

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Галушко Богдан Леонідович

УДК: 616.24-036.22-002.11:616.98-036.1-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**«КЛІЩОВА СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ПРИ ПЕРСИСТУЮЧОМУ
АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ У ДІТЕЙ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ПРОТИКЛІЩОВОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ»**

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.

Підписувач: ГАЛУШКО БОГДАН ЛЕОНІДОВИЧ
П.І.Б.: ГАЛУШКО БОГДАН ЛЕОНІДОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 3486501851
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:30:49
24.04.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000F7A447018C050C05
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Галушко Б.Л.

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

Київ-2024

АНОТАЦІЯ

Галушко Б.Л. Кліщова сенсibilізація при персистуючому алергічному риніті у дітей та ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії – 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, 2024.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена алергічному риніту у дітей, сенсibilізованих до алергенів кліщів домашнього пилу. Алергічний риніт (АР) є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки має значну поширеність та негативний вплив на якість життя дітей, а також вагоме економічне навантаження на систему охорони здоров'я. Кліщі домашнього пилу (КДП) займають перше місце, випереджаючи алергени плісняви та домашніх тварин, за причетністю до виникнення респіраторних проявів алергії. З урахуванням неможливості повної ерадикації кліщів домашнього пилу із навколишнього середовища досягнення тривалої ремісії захворювання у таких пацієнтів вимагає комплексного обґрунтованого підходу із застосуванням базисної симптоматичної фармакотерапії, а також алерген-специфічної імунотерапії, що буде базуватись на сучасних можливостях точної молекулярної алергодіагностики.

Мета дослідження – оптимізація лікування персистуючого алергічного риніту у дітей шляхом дослідження сенсibilізації до молекул кліщових алергенів за допомогою точної молекулярної алергодіагностики, визначення особливостей клінічного перебігу, оцінки імунологічних показників та застосування препаратів базисної терапії і протикліщової алерген-специфічної імунотерапії алергоїдами.

Завдання дослідження:

1. Дослідити спектр кліщової сенсibilізації у дітей різного віку з алергопатологією та з персистуючим алергічним ринітом за результатами точної молекулярної алергодіагностики

2. Визначити особливості клінічного перебігу та спектр сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу за допомогою точної молекулярної алергодіагностики з урахуванням тяжкості перебігу персистуючого АР у дітей.
3. Провести оцінку сироваткового загального та специфічного імуноглобуліна Е до алергенів КДП у дітей з персистуючим АР та його поєднанням з бронхіальною астмою з урахуванням віку та тяжкості перебігу АР.
4. Провести моніторинг рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається, в дітей з персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до окремих молекул алергенів кліщів домашнього пилу з урахуванням тяжкості перебігу АР.
5. Оцінити ефективність лікування та катамнестичні дані протягом трьох років у дітей з персистуючим алергічним ринітом, викликаним сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу, з використанням базисної та алерген-специфічної імунотерапії алергоїдами.

Для виконання завдань дослідження на першому етапі з метою вивчення спектру кліщової сенсibilізації у дітей різного віку ретроспективно оцінені результати точної молекулярної алергодіагностики у 5430 пацієнтів, які мали алергічні захворювання (алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит окремо або в комбінації), віком від 1 року до 18 років із різних регіонів України. Діагноз алергічних захворювань було встановлено відповідно до критеріїв GINA 2019a, ARIA 2019, EAACI Atopic dermatitis guidelines. Пацієнтів було обстежено за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 («Macro ARay Diagnostics GmbH», Австрія). Визначено рівні специфічних IgE понад 0,3 kUA/L до алергенних молекул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 та Der p 21. Серед 5430 обстежених сенсibilізація до алергенів КДП була виявлена у 1705 (31,4%) пацієнтів. Найчастіше сенсibilізація до алергенів КДП спостерігалася в дітей шкільного віку (у 34,3–40,0% випадків; $p < 0,001$). У обстежених пацієнтів західного регіону достовірно частіше відмічалася

сенсифілізація до алергенів КДП порівняно з північним ($\chi^2=171,2$; $p=0,001$), південним ($\chi^2=32,4$; $p=0,001$), східним ($\chi^2=65,9$; $p=0,001$) та центральним ($\chi^2=16,62$; $p<0,002$) регіонами проживання. Найчастіше зустрічалася сенсифілізація до Der f 1 (58,4%), Der f 2 (73,7%), Der p 1 (58,4%), Der p 2 (75,2%), Der p 23 (56,2%), а також спостерігався високий рівень сенсифілізації до молекул Der p 5 (32,4%) та Der p 7 (22,3%). Виявлено, що рівень сенсифілізації до алергенів КДП серед дітей з алергопатологією в Україні становить у середньому 31,4%. У дітей шкільного віку частіше ($p<0,001$) спостерігається сенсифілізація до алергенів КДП порівняно з дітьми дошкільного віку — у 37,0% і 24,2% відповідно. Сенсифілізація до алергенів КДП переважає серед дітей з алергопатологією, які проживають у західних регіонах України (у 42,5% пацієнтів), порівняно зі східним, південним, центральним і північним регіонами (у 26,8–35,4% дітей). Частота сенсифілізації до мажорних молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 — 58,4%, до Der f 2 — 73,7%, до Der p 1 — 58,4%, до Der p 2 — 75,2%, до Der p 23 — 56,2%. Уперше встановлено рівень сенсифілізації до нових молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні — до Der p 20 — 8,2%, до Der p 21 — 27,2%. Отримані результати підкреслюють важливість визначення профілю сенсифілізації за допомогою багатоконпонентного методу молекулярної алергодіагностики і підтверджують, що модель сенсифілізації до алергенів кліщів домашнього пилу починає формуватися протягом першого року життя.

На другому та третій етапах дослідження, що мав на меті визначити особливості клінічного перебігу та взаємозв'язок між сенсифілізацією до окремих молекул алергенів кліщів домашнього пилу у дітей із алергічним ринітом та сенсифілізацією до алергенів КДП, було відібрано 259 дітей із обстежених попередньо 1705 пацієнтів. Відібрані діти були віком від 3 до 17 років та мали встановлений діагноз цілорічного алергічного риніту з персистуючим перебігом та сенсифілізацією до алергенів КДП. Серед обстежених дітей - 161 (62,2%) хлопчик і 98 (37,8%) дівчат. Усіх дітей було поділено на чотири групи за ступенем тяжкості АР: легкий (перша група), середній (друга група), тяжкий (третья група) і група дітей з поєднанням АР і БА (четверта група, мали АР

середнього і тяжкого ступеня). За віком поділено дітей на три групи: 3-7 років - 88 (34%) дітей, 8-12 років - 109 (40,9%) дітей, 13-17 років - 62 (23,9%) дитини. Усі обстежені пацієнти проживали в м. Києві. Серед 259 обстежених пацієнтів з АР, сенсibilізованих до алергенів КДП, інтенсивність виявлених клінічних симптомів частіше відповідала середньому або легкому ступеню тяжкості цього захворювання - у 86 (34,4%) і 89 (33,2%) дітей, відповідно. У дітей з легкою формою АР чхання було найбільш поширеним симптомом (67%), тоді як з посиленням тяжкості хвороби на перший план виходили закладеність носа (77,5% і 95,2% за середнього і тяжкого перебігу відповідно) і постназальне затікання (36% і 88,1% за середнього і тяжкого перебігу відповідно). Пацієнти з тяжким перебігом АР і сенсibilізацією до алергенів КДП частіше скаржилися на кашель (83,3%) і візінг (35,7%) порівняно з пацієнтами з легким і середнім перебігом АР ($p < 0,05$). Еозинофілія крові частіше відмічалася в пацієнтів із тяжким перебігом АР та з поєднанням АР і БА - у 9 (21,4%) і 12 (28,6%) дітей відповідно, ніж в інших групах обстежених. У дітей з тяжким перебігом АР порівняно з іншими групами частіше визначалась еозинофілія назального секрету - в 11 (26,2%) пацієнтів ($p < 0,05$). Показник середнього рівня сенсibilізації до алергенів КДП у пацієнтів із легким перебігом АР був достовірно нижчим порівняно з тяжким ($\chi^2 = 17,9$, $p < 0,05$) і поєднаним перебігом АР з БА ($\chi^2 = 9,38$, $p < 0,05$). Нова алергічна молекула Der p 21 КДП, визначена завдяки методиці ALEX2, частіше реєструвалася в пацієнтів із тяжким перебігом АР (у 35,7% пацієнтів), тоді як в інших групах частота її виявлення мала тенденцію до менших значень в групах з легким, середнім ступенем перебігу АР і з поєднанням АР і БА (у 21,3-26,2% пацієнтів). Сенсibilізація до нової молекули Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялася у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості АР ($\chi^2 = 13,11$, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які мали легкий ступінь (2,3%).

У обстежених дітей, на четвертому етапі, проводився моніторинг рівню FeNO з метою визначення ступеня еозинофільного запалення та його динаміки залежно від тривалості та тяжкості перебігу АР. У пацієнтів із тяжким АР, що мали прояви даного захворювання до одного року, статистично достовірно

($p < 0,05$) вже у 33,4% випадків відмічались підвищені рівні FeNO; при тривалості перебігу більше одного року – у 50% пацієнтів. При поєднанні АР із БА підвищення рівня FeNO реєструвалось у 74-90% пацієнтів. При легкій та середній тяжкості АР підвищення FeNO спостерігалось тільки в поодиноких випадках.

Для глибшого розуміння імунологічних особливостей сенсibilізації до алергенів КДП у дітей із персистуючим алергічним ринітом у обстежених попередньо 259 дітей, на п'ятому етапі дослідження, були визначені рівні загального імуноглобуліну Е та специфічних імуноглобулінів Е до окремих молекул КДП в сироватці крові. При АР у дітей з сенсibilізацією до КДП спостерігалася залежність рівню сироваткового загального IgE від тяжкості перебігу АР та віку дітей. Із зростанням тяжкості проявів АР відмічалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівнів загального IgE. Найбільший вміст ($p < 0,05$) загального IgE визначався у пацієнтів у віковій групі 8-12 років. Встановлено, що і вміст специфічних IgE (sIgE) збільшувався із зростанням тяжкості перебігу АР. Так, статистично достовірно ($p < 0,05$) більші рівні sIgE визначались при сенсibilізації до мажорних молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 у дітей з тяжким АР. Також визначалась тенденція до збільшення рівнів sIgE до мінорних алергенів КДП, а саме: Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, однак дані не достовірні. Рівень sIgE до молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7 при розподілі за віком мав тенденцію до зростання від молодших до старших за віком пацієнтів, однак статистично значущі відмінності були встановлені лише для нової молекули Der p 21 ($\chi^2=6,63$, $p < 0,05$). Сенсibilізація до молекули тропоміозину Der p 10 достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалась у дітей 3-7 років у порівнянні з дітьми 13-17 років.

Таким чином за результатами проведеного дослідження було встановлено, що з посиленням тяжкості проявів АР підвищується показник рівню загального та специфічного IgE. При урахуванні віку пацієнтів, більші рівні загального імуноглобуліну Е були характерні для дітей 8-12 років у порівнянні з групою 3-7 років. Вперше у дітей з АР було досліджено вміст sIgE до нових молекул КДП: Der p 20 та Der p 21. Також визначена частота виявлення сенсibilізації до них з

урахуванням віку у пацієнтів із АР. Показники sIgE до Der p 20 коливались від 0,1 до 3,6 kU/L, до Der p 21 – від 2,2 до 5,9 kU/L із тенденцією до збільшення в міру збільшення тяжкості перебігу АР. Причому частота виявлення sIgE до Der p 21 достовірно ($p < 0,05$) збільшувалась з віком пацієнтів від 17,0% до 37,1%. Отримані дані визначають певні патогенетичні особливості формування сенсibilізації до КДП та до їх окремих молекул, що може вказувати на необхідність початку АСІТ у дітей вже в ранньому віці.

На шостому етапі дослідження серед 259 дітей із персистуючим АР і сенсibilізацією до алергенів КДП були відібрані пацієнти з середнім і тяжким перебігом АР для проведення АСІТ сучасними високополімеризованими екстрактами алергенів, модифікованими глютаральдегідом, що адсорбовані на гелі з гідроксидом алюмінію. Загалом було відібрано 149 дітей. Серед обстежених пацієнтів було 89 (59,7%) хлопчиків і 60 (40,3%) дівчат. Всі обстежені пацієнти були поділені на дві групи. В першу групу були включена 71 дитина, які отримувала базисну терапію АР (згідно рекомендацій АРІА) в поєднанні з АСІТ. В другу групу було включено 78 пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію АР. В обох групах проводилось навчання дітей та батьків з приводу необхідних заходів, направлених на уникнення контактів з алергенами, та надавались рекомендації щодо ерадикації алергенів із навколишнього середовища, в якому проживали пацієнти. Базисна терапія АР включала 3 кроки лікування. Перший крок – неседативні антигістамінні (анти-Н1) препарати (перорально або інтраназально), другий крок – інтраназальні кортикостероїди (іГКС), третій крок – іГКС в комбінації з неседативними антигістамінними (анти-Н1) препаратами (перорально або інтраназально). Пацієнти починали лікування в залежності від початкової вираженості симптомів, оцінених при проведенні опитувань за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Крок вниз або вгору по схемі лікування відбувався залежно від рівня контролю АР, який визначався по оцінці вираженості симптомів за ВАШ раз на 10 днів. Базисну терапію припиняли при збереженні оцінки нижче 20 мм за ВАШ більше, ніж протягом 10 днів. За результатами проведеного нами дослідження була виявлена висока ефективність

застосування високополімеризованих екстрактів алергенів адсорбованих на гелі з гідроксиду алюмінію для АСИТ в поєднанні з базисною терапією та заходами по ерадикації алергенів КДП. При проведенні АСИТ та базисної терапії відмічалась позитивна динаміка вираженості основних скарг починаючи з 6 місяця лікування. Після 24 місяців лікування зареєстроване статистично достовірне зменшення вираженості основних скарг та покращення якості життя у пацієнтів із застосуванням АСИТ у порівнянні з групою, що отримувала лише базисну терапію. У дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП при проведенні АСИТ та базисної терапії відмічалась позитивна динаміка вираженості основних скарг за шкалою ВАШ починаючи з 6 місяця лікування. Після 24 місяців лікування зареєстроване статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення вираженості основних скарг у пацієнтів, що отримували АСИТ, у порівнянні з групою, якій призначали тільки базисну терапію. У пацієнтів із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП на фоні базисної терапії із застосування АСИТ відмічалась статистично достовірна ($p < 0,05$) позитивна динаміка показників якості життя протягом усього періоду лікування. При застосуванні АСИТ та базисної терапії у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП на третьому році лікування спостерігалось статистично достовірне зменшення частоти загострень АР у порівнянні з групою, що отримувала тільки базисну терапію.

Отже, за результатами дослідження були виявленні відмінності в профілях сенсibilізації пацієнтів у різних регіонах України. Визначена певна залежність від сенсibilізації до окремих молекул КДП, рівнів загального та специфічних IgE, рівня FeNO та тяжкості перебігу АР. Була підтверджена висока ефективність АСИТ із застосуванням сучасних високополімеризованих екстрактів алергенів, модифікованих глютаральдегідом, що адсорбовані на гелі з гідроксидом алюмінію як модифікуючого методу для досягнення толерантності до алергену КДП у дітей із персистуючим АР, що дозволило знизити частоту загострень у 3,5 рази в основній групі проти 1,75 раз в групі порівняння, та досягти контрольованого перебігу АР.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Наукова новизна отриманих результатів

Дістала подальшого вивчення структура сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей із алергопатологією в Україні. Вперше вивчений профіль сенсibilізації до окремих молекул кліщів домашнього пилу у дітей із різним ступенем тяжкості алергічного риніту та при його поєднаному перебігу з бронхіальною астмою за допомогою точної молекулярної алергодіагностики (РАМД).

Вперше за допомогою РАМД визначені частота сенсibilізації та рівні специфічних імуноглобулінів Е до нових в клінічній практиці алергенів кліщів домашнього пилу Der р 20 та Der р 21 з урахуванням тяжкості перебігу та віку пацієнтів з АР.

Дістало подальшого вивчення рівні FeNO у дітей із персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до КДП з урахуванням тяжкості та тривалості перебігу АР, у тому числі з БА.

Вперше на основні трьохрічних катamnестичних досліджень встановлена висока ефективність АСИТ алергоїдами у дітей з АР, сенсibilізованих до алергенів кліщів домашнього пилу, що сприяла зменшенню частоти загострень АР в 3,5 рази, зменшенню вираженості основних скарг у пацієнтів і покращенню якості життя, досягненню контрольованих показників за шкалою ВАШ.

Практичне значення отриманих результатів

Клінічні спостереження довели, що для діагностики та лікування пацієнтів із персистуючим АР при сенсibilізації до алергенів КДП показана необхідність проведення комплексних клініко-анamnестичних, лабораторно-біохімічних та імунологічних досліджень. Рекомендовано використовувати у практиці точну молекулярну алергодіагностику для виявлення сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу.

Для визначення ризику розвитку БА у дітей та першочергового відбору для проведення АСІТ дітям з АР та сенсibilізацією до КДП показане комплексне обстеження з визначенням рівня оксиду азоту, що видихається (FeNO).

В практику охорони здоров'я впроваджено застосування препаратів алергоїдів для проведення АСІТ на тлі застосування базисної терапії у пацієнтів шкільного віку із персистуючим АР та сенсibilізацією до КДП, що дозволяє знизити кількість загострень та ступінь вираженості проявів АР, сприяє досягненню контрольованих показників за шкалою ВАШ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові дані щодо вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме оптимізації лікування персистуючого алергічного риніту у дітей шляхом визначення сенсibilізації до окремих молекул кліщових алергенів за допомогою точної молекулярної алергодіагностики, встановлення особливостей клінічного перебігу та імунологічних показників, ризику розвитку бронхіальної астми, а також удосконалення лікувальних заходів при персистуючому алергічному риніті у дітей із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу за допомогою використання сучасних препаратів алергоїдів та базисної терапії.

1. Встановлено спектр кліщової сенсibilізації у дітей різного віку з алергічними захворюваннями в Україні. Визначено, що у дітей шкільного віку частіше ($p < 0,001$) спостерігається сенсibilізація до алергенів КДП в порівнянні з дітьми дошкільного віку – у 37,0% та 24,2% відповідно. Сенсibilізація до алергенів КДП переважає серед дітей з алергопатологією, що проживають у західних регіонах України (у 42,5% пацієнтів) у порівнянні зі східним, південним, центральним та північним регіонами. Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 - 58,4%, до Der f 2 - 73,7%, до Der p 1 - 58,4%, до Der p 2 - 75,2%, до Der p 23 - 56,2%. Вперше встановлено рівень сенсibilізації до нових молекул КДП у

дітей з алергопатологією в Україні - до Der p 20 – у 8,2% та до Der p 21 – у 27,2% пацієнтів.

2. Визначено, що АР у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, частіше ($\chi^2 = 13,48$; $p < 0,05$) зустрічається у хлопців - у 161 (62,2%) ніж у дівчат - у 98 (37,8%). При персистуючому АР частіше зустрічається легка і середня форма АР - у 86 (34,4%) та 89 (33,2%) дітей відповідно. Еозинофілія периферійної крові частіше ($p < 0,05$) визначалась у пацієнтів з тяжким перебігом АР та при поєднанні АР з БА у 9 (21,4%, $\chi^2=7,84$, $p < 0,05$) та 12 (28,6%, $\chi^2=13,63$) дітей відповідно, ніж у пацієнтів з легкою формою АР. При тяжкому АР (у порівнянні з легким АР) більш характерною була еозинофілія назального секрету ($\chi^2=8,1$, $p < 0,05$). У пацієнтів з АР у віці 3-8 років частота виявлення АР достовірно ($p < 0,05$) менша ніж в інших вікових групах.
3. У дітей із тяжким перебігом АР переважало поєднання сенсibilізації до Der f 1 та Der p 1 над Der f 2 та Der p 2, що було статистично достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з легкою формою АР. Діти з тяжким перебігом АР мали високий рівень сенсibilізації до Der p 23 - у 27 (64,3%) та до нової молекули Der p 21 - у 15 (35,7%) дітей. Встановлено, що із зростанням тяжкості перебігу АР збільшувалась кількість одночасної сенсibilізації до ряду молекул КДП, а саме Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 20, Der p 21. Показник середньої частоти сенсibilізації до алергенів КДП у пацієнтів з легким перебігом АР був достовірно нижчим у порівнянні з тяжким АР ($\chi^2=22,76$, $p < 0,05$) та АР поєднаним з БА ($\chi^2=9,38$, $p < 0,05$); у пацієнтів середнього ступеня важкості був достовірно нижче у порівнянні з тяжким АР ($\chi^2=11,82$, $p < 0,05$). Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП становила від 3,3 молекул у дітей з легкою формою АР до 4,8 молекул на одного пацієнта з тяжкою формою АР ($Q=3,40$, $p < 0,05$). Нова молекула Der p 21 КДП мала тенденцію до частішого виявлення у пацієнтів з тяжкою формою АР (у 35,7% пацієнтів). Сенсibilізація до Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялась у пацієнтів із середнім ступенем перебігу АР ($\chi^2 = 13,11$, $p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами, що мали легкий ступень перебігу.

4. При проведенні FeNO дослідження у дітей із АР та сенсibiliзацією до КДП встановлено, що у пацієнтів із тяжким АР, що мали прояви даного захворювання до одного року, статистично достовірно ($p < 0,05$) вже у 33,4% випадків відмічались підвищені рівні FeNO; при тривалості перебігу більше одного року – у 50% пацієнтів. При поєднанні АР із БА підвищення рівня FeNO реєструвалось у 74-90% пацієнтів. При легкій та середній тяжкості АР підвищення FeNO спостерігалось тільки в поодиноких випадках.
5. Встановлено, що вміст загального та специфічного IgE збільшувався із зростанням тяжкості перебігу АР. Так, статистично достовірно ($p < 0,05$) більші рівні sIgE визначались при сенсibiliзації до молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 у дітей з тяжким АР. Визначалась тенденція до збільшення рівнів sIgE до мінорних алергенів КДП - Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, однак дані не достовірні. Встановлено, що рівень sIgE до Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7 мав тенденцію до зростання від молодших до старших за віком пацієнтів, однак достовірні відмінності були встановлені лише для нової молекули - Der p 21 ($\chi^2 = 6,63$, $p < 0,05$). Сенсibiliзація до молекули тропоміозину Der p 10 достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалась у дітей 3-7 років у порівнянні з дітьми 13-17 років. Встановлені медіани рівнів sIgE до нових молекул Der p 20 - 0,1-3,6 kU/L, Der p 21 – від 2,2 до 5,9 kU/L із тенденцією до збільшення в залежності від тяжкості перебігу АР.
6. При проведенні лікувальних заходів відмічалась позитивна динаміка зменшення вираженості основних скарг АР за шкалою ВАШ починаючи вже з 6 місяця лікування в обох групах. Після 24 місяців лікування зареєстроване статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення вираженості основних скарг та покращення якості життя у пацієнтів із застосуванням базисної терапії та АСІТ у порівнянні з групою, що отримувала лише базисну терапію. В групі із застосуванням АСІТ у дітей із персистуючим АР та сенсibiliзацією до алергенів КДП на 36 місяці терапії, у порівнянні із даними до лікування, спостерігалось статистичне достовірне ($p < 0,05$) зменшення частоти загострень АР в 3,5 рази проти зменшення частоти загострень в 1,75 рази у групі

порівняння. У дітей з АР, що отримували АСИТ, через 36 місяців відмічалось достовірне ($p < 0,05$) зменшення кількості пацієнтів з підвищеним рівнем FeNO та досягався контроль АР за шкалою ВАШ.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхіальна астма, алергічні захворювання, поширеність, діти, алергени, кліщі домашнього пилу, молекулярна алергологічна діагностика, вікові особливості сенсibiliзації, імунітет, імуноглобулін Е, клініка, якість життя, алергенспецифічна імунотерапія, оксид азоту, що видихається.

