):3-14.

120. Lee AJ, Gerez I, Shek LP, Lee BW. Shellfish allergy--an Asia-Pacific perspective. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(1):3-10.
121. Iwakiri M, Inoue R, Uchida K. Allergic reactions to propofol in adult patients with egg or soybean allergy: a retrospective cohort study from a large database of a single institute. *JA Clin Rep.* 2023;9(1):1. doi: 10.1186/s40981-022-00591-8.
122. Li PH, Thomas I, Wong JC, Rutkowski K, Lau CS. Differences in omega-5-gliadin allergy: East versus West. *Asia Pac Allergy.* 2020;10(1):e5. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e5.
123. Trinh THK, Duong CN, Pham THT, et al. Risk Factors for Severe Seafood Allergy Among Adults in an Urban City in Vietnam. *J Asthma Allergy.* 2024;17:167-179. doi: 10.2147/JAA.S448565.
124. Azzolino D, Verdi L, Perna S, Baldassari I, Cesari M, Lucchi T. Food allergies in older people: An emerging health problem. *World Allergy Organ J.* 2024;17(9):100967. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100967.
125. Kulis MD, Smeekens JM, Immormino RM, Moran TP. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):689-693. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.035.
126. Ezhuthachan ID, Beaudoin M, Nowak-Wegrzyn A, Vickery BP. The Future of Food Allergy Management: Advancements in Therapies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(4):161-171. doi: 10.1007/s11882-024-01133-1.
127. Mahesh PA, Wong GW, Ogorodova L, et al. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study. *Allergy.* 2016;71(7):1010-9. doi: 10.1111/all.12868.
128. Shu SA, Chang C, Leung PS. Common methodologies in the evaluation of food allergy: pitfalls and prospects of food allergy prevalence studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):198-210. doi: 10.1007/s12016-012-8337-8.

129. Mahesh PA, Kaleem Ullah M, Parthasarathi A. Allergic sensitization to foods in India and other Low-Middle-income countries. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(7):739-750. doi: 10.1111/cea.14300.
130. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331-6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032.
131. Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaaratchy RJ, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):876-882.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.033.
132. Knaysi G, Smith AR, Wilson JM, Wisniewski JA. The Skin as a Route of Allergen Exposure: Part II. Allergens and Role of the Microbiome and Environmental Exposures. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):7. doi: 10.1007/s11882-017-0675-4.
133. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1314-20. doi: 10.1016/j.jaci.2005.07.033.
134. Andrup L, Hadrup N, Mette Madsen A. Occupational Health Issues in the Seafood Industry Due to Biological Exposures: A Narrative Review. *Saf Health Work*. 2025;16(4):387-397. doi: 10.1016/j.shaw.2025.08.001.
135. Kobayashi Y, Akiyama H, Hige J, et al. Fish collagen is an important panallergen in the Japanese population. *Allergy*. 2016;71(5):720-3. doi: 10.1111/all.12836.
136. Martins TF, Mendonça TN, Melo JM, et al. Reactions to Shrimp Including Severe Anaphylaxis in Mite- and Cockroach-Allergic Patients Who Have Never Eaten Shrimp: Clinical Significance of IgE Cross-Reactivity to Tropomyosins From Different Sources. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):302-305. doi: 10.18176/jiaci.0378.
137. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust

mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(1):38-48. doi: 10.1159/000065172.

138. Melaram R. Early life exposures of childhood asthma and allergies-an epidemiologic perspective. *Front Allergy*. 2024;5:1445207. doi: 10.3389/falgy.2024.1445207.

139. Arnau-Soler A, Tremblay BL, Sun Y, et al. Food Allergy Genetics and Epigenetics: A Review of Genome-Wide Association Studies. *Allergy*. 2025;80(1):106-131. doi: 10.1111/all.16429.

140. Johansson E, Mersha TB. Genetics of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(2):301-319. doi: 10.1016/j.iac.2021.01.010.

141. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics*. 2017;9(4):539-571. doi: 10.2217/epi-2016-0162.

142. Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):2004. doi: 10.3390/genes12122004.

143. Sørensen M, Kuehn A, Mills ENC, et al. Cross-reactivity in fish allergy: A double-blind, placebo-controlled food-challenge trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1170-1172. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.043.