ABSTRACT

Halushko B.L. House dust mite sensitisation in children with persistent allergic rhinitis and the effectiveness of anti-mite allergen-specific immunotherapy - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in knowledge area 22 "Health Care", speciality 228 - Paediatrics - Bogomolets National Medical University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2024.

Lay Summary of Thesis

This thesis is devoted to allergic rhinitis in children sensitised to house dust mite allergens. Allergic rhinitis (AR) is an important medical and social problem because of its high prevalence and negative impact on the quality of life of children, as well as a significant economic burden on the health care system. House dust mites (HDM) are the most important allergens, ahead of mould and pet allergens, in terms of their involvement in respiratory allergy. Given the impossibility of complete eradication of house dust mites from the environment, achieving long-term remission of the disease in such patients requires a comprehensive evidence-based approach using basic symptomatic pharmacotherapy and allergen-specific immunotherapy based on modern capabilities of accurate molecular allergy diagnostics.

The aim of the study is to optimise the treatment of persistent allergic rhinitis in children by determining the exact sensitisation to individual molecules of HDM allergens, establishing the features of the clinical course and differentiated use of basic therapy and anti-HDM allergen-specific immunotherapy.

Objectives of the study:

1. To investigate the spectrum of HDM sensitisation in children of different ages with allergic pathology and persistent allergic rhinitis based on the results of accurate molecular allergy diagnostics.
2. To determine the features of the clinical course and the spectrum of sensitisation to house dust mite allergens by means of accurate molecular allergy diagnostics, taking into account the severity of persistent AR in children.

3. To evaluate serum total and specific immunoglobulin E to HDM allergens in children with persistent AR and its combination with bronchial asthma, taking into account the age and severity of AR.

4. To monitor the level of nitric oxide in exhaled air in children with persistent allergic rhinitis and sensitisation to certain molecules of house dust mite allergens, taking into account the severity of AR.

5. To evaluate the effectiveness of treatment and three-year history in children with persistent allergic rhinitis caused by sensitisation to house dust mite allergens using basic and allergen-specific immunotherapy with allergoids

To fulfil the objectives of the study, at the first stage, in order to study the spectrum of HDM sensitisation in children of different ages, the results of accurate molecular allergy diagnostics were retrospectively evaluated in 5430 patients with allergic diseases (allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis alone or in combination) aged 1 to 18 years from different regions of Ukraine. The diagnosis of allergic diseases was made in accordance with the criteria of GINA 2019a, ARIA 2019, EAACI Atopic dermatitis guidelines. Patients were examined by molecular component enzyme-linked immunosorbent assay of venous blood using the ALEX2 test system (Macro ARay Diagnostics GmbH, Austria). The levels of specific IgE over 0.3 kUA/L to allergenic molecules of CAP were determined: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 and Der p 21. Among 5430 patients examined, sensitisation to HDM allergens was detected in 1705 (31.4%) patients.

Sensitisation to HDM allergens was most often observed in school-age children (34.3-40.0% of cases; $p < 0.001$). Sensitisation to HDM allergens was significantly more frequent in patients from the western region compared to the northern ($\chi^2 = 171.2$; $p = 0.001$), southern ($\chi^2 = 32.4$; $p = 0.001$), eastern ($\chi^2 = 65.9$; $p = 0.001$) and central ($\chi^2 = 16.62$; $p < 0.002$) regions of residence. Sensitisation to Der f 1 (58.4%), Der f 2 (73.7%), Der p 1 (58.4%), Der p 2 (75.2%), Der p 23 (56.2%) was most common, and a high level of sensitisation to Der p 5 (32.4%) and Der p 7 (22.3%) was observed. It was found that the level of sensitisation to HDM allergens among children with allergopathology in Ukraine is on average 31.4%. Sensitisation to HDM allergens is

more frequent ($p < 0.001$) in school-age children compared to preschool children - 37.0% and 24.2%, respectively. Sensitisation to HDM allergens prevails among children with allergic pathology living in the western regions of Ukraine (42.5% of patients) compared to the eastern, southern, central and northern regions (26.8-35.4% of children). The frequency of sensitisation to major HDM molecules in children with allergic pathology in Ukraine is as follows: to Der f 1 - 58.4%, to Der f 2 - 73.7%, to Der p 1 - 58.4%, to Der p 2 - 75.2%, to Der p 23 - 56.2%. For the first time, the level of sensitisation to new HDM molecules in children with allergic pathology in Ukraine was established - to Der p 20 - 8.2%, to Der p 21 - 27.2%.

The obtained results emphasise the importance of determining the sensitisation profile using a multicomponent method of molecular allergy diagnostics and confirm that the pattern of sensitisation to house dust mite allergens begins to form during the first year of life.

At the second stage of the study, which aimed to determine the features of the clinical course and the relationship between sensitisation to certain molecules of house dust mite allergens in children with allergic rhinitis and sensitisation to HDM allergens, 259 children were selected from the previously examined 1705 patients. The selected children were aged 3 to 17 years and had a diagnosis of year-round allergic rhinitis with persistent course and sensitisation to HDM allergens. Among the examined children, there were 161 (62.2%) boys and 98 (37.8%) girls. All children were divided into four groups according to the severity of AR: mild (group one), moderate (group two), severe (group three) and a group of children with a combination of AR and asthma (group four, moderate and severe AR). Children were divided into three groups by age: 3-7 years old - 88 (34%) children, 8-12 years old - 109 (40.9%) children, 13-17 years old - 62 (23.9%) children. All examined patients lived in Kyiv. Among 259 examined patients with AR sensitised to HDM allergens, the intensity of the clinical symptoms detected more often corresponded to moderate or mild severity of the disease - in 86 (34.4%) and 89 (33.2%) children, respectively. In children with mild AR, sneezing was the most common symptom (67%), while nasal congestion (77.5% and 95.2% in moderate and severe AR, respectively) and postnasal drip (36% and 88.1% in moderate and severe

AR, respectively) came to the fore with increasing severity of the disease. Patients with severe AR and sensitisation to HDM allergens complained of cough (83.3%) and wheezing (35.7%) more often compared with patients with mild and moderate AR ($p<0.05$). Blood eosinophilia was more frequently observed in patients with severe AR and with a combination of AR and asthma - in 9 (21.4%) and 12 (28.6%) children, respectively, than in other groups of subjects. Eosinophilia of nasal secretions was more frequently detected in children with severe AR compared to other groups - in 11 (26.2%) patients ($p<0.05$). The mean level of sensitisation to HDM allergens in patients with mild AR was significantly lower compared with severe AR ($\chi^2=17.9$, $p<0.05$) and combined AR and asthma ($\chi^2=9.38$, $p<0.05$). The new allergic molecule Der p 21 HDM, identified by the ALEX2 method, was more frequently detected in patients with severe AR (35.7% of patients), whereas in other groups the frequency of its detection tended to be lower in groups with mild, moderate AR and with a combination of AR and BA (21.3-26.2% of patients). Sensitisation to the new Der p 20 HDM molecule was significantly more frequent in patients with moderate AR ($\chi^2=13.11$, $p<0.05$) compared with patients with mild AR (2.3%).

In the examined children, at the fourth stage, the level of FeNO was monitored to determine the degree of eosinophilic inflammation and its dynamics depending on the duration and severity of the course of AR. In patients with severe AR, who had manifestations of this disease for up to one year, statistically significant ($p<0.05$) elevated FeNO levels were noted in 33.4% of cases; with a duration of more than one year - in 50% of patients. When AR and asthma were combined, an increase in FeNO levels was recorded in 74-90% of patients. In mild and moderate AR, an increase in FeNO was observed only in isolated cases.

For a deeper understanding of the immunological features of sensitisation to HDM allergens in children with persistent allergic rhinitis, the levels of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E to individual HDM molecules in the blood serum of 259 children examined previously were determined at the fifth stage of the study. In AR in children with HDM sensitisation, the level of serum total IgE depended on the severity of AR and the age of the children. With increasing severity of AR

manifestations, a significant ($p < 0.05$) increase in total IgE levels was noted. The highest content ($p < 0.05$) of total IgE was determined in patients in the age group of 8-12 years. It was found that the content of specific IgE (sIgE) increased with increasing severity of AR. Thus, statistically significantly ($p < 0.05$) higher levels of sIgE were determined in sensitisation to the major molecules of HDM Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 in children with severe AR. There was also a tendency to increase the levels of sIgE to minor HDM allergens, namely: Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, but the data are not reliable. The level of sIgE to the HDM molecules Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7, when distributed by age, tended to increase from younger to older patients, but statistically significant differences were found only for the new molecule Der p 21 ($\chi^2 = 6.63$, $p < 0.05$). Sensitisation to the tropomyosin molecule Der p 10 was significantly more common ($p < 0.05$) in children aged 3-7 years compared to children aged 13-17 years.

Thus, the results of the study showed that with increasing severity of AR manifestations, the level of total and specific IgE increases. Taking into account the age of the patients, higher levels of total immunoglobulin E were characteristic of children aged 8-12 years compared to the group of 3-7 years. For the first time, the content of sIgE to new HDM molecules was investigated in children with AR: Der p 20 and Der p 21. The frequency of detection of sensitisation to them was also determined, taking into account age in patients with AR. The values of sIgE to Der p 20 ranged from 0.1 to 3.6 kU/L, to Der p 21 - from 2.2 to 5.9 kU/L with a tendency to increase with increasing severity of AR. Moreover, the frequency of detection of sIgE to Der p 21 significantly ($p < 0.05$) increased with the age of patients from 17.0% to 37.1%. The obtained data define certain pathogenetic features of sensitisation to HDMs and their individual molecules, which may indicate the need to start AIT in children at an early age.

At the sixth stage of the study, among 259 children with persistent AR and sensitisation to HDM allergens, patients with moderate and severe AR were selected for AIT with modern highly polymerised allergen extracts modified with glutaraldehyde and adsorbed on aluminium hydroxide gel. A total of 149 children were selected. Among the examined patients, there were 89 (59.7%) boys and 60 (40.3%) girls. All

examined patients were divided into two groups. The first group included 71 children who received basic AR therapy (according to ARIA recommendations) in combination with AIT. The second group included 78 patients who received only basic AR therapy. In both groups, children and parents were educated on the necessary measures to avoid contact with allergens and recommendations were given on the eradication of allergens from the environment in which patients lived. Basic therapy for AR included 3 treatment steps. The first step was non-sedating antihistamines (anti-H1) (oral or intranasal), the second step was intranasal corticosteroids (ICS), and the third step was ICS in combination with non-sedating antihistamines (anti-H1) (oral or intranasal). Patients started treatment depending on the initial severity of their symptoms, assessed by a visual analogue scale (VAS) questionnaire. A step down or up in the treatment regimen occurred depending on the level of AR control, which was determined by assessing the severity of symptoms on the VAS every 10 days. Baseline therapy was discontinued if the VAS score remained below 20 mm for more than 10 days. According to the results of our study, we found a high efficiency of the use of highly polymerised allergen extracts adsorbed on aluminium hydroxide gel for AIT in combination with basic therapy and measures to eradicate CAP allergens. During AIT and baseline therapy, a positive dynamics of the severity of the main complaints was noted starting from the 6th month of treatment. After 24 months of treatment, a statistically significant decrease in the severity of the main complaints and improvement in the quality of life in patients treated with AIT compared to the group receiving only basic therapy was recorded. In children with persistent AR and sensitisation to HDM allergens, AIT and basic therapy showed a positive dynamics of the severity of the main complaints according to the VAS scale starting from the 6th month of treatment. After 24 months of treatment, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the severity of the main complaints was recorded in patients treated with AIT compared with the group receiving only basic therapy. In patients with persistent AR and sensitisation to HDM allergens on the background of basic therapy with AIT, a statistically significant ($p < 0.05$) positive dynamics of quality of life indicators was noted throughout the treatment period. When using AIT and basic therapy in children with persistent AR and

sensitisation to HDM allergens in the third year of treatment, a statistically significant decrease in the frequency of AR exacerbations was observed compared with the group receiving basic therapy alone.

Thus, the study revealed differences in the sensitisation profiles of patients in different regions of Ukraine. A certain dependence on sensitisation to individual HDM molecules, levels of total and specific IgE, FeNO levels and severity of AR was determined. The high efficiency of AIT with the use of modern highly polymerised allergen extracts modified with glutaraldehyde adsorbed on aluminium hydroxide gel as a modifying method to achieve tolerance to the HDM allergen in children with persistent AR was confirmed.

The study was conducted 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 or guardians).

Scientific novelty of the results

The structure of sensitisation to house dust mite allergens in children with allergic pathology in Ukraine was further studied. For the first time, the profile of sensitisation to individual molecules of house dust mites in children with different severity of allergic rhinitis and its combined course with bronchial asthma was studied.

The frequency of sensitisation to house dust mite allergens Der p 20 and Der p 21, which are new in clinical practice, as well as the levels of specific immunoglobulins E to these molecules, were determined for the first time, taking into account the severity of AR and the age of patients.

Further study of FeNO levels in children with persistent allergic rhinitis and sensitisation to HDM was carried out, taking into account the severity and duration of AR, including bronchial asthma.

For the first time in the main three-year catamnestic studies, high efficacy of AIT with allergoids in children with AR, sensitised to house dust mite allergens, was established, which contributed to a 3.5-fold reduction in the frequency of AR exacerbations, a decrease in the severity of the main complaints in patients and an improvement in the quality of life to controlled values on the VAS scale (up to 20 mm).

Practical significance of the results

Clinical observations have shown that for the diagnosis and treatment of patients with persistent AR with sensitisation to house dust mite allergens, it is necessary to conduct comprehensive clinical, anamnestic, laboratory, biochemical and immunological studies. It is recommended to use accurate molecular allergy diagnostics in practice to detect sensitisation to house dust mite allergens.

To determine the risk of developing asthma in children and to prioritise children with asthma and sensitisation to dust mites, a comprehensive examination with determination of exhaled nitric oxide (FeNO) is recommended.

The use of allergoid preparations for AIT against the background of basic therapy in school-age patients with persistent AR and sensitisation to HDM has been introduced into health care practice, which reduces the number of exacerbations and the severity of allergy manifestations, and prevents further progression of allergy.

CONCLUSIONS.

The thesis provides new data on solving the urgent problem of modern paediatrics, namely the diagnosis and prognosis of persistent allergic rhinitis in children by determining sensitisation to individual molecules of HDM allergens using accurate molecular allergy diagnostics, establishing the features of the clinical course, the risk of developing bronchial asthma, as well as optimising the treatment of persistent allergic rhinitis in children with sensitisation to house dust mites through the use of modern allergenic drugs and basic therapy.

1. The spectrum of HDM sensitisation in children of different ages with allergic diseases in Ukraine was established. It was determined that school-age children are more likely ($p < 0.001$) to have sensitisation to HDMborne allergens compared to preschool children - 37.0% and 24.2%, respectively. Sensitisation to HDM allergens prevails among children with allergic pathology living in the western regions of Ukraine (42.5% of patients) compared to the eastern, southern, central and northern regions. The frequency of sensitisation to major HDM molecules in children with allergic pathology in Ukraine is as follows: to Der f 1 - 58.4%, to Der f 2 - 73.7%, to Der p 1 - 58.4%, to Der p 2 - 75.2%, to Der p 23 - 56.2%. For

the first time, the level of sensitisation to new HDM molecules in children with allergic pathology in Ukraine was established - to Der p 20 in 8.2% of children and to Der p 21 in 27.2% of patients.

2. It was determined that AR in children sensitised to HDM allergens is more common in boys - in 161 (62.2%) than in girls - in 98 (37.8%, $\chi^2 = 13.48$; $p < 0.05$). In persistent AR, mild and moderate forms of AR are more common - in 86 (34.4%) and 89 (33.2%) children, respectively. Peripheral blood eosinophilia was more frequently ($p < 0.05$) detected in patients with severe AR and in combination of AR and asthma in 9 (21.4%, $\chi^2 = 7.84$, $p < 0.05$) and 12 (28.6%, $\chi^2 = 13.63$) children, respectively, than in patients with mild AR. In severe AR (compared with mild AR), eosinophilia of nasal secretions was more common ($\chi^2 = 8.1$, $p < 0.05$). In patients with AR aged 3-8 years, the frequency of AR detection is significantly ($p < 0.05$) lower than in other age groups.
3. In patients with severe AR, a combination of sensitisation to Der f 1 and Der p 1 prevailed over Der f 2 and Der p 2, which was statistically significant ($p < 0.05$) compared with mild AR. Children with severe AR had a high level of sensitisation to Der p 23 - in 27 (64.3%) and to the new molecule Der p 21 - in 15 (35.7%) children. It was found that with increasing severity of AR, the number of simultaneous sensitisation to a number of HDM molecules increased, namely Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 20, Der p 21. The mean frequency of sensitisation to HDM allergens in patients with mild asthma was significantly lower compared with severe asthma ($\chi^2 = 22.76$, $p < 0.05$) and asthma combined with asthma ($\chi^2 = 9.38$, $p < 0.05$); in patients with moderate asthma it was significantly lower compared with severe asthma ($\chi^2 = 11.82$, $p < 0.05$). The average number of molecules in HDM sensitisation ranged from 3.3 molecules in children with mild AR to 4.8 molecules per patient with severe AR ($Q = 3.40$, $p < 0.05$). The new allergic molecule Der p 21 HDM tended to be more frequently detected in patients with severe AR (35.7% of patients). Sensitisation to Der p 20 HDM was significantly more frequent in patients with moderate AR ($\chi^2 = 13.11$, $p < 0.05$) compared with patients with mild AR.

4. In FeNO studies in children with AR and HDM sensitisation, it was found that in patients with severe AR who had manifestations of the disease up to one year of age, statistically significant ($p < 0.05$) elevated FeNO levels were noted in 33.4% of cases; in 50% of patients with a duration of more than one year - in 50% of patients. When AR and asthma were combined, an increase in FeNO levels was recorded in 74-90% of patients. In mild and moderate AR, an increase in FeNO was observed only in isolated cases.
5. It was found that the content of total and specific IgE increased with increasing severity of AR. Thus, statistically significantly ($p < 0.05$) higher levels of sIgE were determined in sensitisation to the molecules of HDM Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 in children with severe AR. There was a tendency to increase the levels of sIgE to minor HDM allergens - Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, but the data are not reliable. It was found that the level of sIgE to Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7 tended to increase from younger to older patients, but significant differences were found only for the new molecule - Der p 21 ($\chi^2 = 6.63$, $p < 0.05$). Sensitisation to the tropomyosin molecule Der p 10 was significantly more common ($p < 0.05$) in children aged 3-7 years compared to children aged 13-17 years. The levels of sIgE to the new Der p 20 were found to be 0.1-3.6 kU/L, Der p 21 - from 2.2 to 5.9 kU/L with a tendency to increase depending on the severity of the AR. The data obtained indicate the peculiarities of the formation of sensitisation to HDM and the need to start AIT in children at an early age.
6. In the course of AIT with allergoids and baseline therapy, a positive trend in the reduction of the severity of the main complaints of AR according to the VAS scale was noted starting from the 6th month of treatment. After 24 months of treatment, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the severity of the main complaints and improvement in the quality of life in patients treated with AIT compared with the group receiving only basic therapy was recorded. When using AIT and basic therapy in children with persistent AR and sensitisation to HDM allergens at 3 years of treatment, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the frequency of AR exacerbations by 3.5 times was observed compared to a

1.75-fold decrease in the frequency of exacerbations in the comparison group. In patients of the main group, the level of FENO also decreased, and the manifestations of AR were controlled according to the VAS.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic diseases, prevalence, children, allergens, house dust mites, molecular allergy diagnostics, age-specific sensitisation, immunity, immunoglobulin E, clinic, quality of life, allergen-specific immunotherapy, exhaled nitric oxide.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Юр'єв С.Д., Гищак Т.В. (2022). Профіль сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей з алергопатологією в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30. Стаття надійшла: 12 липня 2022 р. Прийнято до друку: 20 жовтня 2022 р.
2. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л. (2023). Клінічна характеристика дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою, сенсibilізованих до різних молекул алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 7(135): 52-59. doi: 10.15574/SP.2023.135.52. Стаття надійшла: 20 серпня 2023 р. Прийнято до друку: 18 листопада 2023 р.
3. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Ходаківська С.П. (2023). Оцінка загального та специфічного імуноглобуліну Е у дітей з персистуючим алергічним ринітом та поєднаною бронхіальною астмою з сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 8(136): 48-54. doi 10.15574/SP.2023.136.48.
4. Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л. (2023). Ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії у дітей з персистуючим алергічним ринітом. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 34–41. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.297025>

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

5. Yuriev S, Rodinkova V, Mokin V, Varchuk I, Sharikadze O, Marushko Y, Halushko B, Kurchenko A. Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. Clin Mol Allergy. 2023 Feb 3;21(1):1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z. PMID: 36737770; PMCID: PMC9898923.

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

6. Цетиризин – ефективний та безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень) Марушко, Ю.В., Московенко, О.Д., Галушко, Б.Л. Сучасна педіатрія. Україна 8(120): 55-61. doi:10.15574/SP.2021.120.55.

7. Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л., Юр'єв, С.Д., Гищак, Т.В., & Московенко, О.Д. (2021). Клінічне значення антитіл класу IgG у діагностиці алергічних станів та контролі алерген-специфічної імунотерапії. Огляд. Медична наука України (МНУ), 17(4). <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.18>

Тези по матеріал дисертаційної роботи:

8. Moskoenko, E; Marushko, Y; Hyshchak, T; Halushko, B Molecular profile of sensitization of school-age children with allergic rhinitis and sensitization to mold and house dust mite allergens (2021), Issue Information. Allergy, 76: 1-4. <https://doi.org/10.1111/all.15133>

9. Marushko, Y; Moskoenko, E; Yuriev, S; Halsuhko, B Profile of year-round sensitization in school-age children with bronchial asthma (2021), Issue Information. Allergy, 76: 1-4. <https://doi.org/10.1111/all.15133>

10. Moskoenko, E (Moskoenko, E.) ; Marushko, Y; Halushko, B (Halushko, B.) Molecular profile of sensitization to house dust mite allergens in children with allergic rhinitis (2021), Issue Information. Allergy, 76: 1-4. <https://doi.org/10.1111/all.15133>

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ.....	26
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	28
ВСТУП.....	29
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Проблема алергічного риніту у дітей сенсibilізованих до алергенів кліщів домашнього пилу з урахуванням анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників.....	37
1.1 Клінічне значення алергічного риніту в педіатрії.....	37
1.2. Алергічний риніт у дітей із кліщовою сенсibilізацією.....	43
1.3. Роль загального та специфічних імуноглобулінів Е в діагностиці алергічного риніту.....	48
1.4 Роль FeNO при алергічному риніті та ризику розвитку бронхіальної астми.....	51
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	58
2.1 Дизайн, матеріали дослідження та клінічна характеристика хворих.....	58
2.2 Методика проведення провокаційних проб.....	62
2.3 Методика проведення лікування.....	64
2.4 Лабораторні методи дослідження.....	66
2.5 Статистична обробка.....	67
Розділ 3. Спектр кліщової сенсibilізації у дітей різного віку за результатами точної молекулярної алергодіагностики в Україні.....	68
Розділ 4. Клініко-лабораторна характеристика дітей із персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу.....	76
4.1. Клінічна характеристика дітей сенсibilізованих до алергенів кліщів домашнього пилу з персистуючим алергічним ринітом	

та у поєднанні з бронхіальною астмою.....	76
4.2. Спектр сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу у дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою за результатами точної молекулярної алергодіагностики.....	87
4.3. Оцінка рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається в дітей з персистуючим алергічним ринітом та сенсibiliзацією до окремих молекул алергенів кліщів домашнього пилу.....	94
Розділ 5. Дослідження загальних та специфічних IgE у дітей із алергічним ринітом та у поєднанні з бронхіальною астмою із сенсibiliзацією до алергенів кліщів домашнього пилу.....	99
Розділ 6. Оцінка ефективності базисної терапії та протикліщової алерген-специфічної імунотерапії при алергічному риніті у дітей.....	108
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	129
ВИСНОВКИ.....	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТКИ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– алерген
АД	– атопічний дерматит
АЗ	– алергічне захворювання
АР	– алергічний риніт
АСІТ	– алерген специфічна імунотерапія
БА	– бронхіальна астма
РАМД	– точна молекулярна алергодіагностика
КДП	– кліщі домашнього пилу
Der p/Der f	– відповідна молекула кліщів домашнього пилу dermatophagoides pteronyssinus та farinae
FeNO	– фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається із нижніх дихальних шляхів
GINA	– гайдлайни по глобальній стратегії ведення бронхіальної астми
ARIA	– організація з вивчення алергічного риніту і його впливу на астму
IgE	– загальний імуноглобулін Е
sIgE	– специфічний імуноглобулін Е
RQLQ	– опитувальник якості життя при ринокон'юнктивіті
PRQPQ	– Педіатричний опитувальник якості життя при ринокон'юнктивіті
MASK-ARIA	– Опитувальник на базі шкали ВАШ для контролю і оцінки перебігу АР

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Алергія є ключовою проблемою для системи охорони здоров'я у всьому світі та має значний негативний соціально-економічний вплив. Алергічний риніт є найпоширенішим проявом алергії. Поширеність АР варіює від регіону. Дослідження, проведене в Кореї, виявило, що поширеність алергічного риніту серед школярів становить 27,6% [1], в той же час в Європі даний показник становить 31,8%, в США – 29,3% [2]. Поширеність АР серед дітей в Польщі складає до 35,8% (обстежено 30000 дітей шкільного віку). Причому серед останніх майже у 50% дітей діагноз АР не був встановлений на попередніх етапах спостереження, що вказує на проблеми діагностики цього захворювання [3]. В Україні поширеність АР серед дітей за даними О.М. Охотнікової та О.В.Шарікадзе [4] становить 21,3%, що вказує на проблему недостатньої діагностики АР у дітей.

В розвитку АР вагоме значення мають алергени кліщів домашнього пилу, пилок рослин, спори пліснявих грибів та шерсть домашніх тварин. Алергічний риніт, викликаний кліщами домашнього пилу, представляє собою проблему через його цілорічний характер, складність у досягненні тривалої ремісії та виклики, пов'язані з ефективним контролем симптомів. Сенсibilізація до КДП є однією з найбільш поширених причин АР та визначається в 21,7% випадків в Європі та 37% у США [5].

В останні роки активно вивчається сенсibilізація організму до окремих молекул кліщових алергенів та їх роль у розвитку алергічних станів у дітей. Відома роль мажорних молекул алергенів (АГ) КДП – Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2 та інших в розвитку АР та БА. Сенсibilізацію до АГ - Der p 7, Der p 10, Der p 23 пов'язують з підвищеним ризиком розвитку БА та АД. А нові алергенні молекули КДП – Der p 20 та Der p 21, які в останні роки стали доступними для широкої клінічної практики завдяки сучасним методам точної молекулярної алергодіагностики, потребують детального вивчення їх клінічного значення [6].

АР не є безпосередньою загрозою для життя дитини, але має істотний вплив на якість життя. Він може викликати порушення сну, знижує фізичну та психічну активність і є одним з факторів розвитку бронхіальної астми (БА). Згідно з даними ВООЗ [3], АР і БА імунопатологічно розглядаються як єдина патологія. Раннє виявлення БА і встановлення її предикторів у хворих з АР є важливим напрямком дослідження. В цьому контексті є рекомендації визначення фракції оксиду азоту в видихуваному повітрі (FeNO), який виробляється вже на ранніх етапах АЗ нижніх дихальних шляхів. Наявні дані, вказують на потребу дослідження FeNO у дітей із АР з урахуванням віку, тяжкості перебігу та етіологічних чинників [7].

Сучасний контроль респіраторної алергії, зокрема АР, базується на трьох основних напрямках: уникненні контакту з алергенами, фармакотерапії та алерген-специфічній імунотерапії. Якщо перші два напрямки вже добре вивчені та стандартизовані, АСІТ продовжує викликати дискусії у науковому співтоваристві, зокрема через появу нових препаратів, які потребують додаткової оцінки, у тому числі з новими можливостями точної багатоконпонентної молекулярної алергодіагностики [8-10].

Багато досліджень вказують на значну ефективність АСІТ, проте цей показник значно варіює в залежності від сімейства алергенів, відносно яких проводиться лікування. Сучасні можливості точної молекулярної діагностики дозволяються вивчити залежність ефективності АСІТ від профілів сенсibilізації пацієнтів та відокремлювати молекули, при сенсibilізації до яких варто очікувати найбільшого ефекту. Щодо кліщів домашнього пилу загальновідомо, що молекула тропоміозину Der p 10 в профілі сенсibilізації пацієнтів зазвичай вказує на низьку клінічну відповідь пацієнтів на АСІТ. А з урахуванням постійного виявлення нових молекул КДП та включення їх в сучасні діагностичні тести, виникає потреба вивчення ефективності АСІТ у пацієнтів з сенсibilізацією до них [8-10].

За рахунок досягнень в біології, генній інженерії та фармакології постійно йде вдосконалення препаратів для проведення АСІТ. В останні роки з'явилися

високоімуногенні препарати для АСИТ, які базуються на високополімеризованих алергенах з адювантом, що отримали назву алергоїди [9]. Проте відсутність достатньої бази клінічних даних про їх ефективність впливає на вибір даних препаратів клініцистами, що призводить до частого використання нативних нестандартизованих алергенів із гіршим безпековим профілем [8-10].

В літературі недостатньо інформації про використання алергоїдів та їх ефективність у дітей. Є невизначеність щодо тривалості проведення АСИТ, стійкості сформованої толерантності та необхідності початку АСИТ на ранніх етапах розвитку алергії. Це вказує на необхідність подальших досліджень для об'єктивного визначення ефективності та безпеки АСИТ на основі застосування нових алергенних препаратів [8-10].

Тому дослідження, що сприяє оптимізації лікування персистуючого алергічного риніту у дітей, які базуються на визначенні точного молекулярного профілю сенсibilізації з урахуванням особливостей імунітету та клінічного перебігу АР, а також комбінованого використання препаратів базисної терапії та сучасних препаратів алергоїдів для АСИТ, є актуальним.

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 лікування персистуючого алергічного риніту у дітей шляхом дослідження сенсibilізації до молекул кліщових алергенів за допомогою точної молекулярної алергодіагностики, визначення особливостей клінічного перебігу, оцінки імунологічних показників та застосування препаратів базисної терапії і протикліщової алерген-специфічної імунотерапії алергоїдами.

Завдання дослідження:

1. Дослідити спектр кліщової сенсibilізації у дітей різного віку з алергопатологією та з персистуючим алергічним ринітом за результатами точної молекулярної алергодіагностики
2. Визначити особливості клінічного перебігу та спектр сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу за допомогою точної молекулярної алергодіагностики з урахуванням тяжкості перебігу персистуючого АР у дітей.
3. Провести оцінку сироваткового загального та специфічного імуноглобуліна Е до алергенів КДП у дітей з персистуючим АР та його поєднанням з бронхіальною астмою з урахуванням віку та тяжкості перебігу АР.
4. Провести моніторинг рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається, в дітей з персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до окремих молекул алергенів кліщів домашнього пилу з урахуванням тяжкості перебігу АР.
5. Оцінити ефективність лікування та катамнестичні дані протягом трьох років у дітей з персистуючим алергічним ринітом, викликаним сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу, з використанням базисної та алерген-специфічної імунотерапії алергоїдами.

Об'єкт дослідження: Перебіг персистуючого алергічного риніту, викликаного сенсibilізацією до окремих молекул кліщів домашнього пилу, у дітей.

Предмет дослідження: поширеність, етіологія, патогенез та клініка АР, поєднання АР та БА, якість життя, показники ВАШ, результати лабораторно-біохімічних та інструментальних досліджень, показники функції зовнішнього дихання, FeNO; сенсibilізація до алергенів КДП; імунологічні показники, вміст загальних і специфічних IgE; ефективність лікування АР алергоїдами.

Методи дослідження:

1. Загально-клінічні: оцінка скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, виявлення симптомів алергії, огляд видимих слизових, а саме слизової оболонки носа. Консультація ЛОР лікаря та інших фахівців за показаннями.

2. Оцінка стану пацієнта за допомогою опитувальників (PRQLQ та RQLQ) та візуальної аналогової шкали (ВАШ) запропонованих ARIA (Mask-ARIA).
3. Прик-тести – шкірні провокаційні проби з екстрактами алергенів.
4. Визначення рівню FeNO, функції зовнішнього дихання.
5. Загальні лабораторні та біохімічні дослідження.
6. Назоцитограма.
7. Визначення профілю молекулярної сенсibilізації (sIgE) до алергенів кліщів домашнього пилу за допомогою точної молекулярної алергодіагностики (PAMD).

Наукова новизна одержаних результатів.

Дістала подальшого вивчення структура сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей із алергопатологією в Україні. Вперше вивчений профіль сенсibilізації до окремих молекул кліщів домашнього пилу у дітей із різним ступенем тяжкості алергічного риніту та при його поєднаному перебігу з бронхіальною астмою за допомогою точної молекулярної алергодіагностики (PAMD).

Вперше за допомогою PAMD визначені частота сенсibilізації та рівні специфічних імуноглобулінів E до нових в клінічній практиці алергенів кліщів домашнього пилу Der p 20 та Der p 21 з урахуванням тяжкості перебігу та віку пацієнтів з АР.

Дістало подальшого вивчення рівні FeNO у дітей із персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до КДП з урахуванням тяжкості та тривалості перебігу АР, у тому числі з БА.

Вперше на основні трьохрічних катамнестичних досліджень встановлена висока ефективність АСІТ алергоїдами у дітей з АР, сенсibilізованих до алергенів кліщів домашнього пилу, що сприяла зменшенню частоти загострень АР в 3,5 рази, зменшенню вираженості основних скарг у пацієнтів і покращенню якості життя, досягненню контрольованих показників за шкалою ВАШ.

Практичне значення отриманих результатів.

Клінічні спостереження довели, що для діагностики та лікування пацієнтів із персистуючим АР при сенсibiliзації до алергенів КДП показана необхідність проведення комплексних клініко-анамнестичних, лабораторно-біохімічних та імунологічних досліджень. Рекомендовано використовувати у практиці точну молекулярну алергодіагностику для виявлення сенсibiliзації до алергенів кліщів домашнього пилу.

Для визначення ризику розвитку БА у дітей та першочергового відбору для проведення АСИТ дітям з АР та сенсibiliзацією до КДП показане комплексне обстеження з визначенням рівня оксиду азоту, що видихається (FeNO).

В практику охорони здоров'я впроваджено застосування препаратів алергоїдів для проведення АСИТ на тлі застосування базисної терапії у пацієнтів шкільного віку із персистуючим АР та сенсibiliзацією до КДП, що дозволяє знизити кількість загострень та ступінь вираженості проявів АР, сприяє досягненню контрольованих показників за шкалою ВАШ.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені на клінічних базах кафедри, а саме КНП «Дитяча клінічна лікарня №3 міста Києва», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №1 міста Києва», медичний центр ТОВ «Діверо-нивки». Розробки дисертаційного дослідження впроваджені 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 алергічного риніту у дітей із сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу, визначення особливостей молекулярної сенсibiliзації, лікування та визначення ефективності АСИТ. Це дало змогу оптимізувати діагностику, поглибити розуміння розвитку та клінічного перебігу АР. 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, вивчено ефективність запропонованих методів лікування, 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: Науково-практична конференція «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м.Київ, Україна, 16-17.04.2021р.); Семінар «Безперервний професійний розвиток сімейного лікаря та педіатра» (м.Київ, Україна, 17.05.2021р.); Європейський конгрес асоціації алергології та клінічної імунології «EACCI Hybrid congress 2021» (м.Краків, Польща та м.Мадрид, Іспанія, 10-12.07.2021р.); XV конгрес педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (м.Київ, Україна 12-13.10.2021р.); Науково-практична конференція «Прикладні аспекти сучасної науки в лабораторній діагностиці різних патологічних станів, а також у пацієнтів що перенесли COVID19» (м.Київ, Україна, 19-20.10.2021р.) ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Комплексний підхід до лікування алергічних захворювань. Постковідний синдром» (м.Київ, Україна, 21.10.2021); Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті академіка НАМН

України Віталія Григоровича Майданника «ІППІ-2022:Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м.Київ, Україна, 03-04.03.2021р.); Європейський конгрес асоціації алергології та клінічної імунології «ЕАССІ Hybrid congress 2022» (м.Прага, Чеська Республіка, 1-3.07.2022р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резніка (м.Одеса, Україна 24-25.11.2022р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю “Складний пацієнт в практиці педіатра” (м.Київ, Україна 11-12.04.2023р.); Європейський конгрес асоціації алергології та клінічної імунології «ЕААСІ Congress 2023» (м.Гамбург, Німеччина, 9-11.06.2023р.), Науково-практична конференція «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м.Київ, Україна, 11-12.04.2024 р.);

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 7 статей, в тому числі 6 статей в журналах, які належать до наукометричної бази Scopus, 1 стаття у науковому фаховому виданні України, 3 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 166 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 139 джерел (з них 5 кирилицею, 134 латиницею), 3 дотатків. Робота ілюстрована 11 рисунками і 30 таблицями.

РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КДП, З УРАХУВАННЯМ АНАМНЕСТИЧНИХ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1.Клінічне значення алергічного риніту в педіатрії

Алергічний риніт - поширене захворювання, яке тісно пов'язане з бронхіальною астмою та кон'юнктивітом. В основі патогенезу АР є хронічне еозинофільне запалення. Зазвичай це довготривалий процес, який часто залишається вчасно не діагностованим на первинній ланці медичної допомоги через хронічний перебіг з поступовим наростанням симптомів, які можуть зустрічатися при інших захворюваннях. АР розповсюджений у дітей та підлітків, негативно впливає на якість їхнього життя, сон, шкільну успішність та загальне самопочуття. Класичні симптоми включають чхання, ринорею, закладеність носа та свербіж у носі. Якщо в даний процес залучені очі, використовується термін алергічний ринокон'юнктивіт. Серед чинників, що викликають це захворювання, можуть бути пилок рослин, спори цвілі, пилові кліщі та тварини [8].

Згідно з сучасними епідеміологічними даними алергічний риніт має виражений вплив на якість життя та займає 10-30% випадків у структурі хронічних захворювань органів дихання [9]. Водночас, в Україні показники захворюваності на АР значно нижчі у порівнянні з іншими розвиненими країнами, що пов'язано не тільки з регіональними особливостями, а й з відмінностями у отриманні статистичних даних та складністю діагностики [4].

Серед факторів, що впливають на розвиток алергічних захворювань, основними є генетично детермінована схильність до них, наявність реалізованої сенсibilізації та сприятливі фактори розвитку захворювання (тривалий контакт дихальних шляхів з потенційними алергенами, особливості імунного стану дитини) [10].

Розповсюдженість АР варіює в різних регіонах, але проведені різними авторами дослідження свідчать про високий рівень поширеності АР у дітей різного віку. Дослідження ISAAC (International Study of Astma and Allergies in Childhood) вказує, що поширеність АР коливається від 1,6% до 45,1% у різних країнах [11]. За даними масштабного мета-аналізу Savoure et al. [12], який базувався на 310 дослідженнях з багатьох регіонів світу, медіана поширеності АР становила 18,1% (IQR 1,0:54,5%). Також автори зазначають, що мала місце не тільки недообстеженість пацієнтів, а й помилкове встановлення діагнозу АР. Так, за даними дослідження, серед обстежених хворих з ринітом алергічний фенотип захворювання встановлювався у 21,6% пацієнтів, проте підтвердження діагнозу алерготестуванням відбувалось лише у 16,4% обстежених. За розрахунками авторів близько 20% пацієнтів отримували помилковий діагноз алергологічного захворювання до проведення провокаційних проб та визначення специфічних IgE.

Дослідження, проведене в Кореї, виявило, що поширеність алергічного риніту серед школярів становила 27,6% [1]. Інше дослідження, проведене у Польщі, визначило поширеність АР серед дітей на рівні 35,8%. Близько 50% дітей із АР в даному дослідженні, яке полягало в обстеженні 30000 випадково відібраних дітей у місті Краків, не були діагностованими на момент їх включення в роботу [3].

Вагомою проблемою є збільшення поширеності АР майже у всіх країнах. У дослідженні Savouré M et al [12], де показаний аналіз даних з більш ніж 50 країн світу, було виявлено зростання випадків АР. Лише в Бразилії виявлено зниження поширеності риніту на 10% між 2011 і 2018 роками.

Суперечливі дані були отримані у Сполучених Штатах. За даними програми Національного обстеження здоров'я та харчування (NHANES) [13-16] кількість пацієнтів із сезонним алергічним ринітом зросла з 11,8% до 13,6% у період з 2007 по 2012 рік. В той же час, за даними Національного опитування щодо стану здоров'я (NHIS) [17] поширеність АР в цілому в країні знизилася з 9,3% у 1997 році до 7,3% у 2018 році. Отримані дані можуть бути пов'язані з глобальним потеплінням, що впливає на тривалість експозиції сезонних алергенів, проте може

мати обмежений позитивний вплив на рівень захворюваності пацієнтів із цілорічним АР [18].

В Азії, за даними Корейського національного обстеження стану здоров'я та харчування, поширеність АР зросла з 1998 по 2017 рік з 1,0% до 17,1% [1].

В Європі дослідження, проведені в Данії, Фінляндії, Франції, Німеччині, Італії, Шотландії і Швеції, повідомили про збільшення поширеності риніту [19-30]. У Польщі результати варіювалися: за даними загальнонаціонального опитування за останнє десятиліття кількість пацієнтів з АР незначно знизилась, проте за даними перевірки амбулаторних карт частота встановлення діагнозу АР зросла з 4,8% до 7,7%, що, на думку авторів, могло бути пов'язано в тому числі з помилково або завчасно встановленим діагнозом (не підтвердженим алергетестуванням) [31].

В Океанії на даний момент існує лише одне авторитетне дослідження, яке було проведене в Австралії, яке показало, що між 1981 і 1990 роками поширеність полінозу зросла з 21,9% до 46,7% [32].

В Україні питання розповсюдженості АР висвітлюється обмеженою кількістю робіт, а наявні дані потребують актуалізації. Згідно дослідження, проведеного в 2015 році [33] році, поширеність АР в Україні серед дітей становила біля 15%. Останні роботи вказують, що цей показник має тенденцію до зростання за рахунок кількості вперше виявих пацієнтів із алергією та удосконалення методів діагностики. Так, у дослідженні, де проводився ретроспективний аналіз трендів поширеності алергічних станів у дітей із 1994 до 2017 року, автори вказують, що рівень захворюваності дітей на алергічний риніт зріс на 380,3% із переважанням виявлення зазначеної патології в дітей з областей з розвинутою промисловою інфраструктурою [34].

Класифікація алергічного риніту заснована на кількох принципових критеріях, що включають тривалість та період виникнення симптомів, їх важкість, а також вплив на якість життя пацієнта [35].

За періодом експозиції причинного алергену алергічний риніт поділяється на сезонний (Seasonal Allergic Rhinitis, SAR) - симптоми виникають у певні сезони

року, зазвичай в період цвітіння окремих видів рослин, рідше він обумовлений виділенням спор цвілевих грибів. Цілорічний алергічний риніт (Perennial Allergic Rhinitis, PAR) – характеризується симптомами, які спостерігаються протягом усього року і зазвичай викликані постійно присутніми в навколишньому середовищі алергенами, такими як пилові кліщі, шерсть та епідерміс домашніх тварин і окремі види цвілевих грибів [35].

Однак, не всі пацієнти з АР підпадають під цю класифікацію. Наприклад, деякі алергічні тригери, такі як пилок рослин, можуть бути сезонними в прохолодному кліматі, але цілорічними в теплому. Також пацієнти з полісенсibiliзацією до сезонних алергенів можуть мати симптоми протягом більшої частини року. Тому для кращого розуміння клінічного перебігу АР прийнято класифікувати його за частотою виникнення симптомів. Згідно клінічної настанови "Алергічний риніт та його вплив на астму" (ARIA) такий вид риніту визначають як інтермітуючий, для якого характерні симптоми спостерігаються менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів поспіль. Для персистуючого АР характерні симптоми, що спостерігаються більше 4 днів на тиждень і більше 4 тижнів поспіль. Так, наприклад, цілорічний АР викликаний кліщами домашнього пилу, може мати інтермітуючий перебіг, що буде проявлятися поодинокими спорадичними нападами пароксизмального чхання при відвідуванні запилених приміщень [35,36].