ДОДАТКИ

ДОДАДОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Марушко ЮВ, Московенко ОД, Чміль АІ. (2024). Структура сенсibilізації до риби та морепродуктів у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.
2. Marushko, Y.V. & Halushko, B.L. & Moskovento, Olena & Chmil, A.I.. (2025). Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features. *CHILD`S HEALTH*. 20. 189-196. 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1828.
3. Marushko YuV, Moskovento OD, Chmil AI, Halushko BL. (2024). Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(142): 50-59. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059
4. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Frequency of sensitisation and assessment of specific immunoglobulin E to fish, shellfish and crustacean allergens in children depending on age and clinical manifestations. *CHILD`S HEALTH*, 20(6), 441–448. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1903>
5. Марушко , Ю. В., & Чміль А. І. (2025). ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 21(1), 77-84. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.10>
6. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovento, O., & Chmil, A. (2025). Prediction of clinical manifestations of food allergy in sensitization to the β -parvalbumin allergen of salmon (Sal s 1). *CHILD`S HEALTH*, 20(8), 575–581. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.8.2025.1928>

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

Тези по матеріалам дисертаційної роботи:

1. Марушко Ю.В., Чміль А.І. Особливості профілю сенсibilізації до алергенів риби, молюсків та ракоподібних у дітей з різних регіонів України. Науково-практична конференція «Інновації в медицині та фармації: внесок молодих вчених» 28.02.2025 р.

ДОДАТОК 2.

Відомості про впровадження результатів дисертації в практику



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження: Персоналізована стратегія оцінки ризиків розвитку клінічних проявів ХА до алергену лосося sal s 1 у сенситізованих дітей.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Кафедра педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.

Винахідники: професор Марушко Ю.В., аспірант Чміль А.І., асистент Галушко Б.Л.

3. Джерела інформації: матеріали дисертаційної роботи Чміль А.І. «ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ТА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО РИБИ, РАКОПОДІБНИХ ТА МОЛЮСКІВ У ДІТЕЙ», які висвітлюються в наступних роботах:

1. Marushko, Y.V. & Halushko, B.L. & Moskovenko, Olena & Chmil, A.I. (2025). Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features. *CHILD'S HEALTH*. 20. 189-196. 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1828.
2. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovenko, O., & Chmil, A. (2025). Frequency of sensitisation and assessment of specific immunoglobulin E to fish, shellfish and crustacean allergens in children depending on age and clinical manifestations. *CHILD'S HEALTH*, 20(6), 441–448. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1903>
3. Marushko, Y., Halushko, B., Moskovenko, O., & Chmil, A. (2025). Prediction of clinical manifestations of food allergy in sensitization to the β -parvalbumin allergen of salmon (Sal s 1). *CHILD'S HEALTH*, 20(8), 575–581. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.8.2025.1928>

4. Де і коли було впроваджено: в ТОВ «Діверо-Нивки» з 01.11.2024 по 30.11.2025 року

5. Строки впровадження: з 01.11.2024 по 30.11.2025 року

6. Загальна кількість спостережень: 65

7. Результати використання впровадження: з 01.11.2024 по 30.11.2025 позитивні (кількість спостережень)-62; негативні (кількість спостережень)-3; невизначені (кількість спостережень)-0.

8. Ефективність впровадження: У 62 пацієнтів, які були відібрані для прогнозування клінічного ризику розвитку проявів ХА до лосося (sal s 1) прогностична модель логістичної регресії, коректно розмежувала пацієнтів із високим та низьким ризиком клінічних проявів ХА. Лише у 3 випадках пацієнти були визначені в «сіру зону» з необхідністю проведення провокаційної проби.

Параметри моделі на етапі впровадження:

Чутливість 95,7% (95%ДІ: 85,5% - 99,5%), специфічність 94,4% (95%ДІ: 70,71% - 99,86%))

9. Відмітки і пропозиції: Завдяки впровадженню моделі, кількість пацієнтів, яким був встановлений підтверджувальний діагноз без проведення ризикованих оральних провокаційних проб суттєво зменшився, що мінімізувало ризики для здоров'я та фінансові витрати. Рекомендоване подальше впровадження моделі та її валідація на ширшій вибірці.

Директор
ТОВ «Діверо-Нивки»

Гавриленко О.М.