Відповідно до даних, наведених в літературі, серед пацієнтів з АР, які звертаються до лікаря за допомогою, найбільш поширеним є персистуючий АР середнього і важкого ступеня – 59,4-67,3% пацієнтів, тоді як персистуючий АР легкого ступеня зустрічався значно рідше – 22,6-26,5%. В той же час пацієнти із інтермітуючим АР легкого ступеня тяжкості зустрічаються у 6,3-11,7%, а з тяжким – у 2,4-3,8% випадків. Серед пацієнтів із АР у близько 30% дітей виявлялась БА [2]. Проте, як зазначено в дослідженнях, наявні статистичні дані є обмеженими та потребують подальшого вивчення.

Дані, представлені в роботах українських дослідників, показують, що в Україні [38] близько 7-9% пацієнтів страждає на цілорічний персистуючий АР, в

той же час прояви полінозу відмічаються у 4-6%, БА – у 5-7%, АД - у 6-10% пацієнтів. Зазначені дані суттєво відрізняються від досліджень, проведених в інших країнах, що вказує на проблему виявлення та діагностики зазначеної патології, особливо це стосується дитячої популяції.

Суттєві відмінності в поширеності АР серед країн світу можуть пояснюватись ще декількома чинниками. Одним із таких факторів є кількість можливих алергенів у навколишньому середовищі, тривалість їх експозиції та наявність супутніх факторів забруднення, які можуть пошкоджувати природні бар'єри організму та полегшувати шлях проникнення алергену в організм. Це пояснює переважання поширеності алергічних станів у розвинутих країнах в порівнянні з країнами, що розвиваються. Проте, ще одним ключовим фактором, який впливає на дані відмінності, є проблема діагностики алергічних захворювань, в тому числі АР [36].

Шкірні провокаційні прік-тести для визначення специфічної реакції на алергени можуть бути неточними через відсутність стандартизації в процедурі, проблему доступу до сертифікованих екстрактів алергенів або через індивідуальні особливості реакції шкіри пацієнта (дермографічна кропив'янка та ін.). Проблемою може бути вживання пацієнтом окремих лікарських засобів, які впливають на отриманий результат, особливо через пригнічення опосередкованих гістаміном реакцій [39]. Також описані випадки, коли пацієнти мають позитивні шкірні тести, але не мають клінічних симптомів АР, що вказує на можливість помилкових позитивних результатів [40]. Визначення рівня загального IgE у сироватці крові також не може однозначно підтвердити чи виключити діагноз алергії, оскільки рівень IgE може бути підвищений з інших причин, таких як гельмінти, імунодефіцити, atopічний дерматит. Визначення рівня IgE, що відповідає референсним значенням, не може виключати наявності алергічного захворювання [41]. Визначення специфічних імуноглобулінів Е до окремих алергенів на рівні з провокаційними пробами є основним методом діагностики сенсibilізації, проте навіть результати таких аналізів не завжди корелюють з клінічними симптомами. Подібна ситуація можлива при наявності сформованої

толерантності до алергенів, при якій специфічні імуноглобуліни Е залишаються підвищеними, але клінічно не проявляють свою активність за рахунок конкурентної блокади з боку специфічних імуноглобулінів G. Також можливе проведення досліджень назального секрету. Відповідно до наявних даних [42] назоцитограма має обмежену інформативність та підтверджує еозинофільне запалення лише в близько 20% випадків. Даний метод дає змогу підтвердити локальну форму алергічного риніту, проте в інших випадках має другорядне значення.

Найбільш точним методом діагностики АР вважається інтраназальна провокаційна проба з підозрюваним алергеном, але ця процедура може бути небезпечною для пацієнта через можливість виникнення системної реакції і вимагає спеціалізованого обладнання та досвіду, що обмежує її широке використання в клінічній практиці [43].

В цілому, діагностика АР вимагає комплексного підходу, що включає оцінку алергологічного анамнезу пацієнта, фізикального огляду, оцінки стану слизової верхніх дихальних шляхів та результатів алергічних тестів та, за потреби, додаткових методів діагностики [44].

На сучасному етапі діагностики алергічної сенсibiliзації важливу роль відіграє точна молекулярна алергодіагностика (РАМД), яка має ряд переваг в порівнянні з класичними методами діагностики, проте має використовуватись невідривно від клінічного стану пацієнта [45].

Застосування РАМД у клінічній практиці дозволяє точно ідентифікувати молекули білків, які спричиняють алергічні реакції через дегрануляцію опасистих клітин слизової та викидом гістаміну та індукції імунологічних реакцій, вирішуючи більшість обмежень традиційних методів діагностики. Цей метод дозволяє поглибити розуміння причини сенсibiliзації на молекулярному рівні на відміну від діагностики сенсibiliзації тільки до екстракту. Це особливо корисно для диференціювання істинної сенсibiliзації від перехресно-реактивної сенсibiliзації у полісенсibiliзованих пацієнтів [46]. Можливості РАМД допомагають більш точно оцінити алергічний профіль пацієнта, що сприяє

удосконаленню рекомендацій з приводу елімінаційних заходів та дозволяє персоніфікувати АСИТ. Також, виявлення сенсibilізації до окремих молекул алергенів допомагає у прогнозуванні перебігу та ефективності лікування алергічних захворювань, включаючи алергічний риніт. На даний момент наявна інформація лише з приводу обмеженої кількості алергенних молекул щодо їх прямого впливу на розвиток алергічних станів [47]. Важливим для методів РАМД є врахування ролі та, як наслідок, можливості блокування перехресно-реактивних вуглеводних детермінант, які впливають на виявлення хибнопозитивних перехресних реакцій, що не є клінічно значущими.

1.2. Алергічний риніт у дітей із кліщовою сенсibilізацією

Сенсibilізація до КДП є поширеною причиною сенсibilізації та розвитку алергічних станів у всьому світі, проте отримання точних даних неможливе через відсутність епідеміологічних досліджень в окремих популяціях. Відповідно до оцінки ЕААСІ [48] від алергії до КДП може страждати 1-2% населення Землі, що становить близько 130 мільйонів осіб. На сьогодні прогнозування поширеності кліщової сенсibilізації ускладнюється відмінностями в отриманій статистиці не тільки на рівні країн, а й регіонів та навіть науково-дослідницьких підрозділів на рівні міст. Дані відмінності обумовлені як типом епідеміологічних досліджень, так і шляхами встановлення кліщової сенсibilізації. Певну роль у вирішенні цієї проблеми відіграє введення в широку клінічну практику точної молекулярної алергодіагностики [49].

Відповідно до даних Європейської асоціації респіраторного здоров'я, що проводила дослідження серед пацієнтів із 15 країн членів ЄС, медіана поширеності сенсibilізації до алергенів КДП становила 21,7% [50]. Проте в дослідженні брали участь лише дорослі пацієнти у віці від 20 до 44 років, що мали прояви алергії, а наявність сенсibilізації встановлювалась за допомогою проведення шкірних прік тестів. Своєю роботою дослідники підтвердили значну варіацію поширеності сенсibilізації до алергенів КДП в межах країн ЄС та залежність цих показників від регіону проживання.

У роботі Aggarwal P et al. [51] відмічається, що в промислово розвинених регіонах таких країн, як Німеччина та Франція, від алергії до КДП страждає кожна четверта людина. Серед дітей із встановленою еозинофільною бронхіальною астмою сенсibilізація до КДП виявляється у 30% пацієнтів, тоді як у дорослих цей показник вищий і становить біля 50%. Серед пацієнтів із БА та АР сенсibilізація до алергенів КДП виявляється на рівні 40-85%. При скринінгових обстеженнях пацієнтів у розвинених країнах, включаючи осіб без клінічних проявів алергії, чутливість до КДП за результатами шкірних прик-тестів значно коливається і становить 5-30% [51].

Існуючі дані вказують на відмінності в поширеності сенсibilізації до КДП, які залежать не лише від регіону проживання, а й від етнічної приналежності пацієнтів. В одному з досліджень, проведених в місті Нью-Йорк, було встановлено, що латиноамериканці, на відміну від інших етнічних груп, частіше страждають від сенсibilізації до алергенів КДП [52].

З огляду на те, що дослідницькі групи можуть бути відібрані з різних континентів, країн, етнічних груп, статі та/або вікових діапазонів, неоднорідність популяцій може ускладнити потенційне порівняння відмінностей, що спостерігаються [53].

Значні відмінності існують не тільки між дослідженнями, але й всередині них. Дослідження респіраторного здоров'я Європейського співтовариства [54] надало можливість вивчити дані 13 558 осіб з 16 країн, зосередившись на взаємозв'язку між АР та БА. Мета-аналіз цього дослідження показав високу загальну поширеність астми у пацієнтів із АР та сенсibilізацією до КДП (21%, $r = 0,64$), але зі значною міжпопуляційною гетерогенністю ($p < 0,001$). Частка астми, пов'язаної з будь-яким алергеном, мала широкий діапазон (від 4% до 61%) і сильно залежала від використовуваного методу діагностики. Це свідчить про те, що розбіжності у використанні різних діагностичних методів можуть суттєво впливати на результати епідеміологічних досліджень [54].

У проєкті "Ризики для здоров'я навколишнього середовища в європейських когортах новонароджених" було зазначено, що відсутність загальноприйнятої

практики спостереження за дітьми, оцінки їх стану здоров'я та показників імунної системи є критично важливими факторами, що обмежують можливості визначення поширеності алергії до КДП [55].

Поширеність алергії до КДП нерозривно пов'язана з експозицією алергенів на організм пацієнтів. Німецьке багатоцентрове дослідження [55], в якому було проведено спостереження за новонародженими дітьми (n=1314) протягом перших 3 років життя, виявило залежність частоти виявлення алергії від тривалості експозиції основних алергенів HDM Der p 1 і Der f 1. Отримані дані вказують, що піковий ризик розвитку алергії до алергенів КДП становив 5,5% при концентрації понад 10 мкг/г пилу у приміщеннях, де проживали діти. При рівнях концентрації пилу менше 0,1 мкг/г ризик розвитку алергії був низьким. Хоча сенсibilізація пов'язана з впливом алергену на слизову оболонку дихальних шляхів, на сьогодні це викликає багато дискусійних питань, так як ця кореляція не є лінійною. Дослідження показало нижчу поширеність кліщової атопії та астми у найвищому та найнижчому центиліях експозиції у дітей віком від 0 до 5 років. Інші дослідження також повідомляють про дзвоноподібну криву залежності "доза-відповідь" для експозиції КДП від сенсibilізації [55]. Дослідники вказують, що захисні механізми пацієнта, які починають працювати при великих дозах алергену в навколишньому середовищі і не дають розвинути алергії, залишаються до кінця не встановленими, проте даний механізм може мати спільні риси зі специфікою впливу АСІТ на імунітет людини.

Проте на даний момент, чіткий зв'язок між експозицією алергенів, інфекційними захворюваннями та розвитком алергії встановити складно, так як важливий вплив мають також і екологічні та генетичні фактори. Багато пацієнтів з респіраторною алергією сенсibilізовані до більш ніж 1 алергену, що ускладнює визначення внеску конкретного алергену в алергічне запалення дихальних шляхів. Хоча чіткий поріг для провокації симптомів респіраторної алергії чітко не визначений, симптоми, ймовірно, будуть більш важкими зі збільшенням експозиції алергену [56].

За наявних даних, представлених комітетом із ідентифікації та номенклатури алергенів Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) за участі Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) та Американської академії алергії, астми та імунології (ААААІ), на теперішній час відомо 32 та 37 алергенних молекул *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae* відповідно. Не всі алергенні молекули КДП мають встановлене відношення до сімейств білків. Вплив окремих молекул алергенів КДП на розвиток алергії відрізняється. Молекули, які мають більш значний вплив у розвитку клінічних симптомів та визначаються у більш ніж 50% сенсibilізованих пацієнтів до КДП, отримали назву мажорних. В європейському та північноамериканському регіоні до них відносяться: Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der f 1, Der f 2. Профілі сенсibilізації пацієнтів та молекули можуть суттєво змінюватись в залежності від регіону проживання. Так, наприклад, у Японії значно частіше в порівнянні з іншими країнами визначається сенсibilізація до молекули Der p 10, що відноситься до тропоміозинів та обумовлює перехресну реактивність між КДП та морепродуктами. Сучасні методи точної молекулярної алергодіагностики, що представлені на ринку досліджень в Європі, дозволяють виявляти сенсibilізацію до 9 алергенних молекул Європейського кліща домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus* - European house dust mite) [57].

На сьогоднішній день завдяки сучасним методам молекулярної алергодіагностики є можливість визначення в широкій клінічній практиці сенсibilізації до нових молекул алергенів КДП: Der p 20 та Der p 21. За даними літератури сенсibilізація до молекули КДП Der p 20 визначається менше ніж у 9% пацієнтів та її клінічне значення остаточно не встановлене. Der p 21 зустрічається у 25-30% сенсibilізованих до КДП пацієнтів, і ряд дослідників вважає її однією з основних (мажорних) молекул на рівні Der p 1, 2, 23. Сенсibilізацію до молекули КДП Der p 21 окремі автори пов'язують з підвищеним ризиком розвитку тяжкої алергії в ранньому віці. Проте, на сьогодні недостатньо наукових даних щодо вивчення клінічного значення даної молекули. Спільним висновком у більшості авторів є необхідність визначення та урахування

сенсифілізації до молекули КДП Der p 21 при призначенні лікування препаратами АСІТ, особливо при моносенсифілізації до зазначеної молекули [58,59].

Довгий час більшість дослідників вважали, що алергени кліщів домашнього пилу Der p 20 та Der p 21 не мають вагомого значення для клініцистів, які займаються діагностикою та лікуванням алергії. Ці молекули, описані у 2008 році, не використовувались для діагностики сенсифілізації до КДП. Однак, новітні дослідження щодо значимості сенсифілізації до цих алергенів КДП, а також розвиток точної молекулярної алергодіагностики змінили це уявлення [60].

Також важливе значення має не тільки сенсифілізація до окремих молекул, але й наявність одночасної чутливості до декількох алергенних молекул КДП, що корелює з тяжкістю перебігу алергії та швидкістю її прогресування [61,64].

Алергічний риніт у дітей, викликаний алергенами КДП, має унікальні особливості та відмінності від алергічних реакцій, викликаних іншими алергенами, такими як шерсть тварин, спори плісняви та пилок рослин. Чутливість до кліщів домашнього пилу зазвичай проявляється цілорічними персистуючими симптомами, що можуть погіршуватися у певних умовах, особливо під час перебування у ліжку або в приміщеннях з високим рівнем пилу [62].

Для дітей із сенсифілізацією до алергенів КДП, що страждають від АР, притаманний постійний нежить, закладеність носа, чхання, свербіж у носі та рідше кон'юнктивіт. Особливістю алергії до КДП є її цілорічний характер без явної сезонності, що відрізняє її від більшості інших алергій. Крім того, симптоми частіше загострюються в нічний час або під час перебування в затхлих, малопровітрюваних приміщеннях [62]. На відміну від алергії до КДП, чутливість до алергенів тварин зазвичай проявляється симптомами, схожими на алергію на КДП, але вони частіше асоціюються з безпосереднім контактом з тваринами. Ця алергія частіше має інтермітуючий перебіг за умови відсутності тварин в домі, де проживає дитина. Алергія на плісняву частіше проявляється сезонно, особливо в умовах високої вологості або в приміщеннях з поганою вентиляцією. В свою чергу, поліноз (сенсифілізації до пилку рослин) має виражену чітку сезонність, що

є ключовою відмінністю цього типу алергії. Симптоми зазвичай з'являються під час цвітіння певних рослин та частіше поєднуються із сльозотечею та запаленням кон'юнктиви. Важливо відзначити, що чутливість до різних алергенів може проявлятися одночасно у пацієнтів, що ускладнює клінічну картину та діагностику [64].

Обмеженість та застарілість даних з приводу поширеності АР та розповсюдженості сенсibilізації до алергенів КДП у дітей в Україні, обумовлює актуальність вивчення структури кліщової сенсibilізації у дітей різного віку з алергопатологією, в тому числі з персистуючим алергічним ринітом за результатами точної молекулярної алергодіагностики. Також є велика потреба у визначенні особливостей клінічного перебігу та спектру сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей з АР.

1.3. Роль загального та специфічних імуноглобулінів Е в діагностиці АР

Протягом останніх десятиліть медична наука значно просунулася в розумінні імунологічних механізмів алергічних захворювань, зокрема тих, які залежать від імуноглобулінів Е. Це дозволило розвивати нові методи діагностики та лікування алергічних захворювань, хоча часто клініцисти починають обстеження пацієнтів із підозрою на алергію з визначення загального імуноглобуліну Е і можуть обмежуватись ним, що є спірним рішенням через неспецифічність даного показника [66].

Незважаючи на існування порогових значень нормальних та підвищених показників загального IgE, в літературі немає єдиної думки щодо того, яке саме порогове значення IgE підтверджує наявність atopічного захворювання, тому лікарі враховують клінічні дані та використовують провокаційні проби для підтвердження діагнозу алергії. В даний час існує великий інтерес до визначення загального рівня IgE в зв'язку з прогнозуванням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) та необхідністю використання в комплексному лікуванні тяжких форм АР імунобіологічної терапії омалізумабом, які можуть корелювати з рівнем цього показника [67].

Неодноразово в дослідженнях повідомлялося, що рівень загального IgE в сироватці крові може бути пов'язаним з тяжкістю симптомів у дітей з сезонним і багаторічним АР та БА [68].

Для діагностики та лікування алергії до КДП, як і до інших алергенів, ключову роль відіграє ідентифікація специфічних IgE до конкретних молекул. Завдяки прогресу в біологічних науках та технологіях з'явилися методи діагностики сенсibilізації до окремих молекул з високою роздільною здатністю по окремим, що забезпечує персоналізований підхід в лікуванні алергії до КДП, дозволяючи точно визначити патерни сенсibilізації та прогнозувати ефективність алерген-специфічної імунотерапії [69].

Визначення специфічного імуноглобуліну Е (sIgE) в сироватці крові дозволяє охарактеризувати відповідні сенсibilізуючі алергени. В даний час класифікація АР [70] поділяє це захворювання на групи залежно від тяжкості та тривалості симптомів. Однак взаємозв'язок між рівнем sIgE та тяжкістю симптомів все ще залишається предметом дискусій, на що вказує ряд досліджень [71,72].

Шкірні прик-тести (ШПТ) та визначення sIgE - найпоширеніші методи діагностики алергії. Обидва методи є загальноприйнятими в діагностиці алергії. Ряд дослідників вивчали відповідність між рівнем sIgE та ШПТ [73] та вказували на їх відповідність при використанні сучасних методів точної молекулярної алергодіагностики. ШПТ використовуються протягом десятиліть для підтвердження або виключення сенсibilізації до алергенів, однак для проведення ШПТ використовуються екстракти алергенів, що зменшує їх діагностичну цінність. Оцінка sIgE є популярною і, особливо у пацієнтів з полісенсibilізацією, дозволяє визначити відповідність сенсibilізуючих алергенів більш точно ніж ШПТ при виборі екстракту алергену для проведення АСІТ.

Ряд дослідників вказує [67], що рівень sIgE до КДП може бути надійним біомаркером тяжкості симптомів у пацієнтів з АР. Ці твердження можуть мати клінічне значення, особливо у кандидатів на АСІТ.

Однак, окремі дослідники вказують, що рівні загальних та специфічних IgE залежать від ряду факторів, таких як: маса, стать, зріст, наявність гострих та хронічних захворювань, стан та реактивність імунної системи в цілому. Навіть при появі толерантності до алергену та за відсутності клінічної маніфестації алергії рівень IgE, як загального так і специфічного, може залишатись досить високим тривалий час [71,73,75,74,76].

В дослідженні, проведеному в 2023 році на базі низки німецьких університетів, в якому вивчалась роль молекул КДП – Der p 5 та нових Der p 20 та Der p 21 у 470 дорослих пацієнтів з різними проявами алергії та сенсibilізацією до КДП, було встановлено клінічне значення сенсibilізації до цих алергенів, які ще не доступні для рутинної діагностики. За даними дослідників, показник більше 80 kU/L до молекули КДП Der p 20 в 75% випадків був пов'язаний з важким atopічним дерматитом. Високі рівні sIgE до Der p 5 та Der p 21 впливали на важкість перебігу респіраторної патології. Дослідники стверджують, що впровадження виявлення сенсibilізації до вказаних вище алергенів у лікарську практику покращить діагностику та оцінку ризику тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів з алергією до КДП, проте зазначають про обмеженість існуючих даних на сьогоднішній день [77].

Окремі дослідження [78] вказують, що діти з рівнем sIgE >10 kU/l в 97,3% мають виражений позитивний ефект від проведеної АСІТ, тоді як менше ніж у 50% дітей з рівнем sIgE <10 kU/l до відповідного екстракту присутній помітний ефект від АСІТ через 3 роки від початку лікування. Автори акцентують увагу, що визначення sIgE перед призначенням АСІТ може бути корисним інструментом для розробки індивідуального плану лікування.

Тому подальше дослідження виявлення зв'язку між рівнями сироваткового IgE (загального та специфічного) та тяжкістю перебігу АР, та з урахуванням віку дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до КДП, включно з новими молекулами Der p 20 та Der p 21, з метою оптимізації лікувальних заходів, підбору АСІТ є актуальним.

1.4. Роль FeNO при АР та ризику розвитку БА

Сучасні дані літератури вказують на те, що ускладнення перебігу АР до БА поширене явище, що є етапом "атопічного маршу". Алергічний риніт є фактором ризику розвитку астми, особливо якщо він має тяжкий перебіг і виникає в ранньому дитячому віці. Це можливо при поширенні хронічного алергічного запалення на нижні дихальні шляхи. АР та БА часто мають поєднаний перебіг. Запропонована концепція співіснування АР та БА піднімає питання про те, у яких пацієнтів з алергічним ринітом розвинеться астма.

Взаємозв'язок між запаленням верхніх і нижніх дихальних шляхів ще не до кінця зрозумілий. Генетичні дослідження показують, що астма та алергічний риніт часто мають поєднаний перебіг, оскільки мають багато спільних генетичних детермінант, які впливають на порушення експресії генів, пов'язаних з імунітетом [79].

Але не тільки генетичні фактори є важливими, фактори навколишнього середовища також сприяють розвитку БА у пацієнтів із АР. Дослідження WAO (Всесвітня Організація Алергії) [80,81] показало, що у 274489 обстежених пацієнтів АР значною мірою був пов'язаний з виникненням БА в майбутньому (ВР = 3,82; 95% ДІ: 2,92-4,99). Європейські дослідження показали сильніший зв'язок (ВР = 4,35; (95% ДІ: 3,12-6,06), ніж неєвропейські дослідження (ВР = 2,75; 95% ДІ: 2,16-3,50), проте причин таких відмінностей встановлено не було. За даними авторів АР тісно пов'язаний з БА, проте необхідні подальші проспективні дослідження впливу лікування алергічного риніту на розвиток астми, а оцінка ефективності лікування АР з боку дихальних шляхів потребує подвійного контролю АР та БА.

Частина досліджень звертає увагу на міграцію запальних клітин і медіаторів з назального секрету в нижні дихальні шляхи, які діють тригерами у розвитку запалення. Інші механізми, окрім суто алергічного запалення, також сприяють виникненню астми, включаючи ГЕРХ та збільшення аденоїдних вегетацій, що може викликати гіперреактивність бронхів навіть у неатопічних пацієнтів.

У дослідженнях Bousquet et al. [35], del Curvillo et al. [82] та Shamji et al. [83] тяжкість риніту корелювала з розвитком астми. Автори показали, що більшу схильність до розвитку астми мають пацієнти із середнім та тяжким АР.

Клінічний перебіг БА може бути досить варіабельним, від класичного варіанту, що супроводжується стисненням в грудях, задишкою, свистячим диханням до лише хронічного кашлю або задишки при фізичному навантаженні. У деяких пацієнтів з алергічним ринітом можуть спостерігатися поодинокі легкі симптоми астми, які не завжди пов'язані з тяжкістю риніту і можуть бути передвісником розвитку БА [35].

Вимірювання фракції оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO), є простим, безпечним і неінвазійним методом виявлення алергічного запалення слизової дихальних шляхів, який також добре корелює з кількістю еозинофілів і катіонним білком еозинофілів в мокротинні. Вимірювання FeNO використовується для діагностики алергічної астми, диференціації її фенотипу та моніторингу відповіді на лікування. За даними ряду дослідників [84], у пацієнтів з алергічним ринітом вимірювання FeNO може вказувати на наявність еозинофільного запалення на ранніх етапах захворювання, а також прогнозувати розвиток симптомів з боку нижніх дихальних шляхів.

На даний момент рекомендації щодо визначення FeNO для діагностики і корекції лікування БА містять ряд гайдлайнів та досліджень [85].

За даними Rijnenburg MW [86] подібні на астму симптоми, такі як свистяче дихання та задишка, спостерігаються у одного з трьох дітей із АР. Автор зазначає, що FeNO може виступати в ролі легкодоступного біомаркера, який дозволить прогнозувати розвиток БА та може бути корисним для призначення коректного лікування для її запобігання, однак на сучасному етапі дані є суперечливими. Так у роботі Soh JE [87], хоч і була підтверджена ефективність визначення FeNO у діагностиці БА, проте зв'язок між його рівнем у пацієнтів із АР та ризиком розвитку БА встановлений не був.

Дослідження Muntean IA et al. [84] показало значний зв'язок між розвитком БА та наявним персистуючим алергічним ринітом, викликаним алергенами КДП

після одного року спостереження за пацієнтами. За результатами дослідження у 36,2% з пацієнтів із АР розвинулася астма. За даними авторів FeNO був показником, який має високе прогностичне значення у розвитку БА. Пацієнти з більшою тривалістю симптомів риніту та високим рівнем FeNO понад 28 ppb мали більший ризик розвитку астми. За даними авторів тяжкість симптомів, рівень запальних цитокінів і молекул адгезії в сироватці крові не корелювали з виникненням астми після одного року спостереження. Автори стверджували, що FeNO може стати корисним біомаркером для прогнозування певного фенотипу алергічного риніту з високим ризиком розвитку астми.

У дослідженні Zhu Z, et al. [88] була виявлена залежність між високим рівнем FeNO у пацієнтів із АР та наявністю гіперреактивності бронхів, яка є одним із предикторів і критерієм БА. Представлені результати продемонстрували можливість використання FeNO для виявлення послідовного прогресування АР до АР з гіперреактивністю бронхів і, зрештою, до АР з БА, що підтверджує гіпотезу про те, що рання діагностика гіперреактивності бронхів при АР і, як наслідок, ранній початок лікування, в тому числі з використанням АСІТ, може допомогти в попередженні розвитку БА у пацієнтів із АР [89].

Таким чином, подальше вивчення прогностичної ролі FeNO у розвитку БА у пацієнтів із АР, а також його динаміки при лікуванні пацієнтів АР із застосуванням АСІТ є актуальним. Це дозволить розробити практичні рекомендації щодо раннього виявлення і лікування пацієнтів із високим ризиком розвитку БА.

1.5. Підходи до лікувальних заходів при АР у дітей при сенсibiliзації до КДП

На теперішній час контроль респіраторної алергії, а саме АР, включає три основні напрямки: уникнення контакту з алергеном, фармакотерапію та АСІТ [90,91] Якщо роль перших двох напрямків є достатньо вивченою і стандартизованою, що відображається в більшості протоколів щодо лікування АР у світі, то АСІТ досі викликає багато дискусій у науковому товаристві, а поява нових препаратів АСІТ потребує оцінки [92].

АСІТ використовується для лікування алергічних захворювань вже більше століття і являє собою єдиний метод модифікації імунної системи з виробленням толерантності до алергену, на відміну від інших методів, що лікують симптоми чи пригнічують запалення [93]. Основою АСІТ є поетапне введення мінімальних доз алергенів із їх поступовим збільшенням для формування імунологічної толерантності до них та, як наслідок, зменшення вираженості проявів алергії [94,9].

Існує багато досліджень, що підтверджують клінічну ефективність АСІТ при окремих видах сенсibilізації [94-103]. Проте є певні протиріччя серед науковців, що стосуються придатності АСІТ для всіх пацієнтів, тривалості її застосування, ефективності при наявності сенсibilізації до окремих алергічних молекул, а також вибору алергенів, якими необхідно проводити лікування [97]. Наявність великої індивідуальної варіабельності відповіді пацієнтів на АСІТ, а також можливі клінічні ризики, пов'язані з алергічними реакціями під час процедур, з урахуванням вартості даного метода лікування, роблять його неоднозначним для деяких практикуючих лікарів [97].

Також існують певні невизначеності щодо довгострокового впливу, стійкості толерантності, що формується після застосування АСІТ, та можливості безпечного використання у педіатричній практиці. Отже існує потреба у подальшому детальному науково-клінічному вивченні АСІТ, для об'єктивного визначення дієвості та безпеки у різних клінічних сценаріях та різних вікових групах, а також для ідентифікації конкретних факторів, які визначають успішність АСІТ [99].

Ефект від АСІТ залежить в тому числі від профілю молекулярної сенсibilізації до алергенів. Здатність імунітету виробляти захисні IgG до окремих алергенних молекул може різнитись [99]. При сенсibilізації до алергенів КДП, профіль сенсibilізації до їх окремих молекул має певні патерни розвитку та особливості, які можуть залежати від регіону проживання, віку, нозологічної форми алергії та її важкості [77].

На сучасному етапі розвитку АСИТ окремої уваги заслуговують високополімеризовані стандартизовані екстракти алергенів (алергоїди), які забезпечують високу безпечність, ефективність та можуть вплинути на розв'язання існуючих проблемних питань [104]. Важливу роль в сучасних препаратах алергоїдів відіграють ад'юванти, одним з яких може виступати гель з гідроксиду алюмінію [107].

За даними досліджень щодо ефективності застосування АСИТ у пацієнтів із сенсibilізацією до КДП термін появи позитивного клінічного ефекту залежить від типу екстракту, що застосовувався для лікування, та в середньому складав 3-5 років. При використанні нативних алергенів, що не були полімеризовані, та не були адсорбовані на окремому носії, тривалість досягнення клінічного ефекту складала від 5 до 9 років у окремих випадках [99]. Автори зазначають, що на даний момент бракує інформації, яка б дозволила визначити оптимальний час застосування АСИТ, особливо у педіатричній практиці. Більшість дослідників завищують мінімальний необхідний час проведення АСИТ для довгострокового ефекту, проте такий підхід збільшує економічне навантаження на систему охорони здоров'я та самих пацієнтів [108-111]. Тоді як інші дослідники рекомендують короткотривалі курси АСИТ, які в свою чергу не формують довготривалої толерантності [108-111]. Оптимізація часу проведення АСИТ з урахуванням використання сучасних препаратів є важливим завданням для дослідників у сфері алергології.

У дослідженнях, де вивчали динаміку вираженості проявів окремих симптомів у дітей із АР, що отримували лікування АСИТ, найбільш вираженими симптомами до початку лікування була ринорея і закладеність носа. Через 1 рік після лікування найменше пацієнтів турбувало утруднення носового дихання та чхання, проте зберігався свербіж у носі, що все одно мало значний вплив на якість життя [112]. Важливим питанням є мінімальний необхідний термін використання АСИТ, який дозволить покращити якість життя пацієнтів.

Кількість загострень у пацієнтів із персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до КДП може суттєво коливатись та залежить від низки супутніх

факторів, у тому числі інших захворювань, умов проживання та епідеміологічної ситуації щодо окремих інфекційних хвороб. Згідно наявних досліджень цей показник становить від 6 до 11 загострень на рік [113] та незначно знижується при регулярному використанні базисної фармакотерапії. Вивчення ролі АСИТ у запобіганні та прогресуванні алергії є нагальним питанням на сьогоднішній день.

Окремі дослідження [2,49] вказують, що значно частіше звернення пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів КДП відбуваються при погіршенні якості життя. Дослідники зазначають, що цей показник є важливим при оцінці ефективності лікування, адже значна частина пацієнтів очікує від лікування в першу чергу покращення якості життя. Однак, більшість досліджень звертає увагу на вираженість симптомів, проте не завжди їх вираженість корелює з якістю життя особливо у дітей. Так, відомо, що навіть спорадичні напади пароксизмального чхання можуть значно впливати на психоемоційний стан пацієнтів [2,49,55].

В літературі недостатньо інформації про використання алергоїдів та їх ефективність у дітей. Є невизначеність щодо тривалості проведення АСИТ, стійкості сформованої толерантності та необхідності її початку на ранніх етапах розвитку алергії. Тому необхідні подальші дослідження для об'єктивного визначення ефективності та безпеки АСИТ на основі застосування нових алергенних препаратів.

Тому дослідження що сприяють оптимізації лікування персистуючого алергічного риніту у дітей, які базуються на визначенні точного молекулярного профілю сенсibilізації з урахуванням особливостей імунітету та клінічного перебігу АР, а також комбінованого використання препаратів базисної терапії та сучасних препаратів алергоїдів для АСИТ є актуальною.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Юр'єв С.Д., Гищак Т.В. (2022). Профіль сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей з алергопатологією в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30. Стаття надійшла: 12 липня 2022 р. Прийнято до друку: 20 жовтня 2022 р.

2. Yuriev S, Rodinkova V, Mokin V, Varchuk I, Sharikadze O, Marushko Y, Halushko B, Kurchenko A. Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. *Clin Mol Allergy*. 2023 Feb 3;21(1):1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z. PMID: 36737770; PMCID: PMC9898923.
3. Цетиризин – ефективний та безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень) Марушко, Ю.В., Московенко, О.Д., Галушко, Б.Л. *Сучасна педіатрія. Україна* 8(120): 55-61. doi:10.15574/SP.2021.120.55.
4. Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л., Юр'єв, С.Д., Гищак, Т.В., Московенко, О.Д. (2021). Клінічне значення антитіл класу IgG у діагностиці алергічних станів та контролі алерген-специфічної імунотерапії. *Огляд. Медична наука України (МНУ)*, 17(4). <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.18>

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн, матеріали дослідження та клінічна характеристика хворих

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця (Експертний висновок № 139 від 26.11.2020 року). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Діагностичні і лікувальні 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 їх батьками або законними представниками, для дітей від 14 до 18 років згода надавалась дітьми та їх батьками або законними представниками.

Дослідження проводилось з 2020 по 2024 рік на клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця, а саме: КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1», «Київська міська дитяча клінічна лікарня №3», клініка сімейної та функціональної медицини «FxMed», медичний центр «ТОВ Divergo-Нивки».

Загалом до дослідження було залучено 5838 дітей обох статей, які мали діагноз алергічного риніту, бронхіальної астми, кон'юктивіту, окремо або в поєднанні. Діагноз алергічних захворювань встановлювався згідно критеріїв GINA 2019a, ARIA 2019, EAACI Atopic dermatitis guidelines. Для виконання поставлених завдань дослідження залучались пацієнти, що мали сенсibilізацію до одного із наступних алергенів КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 та Der p 21. Для визначення сенсibilізації пацієнти були обстежені за допомогою молекулярного компонентного інмуоферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Дослідження проводилось на базі сертифікованої лабораторії Alex Diagnostics. Сенсibilізація до алергенів КДП встановлювалась при виявленні рівнів специфічних IgE вище 0,3 kUA/L до

алергомолекул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23, Der p 20 та Der p 21.

Оцінка стану пацієнта здійснювалась за ВАШ, запропонованою гайдлайнами EUFOREA (Європейська організація з досліджень та освіти в алергії та захворюваннях дихальних шляхів), в тому числі ARIA: де 0 мм – відсутність скарг чи впливу на якість життя, 100 мм – найбільш виражені скарги чи найбільш виражений вплив на якість життя. Для дітей до 6 років шкала дублювалась смайликами від усміхненого до засмученого. Питання згідно рекомендацій EUFOREA викладених в ARIA стосувались основних назальних симптомів (ринорея, свербіж, чхання, закладеність носа) та оцінки якості життя (вплив назальних симптомів на сон, повсякденні активності, можливість навчання, рівень загального неспокою). Для оцінки якості життя використовувався рекомендований EUFOREA опитувальник - PAEDIATRIC RHINOCONJUNCTIVITIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PRQLQ) у дітей до 12 років та RHINOCONJUNCTIVITIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE у дітей старше 12 років [113]. Оцінка показників, наведених у анкеті, проводилась за шкалою ВАШ по 100 мм шкалі.

Критерії включення в дослідження:

При ретроспективному аналізі результатів обстежень критеріями включення були:

- Діти з алергічними захворюваннями віком від 0 до 18 років обох статей з різних регіонів України
- Наявність результатів обстеження за допомогою PAMD
- Наявність atopічних захворювань

При проспективному дослідженні критеріями включення були:

- Діти з алергічним ринітом та у поєднанні з бронхіальною астмою віком від 3 до 18 років, діагноз у яких встановлений на основі критеріїв ARIA (2019), GINA (2019) та EAACI (2019).
- Наявність сенсibiliзації до алергенів КДП визначеної PAMD.

- наявність інформованої згоди батьків на участь в дослідженні

Критерії не включення в дослідження:

- відмова батьків у проходженні дослідження та наданні поінформованої згоди на участь в дослідженні.
- наявність в анамнезі анафілаксії при проведенні АСІТ;
- підвищена чутливість до допоміжних речовин препарату,
- неможливість дотримання пацієнтом схеми призначеного лікування;
- відсутність контролю бронхіальної астми;
- діти віком до 1 року;
- тяжкі імунopatологічні стани та імунodefіцити, в т.ч. онкологічні захворювання;
- тяжкі серцево-судинні захворювання, застосування антагоністів бета-адренорецепторів
- системні захворювання; цукровий діабет;

Дослідження складалось із 2 підготовчих та 6 основних етапів.

Підготовчий етап №1 – вивчення сучасних літературних джерел та поглядів на проблему, огляд актуальних робіт, що пов'язані з темою дослідження.

Підготовчий етап №2 – визначення мети та завдання дослідження, об'єкта та предмета дослідження, підготовка методологічної бази, обґрунтування методів дослідження, розробка критеріїв включення та виключення пацієнтів.

Основний етап №1 – ретроспективний аналіз результатів точної молекулярної алергодіагностики 5430 дітей віком від першого року життя до 18 років з різних регіонів України, що мають алергічні захворювання (алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит окремо або в комбінації). Було проаналізовано результати дослідження рівнів специфічних IgE до КДП у крові обстежених пацієнтів. Дослідження проводилося протягом 2018-2021 років.

Серед обстежених дітей хлопчиків було 3340 (61,5%), дівчаток – 2090 (38,5%). Всі діти були розподілені на 6 вікових груп: 0-2 роки; 3-5 років; 6-8

років; 9-11 років; 12-14 років; 15-17 років. Обстежені пацієнти проживали в різних регіонах України: у південному (Запорізька, Миколаївська, Одеська, Херсонська області), центральному (Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська, Полтавська, Хмельницька, Черкаська області), північному (Житомирська, Київська з містом Київ, Сумська, Чернігівська області), західному (Волинська, Закарпатська, Івано-франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька області) та східному (Донецька, Луганська, Харківська області).

У всіх дітей був вивчений індивідуальний профіль сенсibilізації.

Основний етап №2 – проведення клініко-анамнестичного обстеження 259 дітей віком від 3 до 17 років з АР та в поєднанні АР з БА, що звертались за консультативною допомогою на клінічні бази кафедри педіатрії післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О.Богомольця. Всі пацієнти були сенсibilізовані до алергенів КДП. Нами визначалась середня частота сенсibilізації до алергенів КДП – відсоток від максимально можливої сенсibilізації, де 0% відсутність сенсibilізації до жодної з 11 молекул, 100% - одночасна сенсibilізація до 11 молекул. Серед обстежених дітей був 161 (62,2%) хлопчик і 98 (37,8%) дівчат. Усіх дітей розподілено на 4 групи за ступенем тяжкості перебігу АР: легкий (перша група), середньої тяжкості (друга група), тяжкий (третьа група) та група дітей з АР у поєднанні з БА (четверта група, мали АР середнього та тяжкого ступеня). За віком всі діти були розподілені на 3 групи: 3-7 років 88 (34%) дітей, 8-12 років – 109 (40,9%) дітей, 13-17 років – 62 (23,9%) дітей. Всі обстежені пацієнти проживали в м. Києві.

Основний етап №3 – залучені на попередньому етапі 259 дітей були обстежені за допомогою РАМД, що дозволило встановити точний молекулярний профіль сенсibilізації даних пацієнтів. На даному етапі дослідження, для виконання поставлених завдань, проводився поділ пацієнтів за рівнем специфічних IgE на 4 класи: 1 клас – від 0,3 до 1 kUA/L, 2 клас – 1-5 kUA/L, 3 клас – 5-15 kUA/L, 4 клас – більше 15 kUA/L

Основний етап №4 – обстеження включених на другому етапі до дослідження пацієнтів з метою визначення показників FeNO та вивчення його динаміки з метою оцінки ризику розвитку БА та залежності від важкості клінічних проявів та тривалості перебігу захворювання. Розподіл пацієнтів проводився в залежності від рівня показників: до 20 ppb – низький, 20-35 ppb – середній, більше 35 ppb – високий (середній та високий показники згідно сучасних рекомендацій розцінювалися як маркер еозинофільного запалення нижніх дихальних шляхів) [114].

Основний етап №5 – оцінка рівнів сироваткового загального та специфічного IgE та їх зв'язок з тяжкістю та віком у дітей з персистуючим АР та поєднаним з БА при сенсibiliзації до алергенів КДП. Етап полягав у проведенні лабораторного обстеження, що стосувалось визначення загальних та специфічних IgE у 259, дітей залучених до дослідження на другому етапі дослідження.

Основний етап №6 - з метою вивчення ефективності АСІТ у дітей із персистуючим АР та сенсibiliзацією до КДП із використанням алергоїдів із підшкірним шляхом введення було проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 149 дітей віком від 5 до 17 років з АР та в поєднанні АР з БА, що були сенсibiliзовані до алергенів КДП.

Серед обстежених дітей було 89 (59,7%) хлопчиків і 60 (40,3%) дівчат. Всі обстежені пацієнти були поділені на дві групи. В першу (основну) групу були включені діти, які отримувала базисну терапію АР (згідно рекомендацій ARIA) в поєднанні з АСІТ. В другу (контрольну) групу включали пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію АР. В обох групах проводилось навчання дітей та батьків з приводу необхідних заходів, направлених на уникнення контактів з алергенами, та надавались рекомендації по ерадикації алергенів із навколишнього середовища, в якому проживали пацієнти.

2.2. Методика проведення провокаційних проб

В програмі алергологічного обстеження, починаючи з 2 етапу, для верифікації та ступеня вираженості сенсibiliзації до алергенів КДП

використовувалися провокаційні проби, а саме шкірне прик-тестування. Дослідження виконувалось в умовах клінічних баз кафедри педіатрії післядипломної освіти з дотриманням умов, передбачених протоколами чинного законодавства. Тестування проводили стандартизованими екстрактами алергенів виробництва Immunotek (Іспанія). Шкірні тести виконували виключно у період ремісії клінічних проявів при відсутності інших протипоказань до тестування *in vivo*. Обов'язковою була відміна антигістамінних препаратів за 10 діб перед тестуванням. Постановка та оцінка результатів шкірних проб здійснювалася згідно з вимогами Наказу МОЗ України та АМН України за № 127/18 від 02.04.02. Шкірне алерготестування проводили методом прик-тестів. Оцінка проводилася через 20 хвилин після постановки алергенів на шкіру. Перед проведенням прик-тестів з алергенами для правильної оцінки результатів проводилися дві контрольні проби: негативний контроль – фізіологічний розчин, який дозволяв оцінити реактивність шкіри та дермографізм, та позитивний контроль - з 0,01% розчином гістаміну, для прогностичної оцінки можливої реакції на алерген. Алергологічне тестування розпочинали лише у випадку позитивної реакції на гістамін та негативної - на фізіологічний розчин. Позитивною вважалася проба більше 3 мм, негативною - до 1 мм, сумнівною - від 1 до 3 мм. Для постановки проби шкіра тильної поверхні передпліччя оброблялася 70 % етиловим спиртом, на неї на відстані 2,0-2,5 см наносили краплі алергенів. Далі проводився прокол попередньо натягнутої шкіри за допомогою зірчастого ланцету до опору обмежувача. При появі виражених реакцій на шкірі в перші 10 хвилин ватними тампонами промокали надлишок алергену в місці проколу (тампон був окремим для кожної рідини). Алергічна реакція оцінювалася в міліметрах через 15-20 хвилин та вважалася позитивною при розмірі папули 3 мм та більше у порівнянні з контролями. Для проведення статистичної обробки використовувалася градація реакції за наступною схемою, напівкількісно, де 0 означає відсутність реакції; (+) піхур більший на 1 мм, ніж в негативному контролі; (++) піхур більший на 1-3 мм, ніж в негативному контролі; (+++) піхур більший на 3-5 мм, ніж в негативному контролі; (++++) піхур більший на >5 мм, ніж в негативному контролі [138].

2.3. Методика проведення лікування

Базисна терапія АР включала 3 кроки лікування. Перший крок – неседативні антигістамінні (анти-Н1) препарати (перорально або інтраназально), другий крок – інтраназальні кортикостероїди (іГКС), третій крок – іГКС в комбінації з неседативними антигістамінними (анти-Н1) препаратами (перорально або інтраназально). Пацієнти починали лікування в залежності від початкової вираженості симптомів, оцінених при проведенні опитувань за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Крок вниз або вгору по схемі лікування відбувався в залежності від рівня контролю АР, який визначався по оцінці вираженості симптомів за ВАШ раз на 10 днів. Базисну терапію припиняли при збереженні оцінки нижче 20 мм за ВАШ більш ніж протягом 10 днів.

Для лікування пацієнтів із АР, викликаним сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу, використовувались алергенні екстракти Alxoid, модифіковані глютаральдегідом (полімеризованим), адсорбовані на гелі з гідроксидом алюмінію для специфічної імунотерапії, що мають назву алергоїдів. Особливість алергоїдів – це висока імуногенність та безпека. Виробництво препаратів виконується компанією Immunotek, Іспанія. Immunotek стандартизує алергенні екстракти в біологічних одиницях (BU) відповідно до норм країн Європейського союзу. Біологічна концентрація екстрактів, які використовуються в Alxoid, вказана в терапевтичних одиницях (TU)/мл. 10000 TU/мл по білку еквівалентні 10000 BU/мл того ж немодифікованого екстракту. Ініціальна фаза лікування займала 4 тижні, далі пацієнт отримував підтримуючу дозу протягом мінімального рекомендованого терміну – 3 роки та більше за необхідності. Схема застосування АСІТ представлена в таблиці 2.3.1. Проведення АСІТ виконувалось з дотримання сучасних європейських протоколів та протоколу МОЗ України «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань» N 127/18 від 02.04.2002.

Таблиця 2.3.1. Схема початкового лікування

Флакони	Об'єм однієї ін'єкції	Інтервал	Дата	Примітка
А 2000 ТО/мл	0,2 мл	7 діб	0 день	
	0,5 мл	7 діб	7 день	
В 10 000 ТО/мл				
	0,2 мл	7 діб	14 день	
	0,5 мл	30 діб	21 день	
	0,5 мл	30 діб	Кожні 30 днів	
	0,5 мл			Підтримуюча терапія протягом 3-5 років

Порядок, який застосовувався для роботи з алергенами:

- забезпечувався високий рівень асептики при роботі з флаконами;
- для маніпуляцій використовувати шприци на 1 мл (для інсуліну) з голками 5/10 або 6/10, довжиною 1 см;
- перед ін'єкцією повільно струшувався флакон, щоб лікарський засіб набув гомогенного стану;
- дезінфікувався гумовий ковпачок флакона спиртом після чого вставлялась голка, та набиралась необхідна доза препарату;
- перед введенням препарату дезінфікувалось спиртом місце ін'єкції – дельтоподібна ділянка зовнішньої поверхні руки, захищуючи шкіру, повільно проводився прокол шкіри для досягнення підшкірного простору, проводилась перевірка, щоб голка не потрапила в судину, а кров не потрапила до шприца;
- шлях введення препарату – підшкірна ін'єкція;
- після введення препарату ділянку шкіри, куди зроблено ін'єкцію, не протирали, за потреби заклеювали стерильним гіпоалергенним пластиром.

Пацієнт залишався у медичному закладі щонайменше на 30 хвилин після ін'єкції, щоб у разі виникнення небажаних побічних реакцій могла відразу надаватись необхідна медична допомога згідно уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію» згідно до протоколу МОЗ України № 916 від 30.12.2015 р. Лікування проводилось на базі спеціалізованих клінічних баз кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики з дотриманням умов передбачених протоколами чинного законодавства.

2.4. Лабораторні методи дослідження

Рівень загального сироваткового IgE та рівень специфічних IgE до компонентів алергенів (sIgE) визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ALEX2, MADX diagnostic Австрія).

Система ALEX є твердофазним імунологічним аналізом. Екстракти алергенів або молекулярні алергени, зв'язані з наночастинками, осаджені на твердій фазі та утворюють макроскопічну матрицю. Спочатку алергени, зв'язані із зазначеними частинками, реагують зі специфічним IgE, який знаходиться у зразку пацієнта. Після закінчення періоду інкубації неспецифічний IgE відмивається. Потім додають мічене ферментом детекторне антитіло до IgE людини, яке утворює комплекс зі специфічним IgE, зв'язане із твердою фазою. Після другої стадії промивки додають субстрат, який перетворюється на нерозчинний забарвлений осад за допомогою зв'язаного з антитілами ферменту. Реакцію фермент-субстрат зупиняють шляхом додавання блокуючого реагенту. Кількість осаду пропорційна концентрації специфічного IgE у зразку пацієнта. Після завершення тесту зображення матриці аналізували за допомогою приладу Image Explorer аналізу (Австрія). Результати тесту аналізували за допомогою програмного забезпечення MADx Raptor в одиницях вимірювання IgE - kU/L.

Вміст алергенспецифічних IgE до компонентів алергенів оцінювали наступним чином: алерген не визначається або від'ємний (<0,3 kU/L, клас 0); рівень IgE низький (0,3-1 kU/L, клас 1), середній рівень IgE (1-5 kU/L, клас 2),

високий рівень IgE (5-15 kU/L, клас 3), дуже високий рівень IgE (>15 kU/L, клас 4).

2.5. Статистична обробка

Для аналізу отриманих даних застосовано наступні статистичні методи дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро–Уїлка та Д`Агостіно-Пірсона; для представлення даних визначалась $M+SE$ та $Me(IQR)$; множинні порівняння груп проведено за допомогою розрахунку критерію χ^2 та визначення двосторонньої критичної області; множинне порівняння варіаційних рядів при розподілу, що відрізнявся від нормального, відбувалось за допомогою однофакторного аналізу ANOVA з допомогою визначення критерія Крускала-Уолліса з використанням post-hoc тесту з використанням критерія Данна (Q). Використовувалась метод Каплана-Майера з побудовою кривої виживання для прогнозування виникнення випадків загострення. Аналіз даних виконано в статистичних пакетах «MedStat v 5.2», «IBM SPSS Statistics Base v.22», «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan, 2017).

РОЗДІЛ 3. СПЕКТР КЛІЩОВОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ У ДІТЕЙ РІЗЬКОГО ВІКУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОЧНОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОДІАГНОСТИКИ В УКРАЇНІ

На першому етапі дослідження з метою визначення профілю сенсibilізації до КДП у дітей України з різними алергічними захворюваннями та встановлення його вікових та регіональних особливостей було обстежено 5430 дітей за допомогою методів Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@), точної молекулярної алергодіагностики.

Серед 5430 обстежених дітей України сенсibilізація до алергенів КДП була виявлена у 1705 (31,4%) дітей. Серед пацієнтів, сенсibilізованих до КДП, достовірно частіше зустрічалась сенсibilізація до екстракту *Dermatophagoides pteronyssinus* - 1428 (80,5%) дітей при порівнянні із сенсibilізацією до *Dermatophagoides farinae*, яка була виявлена у 1271 (71,7%) пацієнтів ($\chi^2=31,84$, $p<0,001$). З них 1182 (66,7%) пацієнта були сенсibilізовані одночасно до обох екстрактів кліщів (Der p та Der f). Сенсibilізація до інших видів кліщів була не поширеною та обумовлювалась перехресною реактивністю за рахунок білка NPC2 Family, що є складовою алергенів кліщів групи 2. Так, серед дітей із алергопатологією та сенсibilізацією до алергенів Der p та Der f чутливість до *Glycyphagus domesticus* (Gly d 2) виявлялась у 211 (12,4%) дітей, тоді як чутливість до *Lepidoglyphus destructor* (Lep d 2) - у 277 (16,3%) пацієнтів.

Кліщова моносенсibilізація була виявлена у 625 (36,6%) дітей. Решта пацієнтів мали хоча б одну сенсibilізацію до алергенів інших груп, як респіраторних так і харчових.

У дітей із сенсibilізацією до алергенів КДП виявлялась одночасна чутливість до інших видів респіраторних алергенів: до шерсті тварин - у 656 (38,5%) дітей, лугових трав - у 414 (24,3%), пилку весняних дерев - у 504 (29,6%), чагарників - у 456 (26,8%) та плісняви - у 240 (14,1%) пацієнтів.

Дані щодо визначення кліщової сенсibilізації серед обстежених пацієнтів з урахуванням віку представлені в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1. Частота сенсibilізації до алергенів КДП у дітей з урахуванням віку.

Вік, роки	Кількість дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією до КДП (Der p + Der f)	
		абс.	%, ВІ 95%
0-2	773	134	17,3% (14,7-20,1%)
3-5	1599	441	27,6% (25,4-29,8%)
6-8	1329	456	34,3% (31,8-36,9%)
9-11	926	367	39,6% (36,5-42,8%)
12-14	503	201	40,0% (35,7-44,3%)
15-17	300	106	35,3% (30,0-40,8%)
Разом:	5430	1705	31,4%

Як видно із даних таблиці 3.1.1, найчастіше сенсibilізація до алергенів КДП спостерігалась у дітей шкільного віку (у 34,3-40,0% випадків).

Графічне представлення частоти сенсibilізації до алергенів КДП (Der p + Der f) з урахуванням стандартного відхилення і вірогідного інтервалу (95%) представлено на рисунку 3.1.1.

Як видно із даних, представлених на рисунку 3.1.1, у дітей шкільного віку достовірно частіше спостерігалась сенсibilізація до алергенів КДП - у 1130 (37%) дітей, в порівнянні з обстеженими дошкільного віку – у 575 (24,2%) пацієнтів ($p < 0,001$). Встановлена достовірна різниця у кількості сенсibilізованих до алергенів КДП між групою дітей віком 0-2 років, та іншими групами: 3-5 років ($\chi^2 = 31,16$, $p < 0,001$), 6-8 років ($\chi^2 = 74,44$, $p < 0,001$), 9-11 років ($\chi^2 = 105,40$, $p < 0,001$), 12-14 років ($\chi^2 = 78,03$, $p < 0,001$) та 15-17 років ($\chi^2 = 36,16$, $p < 0,001$). Згідно наших даних найменша кількість сенсibilізованих до алергенів КДП була серед дітей віком до 3 років. Виявлена статистична відмінність між частотою сенсibilізації у дітей віком 3-5 років із пацієнтами: 6-8 років ($\chi^2 = 15,12$, $p = 0,010$), 9-11 років ($\chi^2 = 37,93$, $p < 0,001$) та 12-14 років ($\chi^2 = 25,88$, $p < 0,001$). Між групами дітей шкільного

віку достовірних відмінностей щодо частоти сенсibilізації до алергенів КДП не було виявлено.

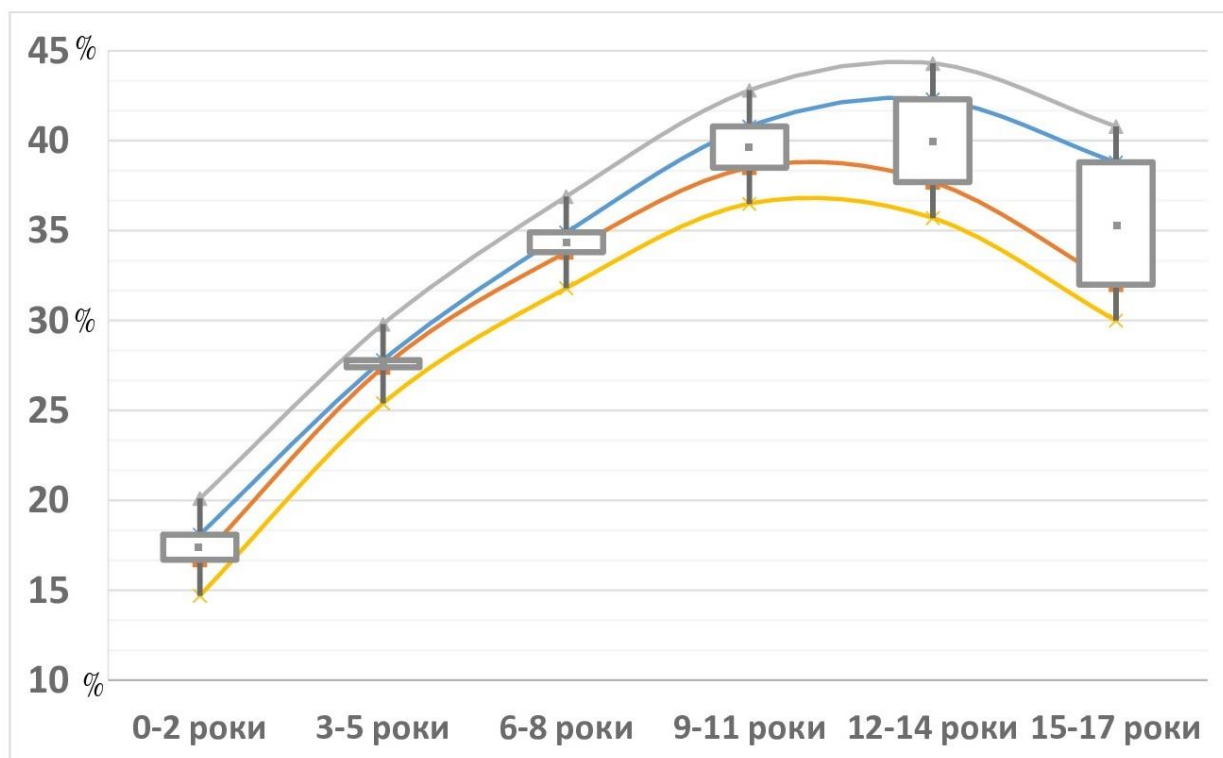


Рис. 3.1.1 Показники частоти сенсibilізації (%) до алергенів КДП з урахуванням стандартного відхилення і вірогідного інтервалу (95%, $p < 0,05$) у дітей різного віку.

Звертає на себе увагу темп збільшення кількості сенсibilізованих дітей до алергенів КДП у дошкільному віці, що складав +10,3% за 3 роки, або в середньому +3,43% за рік. Кількість сенсibilізованих пацієнтів при порівнянні групи дітей 0-2 років із групою 6-8 років з віком збільшилась практично в 1,98 разів ($p < 0,05$). Отримані дані можуть слугувати основою для впровадження профілактичних заходів (таких як боротьба з пилом в навколишньому середовищі) у дітей цієї вікової групи, коли вони є найбільш вразливі до розвитку подібного виду чутливості.

Дані про частоту виявлення сенсibilізації до алергенів КДП з урахуванням регіону проживання наведені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2. Частота виявлення сенсibiliзації до КДП у дітей з алергопатологією в Україні з урахуванням регіону проживання.

Регіон України	Кількість дітей	Кількість дітей з сенсibiliзацією до КДП (Der p + Der f)	
		абс.	%, 95% ВІ
Північ	3152	819	26,0% (24,5%-27,5%)
Південь	444	144	32,4% (28,2-36,9%)
Захід	1049	507	48,3%(45,3-51,4%)
Схід	485	130	26,8% (23,0-30,8%)
Центр	300	105	35,0% (29,7-40,5%)
Разом	5430	1705	31,4 %

Як видно із даних таблиці 3.1.2, найчастіше сенсibiliзація до алергенів КДП спостерігалась у дітей західних регіонів України - у 507 (48,3%) випадків.

Показники частоти сенсibiliзації до алергенів КДП у різних регіонах України з урахуванням стандартного відхилення і 95% довірчого інтервалу представлено на рисунку 3.1.2.

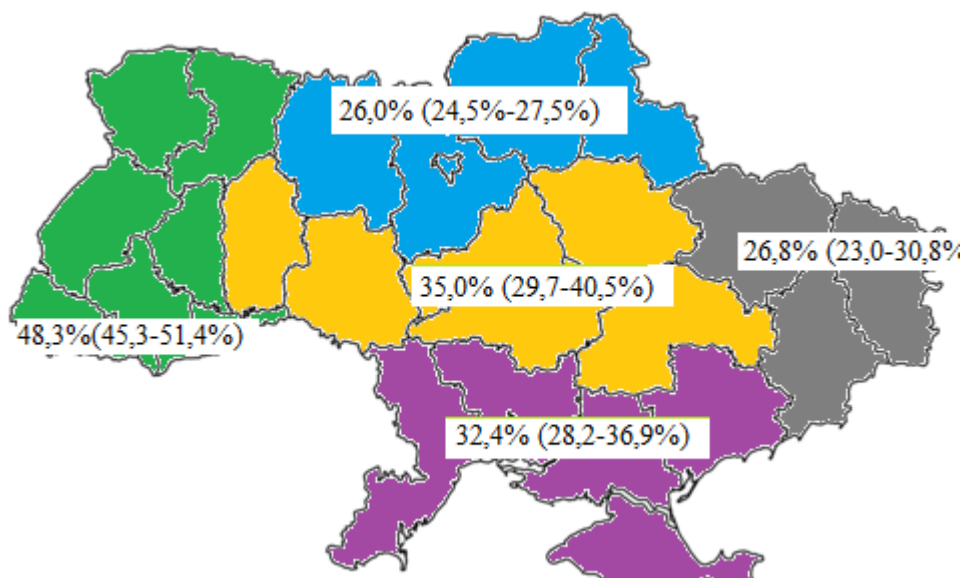


Рис. 3.1.2. Показники частоти сенсibiliзації (%) з урахуванням стандартного відхилення і 95% довірчого інтервалу у дітей з сенсibiliзацією до алергенів КДП з урахуванням регіону проживання.

Відповідно до даних, наведених на рисунку 3.1.2, у дітей західного регіону достовірно частіше була виявлена сенсibilізація до алергенів КДП у порівнянні з північним ($\chi^2 = 171,2$, $p=0,001$), південним ($\chi^2 = 32,4$, $p=0,001$), східним ($\chi^2 = 65,9$, $p=0,001$) та центральним ($\chi^2 = 16,62$, $p<0,002$) регіоном проживання.

Була встановлена відмінність частоти сенсibilізації до алергенів КДП між північним та центральним регіонами ($\chi^2 = 10,15$, $p=0,038$).

Профіль сенсibilізації до окремих алергенів КДП у обстежених пацієнтів представлений в таблиці 3.1.3.

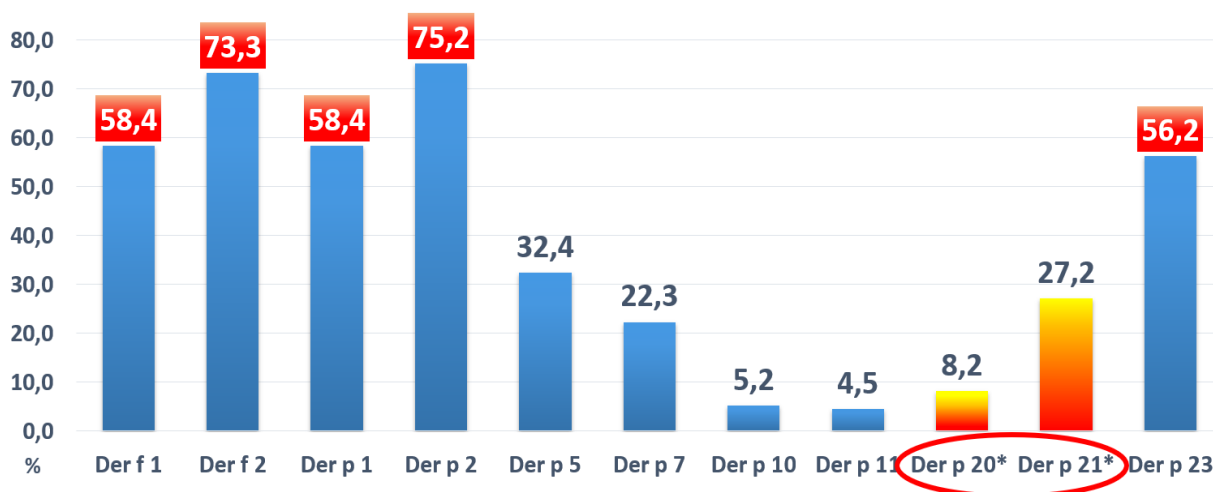
Таблиця 3.1.3. Профіль сенсibilізації до алергенів кліща домашнього пилю у обстежених дітей

Алергенна молекула	Кількість сенсibilізованих дітей до окремих молекул КДП (n = 1705)	
	абс	%, 95% ВІ
Der f 1	995	58,4% (56% - 60,7%)
Der f 2	1249	73,3% (71,1% - 75,3%)
Der p 1	995	58,4% (56% - 60,7%)
Der p 2	1282	75,2% (73,1% - 77,2%)
Der p 5	552	32,4% (30,2% - 34,6%)
Der p 7	380	22,3% (20,3% - 24,3%)
Der p 10	88	5,2% (4,2% - 6,3%)
Der p 11	76	4,5% (3,5% - 5,5%)

Der p 20	140	8,2% (7,0%-9,6%)
Der p 21	464	27,2% (25,1%-29,4%)
Der p 23	958	56,2% (53,8% - 58,5%)

Як видно з даних, наданих в таблиці 3.1.3, найчастіше зустрічалась сенсibilізація до Der f 1 (58,4%), Der f 2 (73,7%), Der p 1 (58,4%), Der p 2 (75,2%), Der p 23 (56,2 %). Також відмічався високий рівень сенсibilізації і до молекул Der p 5 (32,4%) та Der p 7 (22,3%). В той же час, сенсibilізація до Der p 11, була виявлена нами лише у 76 (4,5%) пацієнтів.

Серед нових алергенів КДП, що почали визначатись останнім часом, частіше зустрічалася сенсibilізація до молекули Der p 21 – у 464 (27,2%) дітей, що представлено на рисунку 3.1.3.



Примітка: *- нові молекули за ALEX2

Рис. 3.1.3. Частота (%) виявлення сенсibilізації до окремих молекул КДП у обстежених дітей.

Відповідно до рисунку 3.1.3. спостерігається, що значно рідше виявлялась сенсibilізація до нової молекули Der p 20 – у 140 (8,2%) пацієнтів, однак звертає

на себе увагу, що поширеність сенсibilізації до цього алергену КДП є більш розповсюдженою ніж до молекул Der p 10 та Der p 11.

Дані щодо рівню специфічного IgE до алергенних молекул КДП наведені в таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4. Показник вмісту sIgE до молекул КДП у дітей (M±SE(kU/L))

Молекула КДП	Рівень sIgE серед обстежених дітей із сенсibilізацією, kU/L (M±SE)
Der f 1	19,3±15,1
Der f 2	32,3±16,8
Der p 1	16,7±13,6
Der p 10	13,3±16,5
Der p 11	0,9±1,2
Der p 2	31,7±16,9
Der p 20	11,5±14,6
Der p 21	24,7±17,6
Der p 23	19,5±15,7
Der p 5	19,6±15,7
Der p 7	20,4±16,0

Як видно із таблиці 3.1.4, найвищий зареєстрований рівень sIgE у дітей відмічався до алергенів Der f 2 і Der p 2. Серед обстежених пацієнтів середній рівень sIgE становив 32,3±16,8 kU/L для молекули Der f 2 і 31,7±16,9 kU/L - для молекули Der p 2. Третє місце у загальній вибірці займала нова молекула Der p 21 (24,7±17,6 kU/L). Найнижчий рівень sIgE був відмічений до Der p 11. Середній рівень загального IgE серед дітей був 371,23 kU/L.

Отже нами було виявлено, що сенсibilізація до алергенів КДП серед дітей з алергопатологією в Україні становить в середньому 31,4%. У дітей шкільного віку частіше ($p < 0,001$) спостерігається сенсibilізація до алергенів КДП в порівнянні з дітьми дошкільного віку – у 37,0% та 24,2% відповідно. Сенсibilізація до

алергенів КДП переважає серед дітей з алергопатологією, що проживають у західних регіонах України (у 42,5% пацієнтів) у порівнянні зі східним, південним, центральним та північним регіонами (у 26,8-35,4% дітей). Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 - 58,4%, до Der f 2 - 73,7%, до Der p 1 - 58,4%, до Der p 2 - 75,2%, до Der p 23 - 56,2%. Вперше встановлено рівень сенсibilізації до нових молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні - до Der p 20 – у 8,2% дітей та до Der p 21 – у 27,2% пацієнтів.

Отримані результати свідчать про вікові та регіональні особливості профілів сенсibilізації до КДП у дітей із алергопатологією. Враховуючи наявність сенсibilізації до алергенів КДП у дітей з перших років життя, необхідно дослідження подальшого перебігу алергічного захворювання та визначення оптимального віку (вікно можливостей) для призначення АСИТ.

Матеріали даного розділу представлені в роботах:

1. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Юр'єв С.Д., Гищак Т.В. (2022). Профіль сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей з алергопатологією в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30. Стаття надійшла: 12 липня 2022 р. Прийнято до друку: 20 жовтня 2022 р.
2. Yuriev S, Rodinkova V, Mokin V, Varchuk I, Sharikadze O, Marushko Y, Halushko B, Kurchenko A. Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. Clin Mol Allergy. 2023 Feb 3;21(1):1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z. PMID: 36737770; PMCID: PMC9898923.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ПЕРСИСТУЮЧИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ ТА СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ ДО КЛІЩІВ ДОМАШНЬОГО ПИЛУ.

4.1. Клінічна характеристика дітей сенсibilізованих до алергенів КДП з персистуючим алергічним ринітом та у поєднанні з бронхіальною астмою.

На другому етапі дослідження з метою визначення клініко-анамнестичних, лабораторних та функціональних особливостей у дітей з АР та при поєднаному перебігу із БА з урахуванням спектру сенсibilізації до алергенів КДП було обстежено 259 дітей.

Серед 259 обстежених пацієнтів з АР, сенсibilізованих до алергенів КДП, вираженість клінічних симптомів частіше відповідала середньому або легкому ступеню тяжкості цього захворювання - у 86 (34,4%) та 89 (33,2%) дітей відповідно. Дані наведені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1. Розподіл обстежених дітей з урахуванням тяжкості перебігу АР

№ групи	Клінічна група	n	%, 95% ДІ
1	АР, легкого ступеня тяжкості	86	33,2 (31.3- 35) ^{3,4}
2	АР, середнього ступеня тяжкості	89	34,4(32.1- 37) ^{3,4}
3	АР, тяжкого ступеня	42	16,2 (11.9- 20.4) ^{1,2}
4	АР з БА	42	16,2(11.9- 20.4) ^{1,2}
Всього	Всього	259	100

Примітка: ¹- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та першою групою; ²- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та другою групою; ³- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та третьою групою; ⁴- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та четвертою групою;

Пацієнти, які мали характерні ознаки тяжкого перебігу АР чи АР в поєднанні з БА, зустрічались достовірно рідше – по 42 (16,2%) дитини в кожній групі відповідно, в порівнянні з хворими з легким ($\chi^2=8,2$, $p<0,05$) та середнім ($\chi^2=11,3$, $p<0,05$) ступенем тяжкості перебігу АР.

Статистично значущих відмінностей у кількості пацієнтів при порівнянні груп із легким і середньої тяжкості ($p>0,05$) перебігом АР, та між тяжким АР та АР з БА ($p>0,05$), виявлено не було.

Дані щодо розподілу дітей за статтю з урахуванням ступеню тяжкості перебігу АР представлені в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2. Розподіл дітей з АР за статтю з урахуванням ступеню тяжкості перебігу захворювання.

	АР, легкого ступеня тяжкості, n (%; 95% ДІ)	АР, середнього ступеня тяжкості, n (%; 95% ДІ)	АР, тяжкого ступеня, n (%; 95% ДІ)	АР з БА, n (%; 95% ДІ)	Всього, n (%; 95% ДІ)
Хлопці	53 (61,6%; 51,4-71,8%)	59 (66,3%; 56,1-76,5%)	26 (61,9%; 43,6%-80,2%)	23 (54,8% - 37,8% - 71,8%)	161 (62,2%; 54,6%-69,7%)
Дівчата	33 (38,4%; 28,2% - 48,6%)	30 (33,7%; 23,5% - 43,9%)	16 (38,10%; 19,8% - 56,4%)	19 (45,2%; 28,2% - 62,2%)	98 (37,8%; 28,3%-47,4%)
χ^2 ; p-value*	6,43; $p < 0,05$	8,62; $p < 0,05$	2,44; $p > 0,05$	1,14; $p > 0,05$	13,48; $p < 0,05$

Примітки: * χ^2 – статистичні порівняння кількості хлопчиків та дівчаток проведені в межах групи за тяжкістю перебігу АР.

За даними, наведеними в таблиці 4.1.2, серед дітей з АР, сенсibilізованих до алергенів КДП, перебіг захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості достовірно частіше зустрічався у хлопців - у 61,6% ($\chi^2 = 6,43$; $p < 0,05$) та 66,3% ($\chi^2 = 8,62$; $p < 0,05$) пацієнтів у відповідних групах.

Серед дітей з тяжким перебігом АР чи при поєднанні АР з БА превалювали хлопці, проте статистичної достовірності не встановлено.

Середній вік пацієнтів з різною тяжкістю перебігу АР суттєво не відрізнявся між групами і був в межах статистичної похибки. Дані наведені в таблиці 4.1.3.

Таблиця 4.1.3. Середній вік обстежених дітей з АР в залежності від ступеня тяжкості, роки (M, \pm SD)

Ознака	Легкий	Середній	Тяжкий	АР+БА	Загально
Середній вік	9,0 \pm 2,6	8,3 \pm 3,3	8,2 \pm 3,8	7,8 \pm 3,0	8,6 \pm 2,8

Як видно із таблиці 4.1.3 середній вік обстежених пацієнтів коливався у межах від 7,8 \pm 3,0 роки до 9,0 \pm 2,6 років.

Дані по розподілу дітей з АР в залежності від віку та тяжкості перебігу захворювання представлені в таблиці 4.1.4.

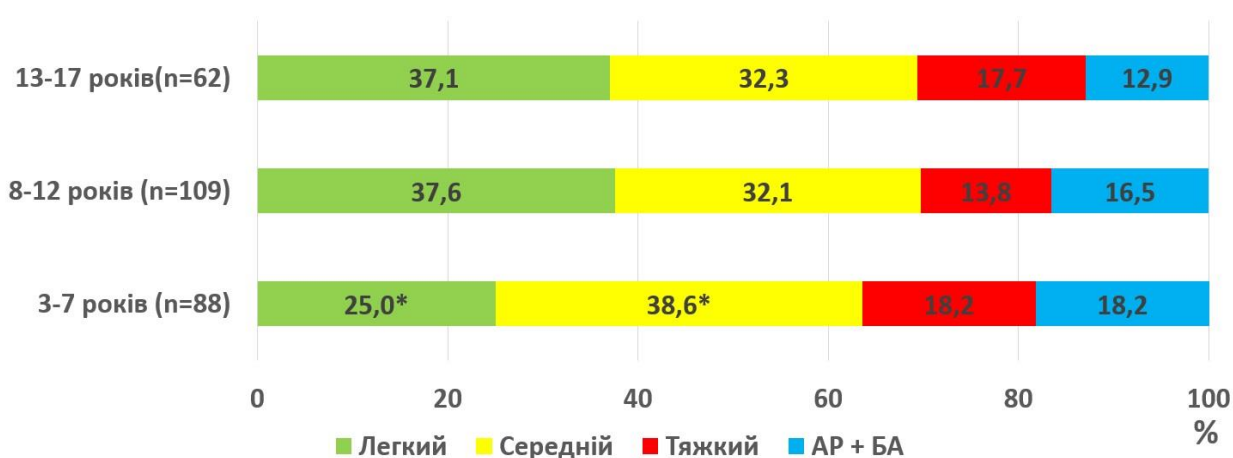
Таблиця 4.1.4. Розподіл дітей з АР в залежності від віку та тяжкості перебігу захворювання

Вік	Легкий, 1		Середній, 2		Тяжкий, 3		АР + БА, 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
3-7 років (n=88)	22	25,0 ²	34	38,6 ^{1,3,4}	16	18,2 ²	16	18,2 ²
8-12 років (n=109)	41	37,6 ^{3,4}	35	32,1 ^{3,4}	15	13,8 ^{1,2}	18	16,5 ^{1,2}
13-17 років (n=62)	23	37,1 ^{3,4}	20	32,3 ^{3,4}	11	17,7 ^{1,2}	8	12,9 ^{1,2}

Примітка: ¹- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю.

Відповідно до таблиці 4.1.4., в усіх групах, окрім групи 3-7 років, частота виявлення АР різних форм за тяжкістю перебігу відповідає даним таблиці 4.1.1. У дітей цієї вікової групи достовірно рідше виявлявся АР легкого ступеня тяжкості в порівнянні з середнім ступенем тяжкості, що частково вказує на проблеми діагностики дітей у цій віковій групі, в тому числі через неспецифічність симптомів.

Візуалізація даних, щодо розподілу дітей з АР в залежності від віку та тяжкості перебігу захворювання представлена на рисунку 4.1.1.



Примітка: * - статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$, $\chi^2=3.96$) між зазначеними групами за тяжкістю у дітей 3-7 років

Рис. 4.1.1. Розподіл дітей з АР в залежності від віку та тяжкості перебігу захворювання

Як видно з рисунку 4.1.1., при порівнянні обстежених нами дітей відмінності в результатах з загальним розподілом по тяжкості наведеним в таблиці 4.1.1., спостерігався лише в групі 3-7 років, де частіше виявлявся алергічний риніт середнього ступеня тяжкості в порівнянні з легким ($\chi^2=3.96$,

$p < 0.05$). У всіх інших групах розподіл пацієнтів за тяжкістю відповідав загальним даним, відмічалось переважання легкого та середнього АР над тяжким та АР з БА.

Серед обстежених дітей під час первинного звернення були встановлені відмінності в частоті виявлення окремих симптомів, які залежали від тяжкості АР. Результати обстеження наведені в таблиці 4.1.5.

Як видно із даних, наведених у таблиці 4.1.5, в разі легкого ступеня перебігу АР у обстежених дітей найбільш поширеним симптомом було чхання - у 67 (81,7%) дітей, яке частіше мало спорадичний характер, проте статистичної відмінності з іншими групами виявлено не було. Інші назальні та офтальмологічні симптоми у дітей з легким ступенем перебігу АР зустрічались рідше (14,6-56,1%).

У випадку середнього ступеня тяжкості перебігу АР у обстежених дітей відмічалось поєднання декількох ключових назальних симптомів, таких як: закладеність носа - у 69 (77,5%), ринорея - у 68 (76,4%), чхання - у 57 (64%) дітей. Також у порівнянні з легкою формою перебігу АР в цій групі хворих пацієнтів відмічались частіше ($p < 0,05$) скарги на погіршення загального стану: зміна настрою - у 60 (67,4%, $\chi^2=108,10$), втома - у 45 (50,6% $\chi^2=87,9$), головний біль - у 39 (43,8%, $\chi^2=66,2$), втрата апетиту - у 32 (36%, $\chi^2=44,6$) дітей.

Таблиця 4.1.5. Частота виявлення окремих клінічних симптомів у дітей з АР в залежності від тяжкості перебігу.

Симптоми під час першого візиту	Легкий, 1		Середній, 2		Тяжкий, 3		АР+БА, 4	
	n=86	%	n=89	%	n=42	%	n=42	%
Чхання	67	81,7	57	64,0	23	54,8	30	71,4
Ринорея	46	56,1 ²	68	76,4 ¹	31	73,8	31	73,8
Закладеність носа	27	32,9 ^{2,3,4}	69	77,5 ¹	40	95,2 ¹	35	83,3 ¹
Свербіж в носі	35	42,7 ³	39	43,8	29	69,0 ¹	25	59,5
Постназальне затікання	2	2,4 ^{2,3,4}	32	36,0 ^{1,3,4}	37	88,1 ^{1,2}	36	85,7 ^{1,2}
Кашель	1	1,2 ^{2,3,4}	25	28,1 ^{1,3,4}	35	83,3 ^{1,2}	41	97,6 ^{1,2}
Візинг	0	0,0 ^{3,4}	2	2,2 ^{3,4}	15	35,7 ^{1,2,4}	34	81,0 ^{1,2,3}
Свербіж в ротоглотці	29	35,4 ⁴	26	29,2 ⁴	12	28,6 ⁴	27	64,3 ^{1,2,3}
Сльозотеча	15	18,3 ⁴	12	13,5 ^{3,4}	17	40,5 ²	22	52,4 ^{1,2}
Фотофобія	12	14,6 ⁴	5	5,6 ^{3,4}	13	31,0 ²	20	47,6 ^{1,2}
Втрата апетиту	1	1,2 ^{2,3,4}	32	36,0 ^{1,3,4}	35	83,3 ^{1,2}	31	73,8 ^{1,2}
Зміна настрою	2	2,4 ^{2,3,4}	60	67,4 ¹	36	85,7 ¹	29	69,0 ¹
Головний біль	0	0,0 ^{2,3,4}	39	43,8 ³	36	85,7 ^{1,2}	26	61,9 ¹
Втома	0	0,0 ^{2,3,4}	45	50,6 ^{1,3,4}	40	95,2 ^{1,2}	39	92,9 ^{1,2}

Примітка: ¹- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю;

Відмінності у виявленні окремих симптомів у обстежених пацієнтів із персистуючим АР та сенсибілізацією до КДП представлено на рисунку 4.1.2.

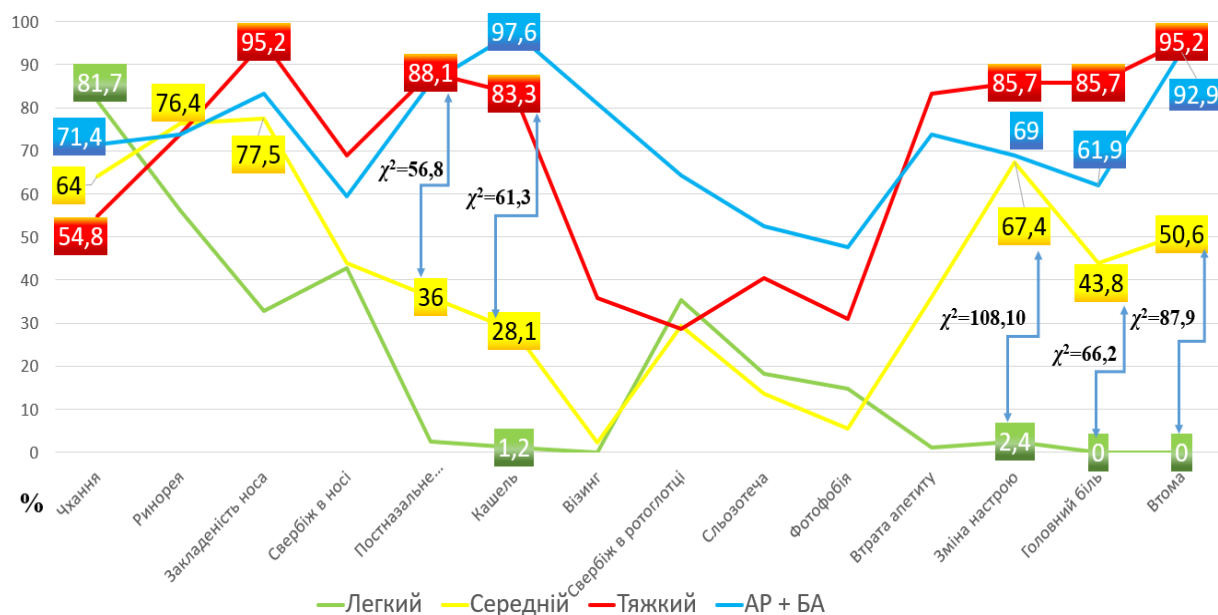


Рис. 4.1.2. Частота виявлення окремих клінічних симптомів у дітей з АР в залежності від тяжкості перебігу.

Як видно із рисунку 4.1.2., для пацієнтів із тяжким перебігом АР провідними скаргами, на відміну від дітей з легким АР, були: закладеність носа - у 40 (95,2%, $\chi^2=59,1$) дітей, постназальне затікання - у 37 (88,1%, $\chi^2=104,7$) та кашель - у 35 (83,3%, $\chi^2=113,3$) пацієнтів. Серед пацієнтів з тяжким перебігом АР 83,3-95,2% дітей мали скарги на значне погіршення загального стану, через що вони не могли займатись повсякденними справами (відвідувати навчальні заклади, гуртки, секції, грати з однолітками).

У дітей з БА, АР мав різну тяжкість, тому частота виявлення окремих назальних симптомів була меншою, ніж у пацієнтів з тяжким перебігом АР. Провідними симптомами у даної групи пацієнтів був кашель - у 41 (97,6%) дитини та візинг - у 34 дітей (81%). Детальна частота виявлення окремих скарг у дітей з АР різного ступеня тяжкості та при поєднанні з БА наведена в таблиці 4.1.5.

Особливості даних анамнезу у обстежених дітей з АР наведені в таблиці 4.1.6.

Таблиця 4.1.6. Особливості анамнестичних даних у обстежених дітей з АР та сенсibilізацією до алергенів КДП.

Анамнестичні дані	Легкий, 1		Середній, 2		Тяжкий, 3		АР+БА, 4	
	n=8 6	%	n=8 9	%	n=4 2	%	n=4 2	%
Атопічний анамнез	32	39,0 ^{3,4}	38	42,7 ^{3,4}	31	73,8 ^{1,2}	33	78,6 ^{1,2}
Штучне вигодовування	24	29,3	29	32,6	12	28,6	11	26,2
Обтяжений сімейний алергологічний анамнез	40	48,8 ³	45	50,6	31	73,8 ¹	29	69,0
Пасивне куріння в сім'ї	19	23,2	17	19,1	10	23,8	11	26,2

Примітка: ¹- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю;

При детальному зборі анамнезу було встановлено, що пацієнти з тяжким АР та при поєднанні з БА частіше мали обтяжливий атопічний та алергологічний сімейний анамнез ($p < 0,05$), ніж у пацієнти з легким і середнім ступенем тяжкості.

Статистичних відмінностей у частоті виявлення в анамнезі штучного вигодовування та пасивного куріння в сім'ї серед обстежених груп дітей з АР виявлено не було.

В межах збору анамнестичних даних, серед батьків, проводилося опитування з приводу факторів, які на їхню думку могли слугувати тригером, що вплинув на початок розвитку АР. Батьки надавали свої відповіді в довільній формі, після чого можливі чинники були структуровані у спільні групи, отримані дані представлені в таблиці 4.1.7.

Таблиця 4.1.7. Фактори, що вплинули на розвиток АР згідно опитування батьків серед обстежених дітей.

Фактор, що вплинув на розвиток алергії	Обстежені діти	
	n=259	%
Важко відповісти	77	29,7
Інфекційні захворювання, що супроводжувались тяжким перебігом (Кір, вітряна віспа, червона висипка, паротит, грип, Covid-19*, ГРВІ без встановленої етіології)	82	30,6
* - Covid-19	18	6,9
Стрес	10	3,9
Зміна місця проживання (переїзд до іншого регіону, переїзд з міста до села чи навпаки)	24	9,3
Початок відвідування дитячого колективу (школа, садочок, розвиваючі гуртки, спортивні секції)	59	22,8
Інше (поодинокі відповіді, що не підпадали під інші категорії)	7	2,7

Як видно з таблиці 4.1.7., 77 (29,7%) батьків не відмічали факторів, що сприяли, на їх думку, розвитку АР. Часто батьки пов`язували дебют АР із

перенесеними тяжкими інфекційними хворобами та початком відвідування дитячих колективів – 82 (30,6%) та 59 (22,8%) пацієнтів відповідно. Звертає на себе увагу, що у 18 (6,9%) дітей батьки пов'язують розвиток алергічного риніту із перенесеним Covid-19. Такий зв'язок відмічали й інші автори, які звертали увагу на перебудову імунної системи у пацієнтів, що перенесли Covid-19, з посиленням гіперреактивності їх імунної відповіді на алергени.

У всіх обстежених були вивчені окремі показники периферичної крові та назоцитогамі. Отримані результати представлені в таблиці 4.1.8.

Таблиця 4.1.8. Зміни окремих показників периферичної крові та назоцитогамі обстежених дітей.

Показники	Легкий, 1		Середній, 2		Тяжкий, 3		АР+БА, 4	
	n=86	%	n=89	%	n=42	%	n=42	%
Лейкоцитоз	1	1,2 ^{3,4}	2	2,2 ³	9	21,4 ¹	7	16,7 ¹
Лімфоцитоз	5	6,1	6	6,7	5	11,9	9	21,4
Еозинофілія	3	3,7 ^{3,4}	8	9,0	9	21,4 ¹	12	28,6 ¹
Еозинофілія назоцитогамі	5	6,1 ³	13	14,6	11	26,2 ¹	5	11,9

Примітка: ¹- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю;

Як видно із даних, наведених у таблиці 4.1.8, еозинофілія периферичної крові частіше ($p < 0,05$) зустрічалась у пацієнтів з тяжким перебігом АР та при поєднанні АР з БА у 9 (21,4%, $\chi^2=7,84$) та 12 (28,6%, $\chi^2=13,63$) дітей відповідно, ніж у пацієнтів з легкою формою АР. Для дітей з тяжким перебігом АР, в

порівнянні з легким АР, більш характерною була еозинофілія назального секрету ($\chi^2=8.1$, $p<0,05$).

В програмі алергологічного обстеження були проведені шкіряні прик-тести. При проведенні цих тестів спостерігались певні труднощі. Так, у 5,8-9,5% пацієнтів, з різною тяжкістю АР, проведення прик-тестів було неможливим у зв'язку з гіперчутливістю шкіри. Результати проведених прик-тестів відображені в таблиці 4.1.9.

Таблиця 4.1.9. Результати шкірних прик-тестів до екстракту Der p та Der f у обстежених дітей з персистуючим АР.

Der p								
Вираженість реакцій	Легкий, 1		Середній, 2		Тяжкий, 3		АР + БА, 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	2	2,2	0	0,0	1	2,4
+	4	4,7	1	1,1	1	2,4	1	2,4
++	8	9,3	4	4,5	4	9,5	7	16,7
+++	50	58,1	65	73,0	18	42,9	20	47,6
++++	19	22,1	14	15,7	16	38,1	9	21,4
Der f								
0	2	2,3	1	1,1	1	2,4	3	7,1
+	2	2,3	1	1,1	1	2,4	0	0,0
++	8	9,3	4	4,5	1	2,4	5	11,9
+++	44	51,2	65	73,0	22	52,4	20	47,6
++++	25	29,1	15	16,9	14	33,3	10	23,8
Оцінка неможлива	5	5,8	3	3,4	3	7,1	4	9,5

Як видно із даних таблиці 4.1.9. виразність прик-тестів до екстрактів КДП – Der p та Der f, що відповідала «++++», спостерігалась при тяжкому АР у 33,3-

38,1% випадків; при середньотяжкому перебізі АР частіше спостерігалась шкіряна реакція на «+++» - по 73% випадків до відповідних екстрактів Der p та Der f.

Отже, результати досліджень показали, що АР у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, частіше зустрічається у хлопців та превалює серед пацієнтів молодшого шкільного віку. На сучасному етапі у пацієнтів з АР частіше зустрічається легка і середня форма АР. Еозинофілія в назоцитогамі частіше визначається в дітей з АР з тяжким ступенем перебігу, тоді як еозинофілія у периферичній крові виявляється частіше у пацієнтів з тяжким перебігом АР та при поєднаному перебігу АР з БА. Частота виявлення легкого АР у дітей 3-8 років, менша ніж у загальному розподілу дітей, що вказує на проблеми діагностики у цій віковій групі через неспецифічність симптомів та пізні звернення до лікаря алерголога. Також, звертає на себе увагу, що у 5,8-9,5% пацієнтів, з різною тяжкістю АР, проведення прик-тестів було неможливим у зв'язку з гіперчутливістю шкіри, що з урахуванням типової клінічної картини персистуючого АР, потребувало проведення РАМД.

4.2. Спектр сенсibilізації до КДП у дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою за результатами точної молекулярної алергодіагностики

На третьому етапі дослідження нами було проведення РАМД 259 пацієнтам з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою з метою визначення спектру сенсibilізації до КДП.

Для виконання поставлених завдань був проведений аналіз виявлення частоти сенсibilізації до окремих молекул КДП з урахуванням тяжкості перебігу АР та віку пацієнтів. При вивченні профілів сенсibilізації до окремих молекул КДП у дітей з урахуванням віку достовірних відмінностей у різних вікових групах виявлено не було, що підтверджує дані, отримані на першому етапі дослідження, та вказує, що процес формування патернів сенсibilізації до алергенів КДП формується з перших років життя та зберігається без суттєвих змін з віком.

Кількість пацієнтів, у яких виявлена сенсibilізація до окремих молекул КДП з урахуванням тяжкості перебігу АР, наведені в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1. Розподіл дітей з АР за тяжкістю перебігу з урахуванням структури сенсибілізації до алергенів КДП.

Назва молекули	Легкий, 1 (n=86)		Середній, 2 (n=89)		Тяжкий, 3 (n=42)		АР+БА, 4 (n=42)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Der f 1*	41	47,7**	45	50,6	30	71,4**	24	57,1**
Der f 2**	53	61,6*	55	61,8	25	59,5*	33	78,6*
Der p 1	39	45,3	47	52,8	30	71,4	22	52,4
Der p 2	51	59,3	57	64,0	25	59,5	33	78,6
Der p 5	20	23,3	25	28,1	19	45,2	17	40,5
Der p 7	16	18,6	15	16,9	13	31,0	10	23,8
Der p 10	4	4,7 ²	21	23,6 ^{1,4}	8	19	1	2,4 ²
Der p 11	0	0,0	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Der p 20	2	2,3 ²	17	19,1 ¹	7	16,7	4	9,5
Der p 21	20	23,3	14	15,7	15	35,7	11	26,2
Der p 23	39	45,3	34	38,2	27	64,3	23	54,8
Середня частота сенсибілізації до молекул КДП, % (95% ДІ)	30,1(27,2-33,1) ^{3,4}		33,7(30,8-36,7) ³		42(38,8-47,8) ^{1,2}		38,5(34,1-43) ¹	
Середня кількість молекул при сенсибілізації до КДП на 1 пацієнта, n±SE (95% ДІ)	3,3±0,23 ³ (2,9-3,8)		3,7±0,24 (3,2-4,2)		4,8±0,35 ¹ (4,3-5,6)		4,2±0,32 (3,6-4,9)	

Примітки: ¹- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та першою групою; ²- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та другою групою; ³- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та третьою групою; ⁴- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та четвертою групою;

* - достовірна відмінність між зазначеними молекулами в межах однієї групи за тяжкістю.

При вивченні профілів сенсibilізації дітей з АР до окремих молекул КДП було встановлено, що із зростанням тяжкості перебігу АР збільшувалась кількість одночасної сенсibilізації до ряду молекул КДП, а саме Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 20, Der p 21. Діти із тяжким АР достовірно ($\chi^2=5,34$, $p < 0,05$) частіше були сенсibilізовані до алергенів другої групи (Der p/f 2) КДП, ніж до алергенів першої групи (Der p/f 1) в порівнянні із іншими групами тяжкості АР. У пацієнтів із легким та АР в поєднанні з БА частіше ($p < 0,05$) виявлялась сенсibilізація до гомологічних молекул Der p/f 1 в порівнянні з Der p/f 2.

Показник середньої частоти сенсibilізації до алергенів КДП у пацієнтів першої групи (легкий перебіг АР) був достовірно нижчим у порівнянні з третьою ($\chi^2=22,76$, $p < 0,05$) та четвертою групою ($\chi^2=9,38$, $p < 0,05$); у пацієнтів другої групи достовірно нижче у порівнянні з третьою групою ($\chi^2=11,82$, $p < 0,05$). Між іншими групами (3 і 4) статистично достовірних відмінностей виявлено не було.

Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП відрізнялась в залежності від тяжкості перебігу АР та становила від 3,3 молекул у дітей з легкою формою АР до 4,8 молекул на одного пацієнта з тяжкою формою АР ($Q=3,40$, $p < 0,05$), що представлено на рисунку 4.2.1.

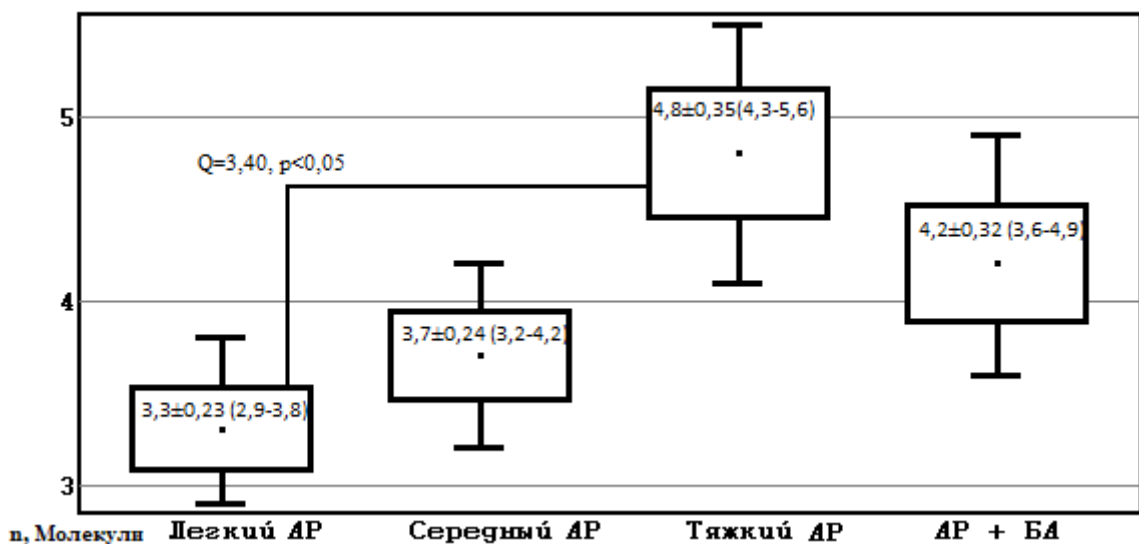


Рис. 4.2.1. Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП на 1 пацієнта, $n \pm SE$ (95% ДІ)

Частота сенсibilізації до окремих молекул КДП у обстежених дітей з персистоючим АР з урахуванням віку пацієнтів наведена в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2. Віковий розподіл сенсibilізації до окремих молекул КДП у дітей з персистоючим АР.

Назва молекул	3-7 років (%)	8-12 років (%)	13-17 років (%)
Der f 1	51,1	53,2	56,5
Der f 2	62,5	66,1	61,3
Der p 1	47,7	51,4	59,7
Der p 2	63,6	63,3	62,9
Der p 5	31,8	24,8	38,7
Der p 7	20,5	15,6	24,2
Der p 10	18,2 ³	14,7	8,1 ¹
Der p 11	1,1	0,0	0,0
Der p 20	10,2	13,8	9,7
Der p 21	17,0 ³	21,5 ³	37,1 ^{1,2}
Der p 23	53,4	45,0	53,2
Середня частота сенсibilізації до молекул КДП, % (95%ДІ)	34,3 (30,7-38,3)	33,5 (30,6-38,1)	37,2(33,9-41,7)
Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП на 1 пацієнта, n±SE (95% ДІ)	3,9±0,28 (3,1-4,3)	3,7±0,24 (3,1-4,2)	4,1±0,19 (3,7-4,8)

Відповідно до даних, наведених в таблиці 4.2.2., у дітей 13-17 років достовірно частіше виявлялась сенсibilізація до нової молекули Der p 21 в порівнянні з пацієнтами 3-7 та 8-12 років ($\chi^2= 6,63$, $p<0,05$). Сенсibilізація до

молекули тропоміозину Der p 10 достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалась у дітей 3-7 років у порівнянні з дітьми 13-17 років, що, на нашу думку, могло бути пов'язано з перехресною реактивністю до тропоміозину морепродуктів та харчовою алергією, яка більш поширена у дітей раннього віку. При дослідженні частоти сенсibilізації до мажорних молекул Der f 1 та Der p 1 та мінорних Der p 5 та Der p 7 визначалась тенденція до її збільшення з віком, проте статистично значущих відмінностей встановлено не було.

При вивченні результатів точної молекулярної алергодіагностики у дітей із АР та при поєднанні із БА, що були викликані сенсibilізацією до алергенів КДП, нами було використано кластерний аналіз [116-118]. За результатами кластерного аналізу було виявлено 46 різних комбінацій поєднань сенсibilізації до молекул КДП. Найбільш поширені комбінації сенсibilізації до алергенних молекул КДП наведені на рисунку 4.2.2.

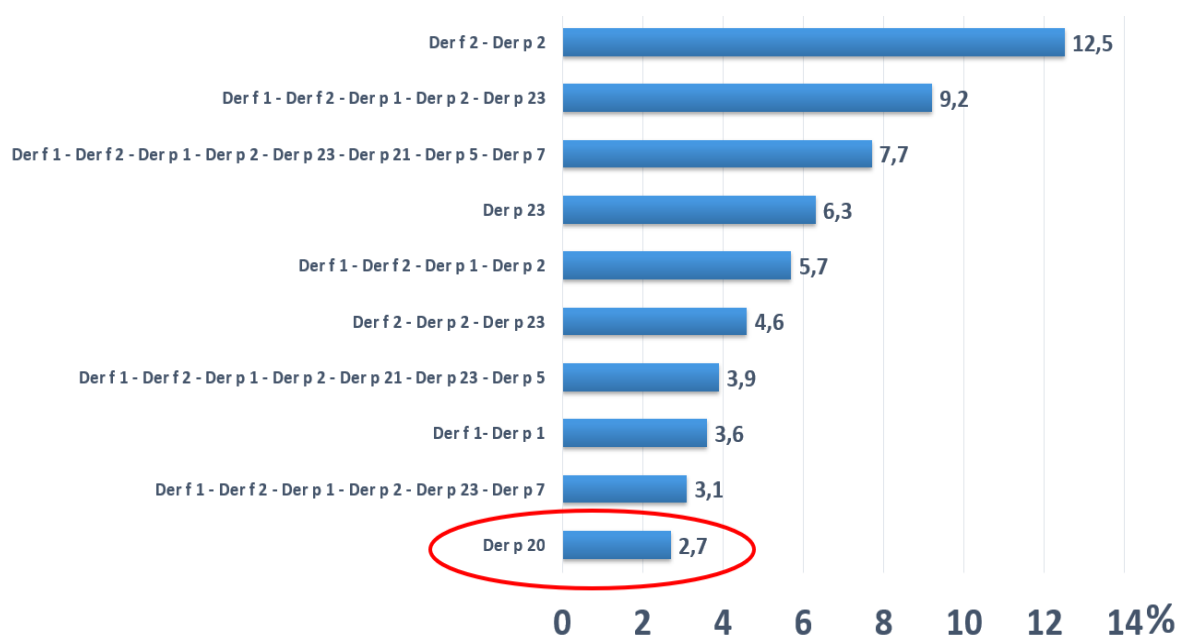


Рис 4.2.2. Найбільш поширені комбінації сенсibilізації до алергенних молекул КДП.

Найбільш поширеним поєднанням сенсibilізації у обстежених дітей була одночасна чутливість до Der f 2 та Der p 2 – у 32 (12,5%) дітей. Наступним за поширеністю типом сенсibilізації, характерним для обстежених пацієнтів, була одночасна чутливість до 5 алергенів груп 1 і 2 (Der f 1, Der p 1, Der f 2, Der p 2) та

до білка Der p 23. Даний варіант сенсibilізації був зареєстрований у 24 (9,22%) обстежених дітей. Третьою за поширеністю була одночасна сенсibilізація до восьми молекул КДП - Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 21, Der p 23, Der p 5 і Der p 7, яка була зареєстрована у 20 (7,72%) пацієнтів. Моносенсibilізація була найбільш поширеною до молекули Der p 23 – у 16 (6,33%) дітей.

Звертає на себе увагу наявність чутливості до нової в клінічній практиці молекули Der p 20, яка другою за частотою визначалась в якості моносенсibilізації у пацієнтів з АР та десятою за частотою серед всіх комбінацій алергенів КДП - у 7 (2,68%) дітей. Тільки сучасна точна молекулярна діагностика дозволяє визначити пацієнтів із сенсibilізацією до Der p 20, визначити роль цієї молекули в розвитку алергічного риніту та вирішувати питання про потребу АСІТ.

Достовірних відмінностей при вивченні найпоширеніших комбінацій сенсibilізацій до алергенних молекул КДП з урахуванням віку виявлено не було, що вказує на формування патернів чутливості до алергенів КДП починаючи з раннього віку.

За рекомендаціями науковців [119,120] АСІТ призначається при наявності сенсibilізації до мажорних молекул КДП. Однак приєднання сенсibilізації до мінорних молекул КДП дещо зменшує ефективність АСІТ. Тому для пацієнтів виділяють «вікно можливостей» (період, коли АСІТ найбільш ефективна - сенсibilізація до мажорних молекул та мінімальна або відсутня до мінорних алергенів). Така ситуація виникає в дитячому віці.

При проведенні аналізу структури сенсibilізації нами встановлено, що у пацієнтів із тяжким перебігом АР переважало поєднання сенсibilізації до гомологічних молекул Der f 1/Der p 1 над Der f 2/Der p 2, що мало статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності в порівнянні з легкою формою АР. Діти з тяжким перебігом АР мали високий рівень сенсibilізації до Der p 23 - 27 (64,3%) та до Der p 21 - 15 (35,7%) дітей.

В результаті вивчення структури сенсibilізації до алергенів КДП у обстежених дітей з середньою тяжкістю перебігу АР було виявлено переважання

сенсibilізації до молекули Der p 10 - у 21 (19,1%) пацієнта при порівнянні з групами легкого АР ($\chi^2 = 12,73$, $p < 0,05$ та АР в поєднанні з БА ($\chi^2 = 11$, $p < 0,05$).

Нова алергічна молекула Der p 21 КДП, що визначалася завдяки методиці ALEX2, мала тенденцію до частішого виявлення у пацієнтів з тяжкою формою АР (у 35,7% пацієнтів), тоді як в інших групах частота її виявлення була меншою у групах з легким, середнім перебігом та при поєднанні з БА (у 21,3-26,2% пацієнтів), проте статистичної достовірності у виявлених змінах встановлено не було.

Сенсibilізація до нової молекули Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялась у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості перебігу АР ($\chi^2 = 13,11$, $p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами, що мали легкий ступінь тяжкості перебігу (2,3%).

4.3. Оцінка рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається, в дітей з персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу.

На четвертому етапі дослідження було проведено аналіз рівню оксиду азоту в повітрі, що видихається, який є маркером алергічного запалення нижніх дихальних шляхів. Визначення проводилось у обстежених на попередньому етапі 259 дітей з урахуванням ступеня тяжкості та тривалості перебігу АР.

За даними ARIA [37,38] у 20-40% пацієнтів із АР розвивається БА, більший ризик мають діти із тяжкими формами АР та тривалішим перебігом алергії. В цьому контексті важливим є виявлення можливих предикторів розвитку БА для її запобігання на ранніх етапах, в тому числі із застосуванням АСІТ. Одним із таких предикторів може бути рівень оксиду азоту в повітрі, що видихається.

Для виконання поставленого завдання нами було розподілено пацієнтів з урахуванням важкості та тривалості перебігу АР. Дані наведені в таблиці 4.3.1.

Таблиця 4.3.1. Кількість дітей із АР та сенсibilізацією до КДП в залежності від тяжкості та тривалості перебігу АР.

Тяжкість Тривалість перебігу алергії	Легкий, 1 (n=86)		Середній, 2 (n=89)		Тяжкий, 3 (n=42)		АР+БА, 4 (n=42)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 1 року ^I (n=103)	42 ^{4,II,III}	48,8	45 ^{4,II,III}	50,6	12	28,6	4 ^{1,2,II,III}	9,5
1-3 роки ^{II} (n=80)	25 ^{4,I}	29,1	22 ^{4,I}	24,7	12	28,6	21 ^{1,2,I}	50,0
Більше 3 років ^{III} (n=76)	19 ^{I,3}	22,1	22 ^{I,3}	24,7	18	42,8 ¹ ,2	17 ^I	40,5

Примітки: I-III, 1-4 – дані достовірні між вказаною та зазначеною групою.

При вивченні розподілу пацієнтів за тяжкістю та тривалістю перебігу АР було встановлено, що важкі форми притаманні пацієнтам із тривалішим перебігом АР. Так, серед обстежених дітей, в яких був виявлений легкий та середньої тяжкості АР, у більшості АР перебігав до року - в 48,8% та 50,6% випадків відповідно. Серед пацієнтів із тяжкою формою АР близько половини обстежених дітей (42,8%) страждали на АР більше 3 років. При поєднаному перебігу АР та БА прояви АР спростерігались у обстежених пацієнтів більше одного року.

Наступним кроком було встановлення рівня оксиду азоту в повітрі, що видихається, у обстежених дітей до початку лікування, дані наведені в таблиці 4.3.2.

Таблиця 4.3.2. Рівні оксиду азоту в повітрі, що видихається у дітей із АР та сенсibilізацією до КДП з урахуванням тяжкості та тривалості перебігу.

Рівень FeNO ppb, ME(Q1:Q3)				
Тривалість перебігу алергії	Легкий, 1 (n=86)	Середній, 2 (n=89)	Тяжкий, 3 (n=42)	АР+БА, 4 (n=42)
До 1 року ^I (n=103)	10 (5:13) ^{3,4}	11(8:14) ^{3,4}	18 (15:24) 1,2,4,III	32(22:43) 1,2,3,III
1-3 роки ^{II} (n=80)	8(7:11) ^{3,4}	13(10:16) ^{3,4}	19(11:29) 1,2,4,III	33(29:46) 1,2,3,III
Більше 3 років ^{III} (n=76)	11(7:13) ^{3,4}	11(9:15) ^{3,4}	26(19:31) 1,2,4,I,II	48(41:57) 1,2,3,I,II
Загалом (n=259)	10 (7:12) ^{3,4}	11 (9:15) ^{3,4}	18 (12:28) ^{1,2,4}	41(29:48) ^{1,2,3}

Примітки: I-III, 1-4 – дані достовірні між вказаною та зазначеною групою.

Як видно із даних таблиці 4.3.2, у обстежених дітей із легким та середнім перебігом АР перевищення нормальних показників у більшості не спостерігалось, а медіана та міжквартильний інтервал становив 10(7:12) та 11(9:15) ppb відповідно. При тяжкій формі АР медіана рівня FeNO була вищою та частіше виходила за межі нормативних показників у 20 ppb, особливо у групі, що страждають від АР більше 3 років. У превалюючої більшості пацієнтів із АР та БА спостерігався підвищений вміст оксиду азоту в повітрі, що видихається.

Кількість пацієнтів, що мали підвищений рівень FeNO (>20ppb) з урахуванням тривалості та важкості АР представлені в таблиці 4.3.3.

Таблиця 4.3.3. Кількість пацієнтів із АР та сенсibiliзацією до алергенів КДП з підвищеним рівнем FeNO.

Тяжкість Тривалість перебігу АР	Легкий, 1 (n=86)		Середній, 2 (n=89)		Тяжкий, 3 (n=42)		АР+БА, 4 (n=42)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 1 року ^I (n=103)	1	2,4 ^{3,4}	3	6,8 ^{3,4}	4	33,4 ^{1,2,4} 4	3	75 1,2,3,II,III
1-3 роки ^{II} (n=80)	0	0 ^{3,4}	1	4,6 ^{3,4}	6	50 ^{1,2,4}	19	90,5 1,2,3,I
Більше 3 років ^{III} (n=76)	0	0 ^{3,4}	1	4,6 ^{3,4}	9	50 ^{1,2,4}	16	94,1 ^{1,2,3,I}

Примітки: I-III, 1-4 – дані достовірні між вказаною та зазначеною групою.

Відповідно до даних, наведених в таблиці 4.3.3., у обстежених дітей із легким і середнім ступенем тяжкості АР відмічались поодинокі випадки підвищення рівню оксиду азоту, тоді як у дітей з тяжким АР у 19 (45,2%) обстежених пацієнтів із 42 відмічався підвищений рівень FeNO.

Особливо звертає на себе увагу, що серед дітей, що страждають від тяжкого АР більше 1 року, у 15 (50%) пацієнтів спостерігалось підвищення рівня FeNO.

При поєднаному перебігу АР із БА підвищення рівня FeNO спостерігалось у 75-94,1% дітей і залежало від тривалості їх поєданого перебігу.

У дослідженні Muntean IA et al. [84] було виявлено значний кореляційний зв'язок між розвитком БА та наявним персистуючим алергічним ринітом, викликаним алергенами КДП після одного року спостереження за пацієнтами. За результатами дослідження у 36,2% з пацієнтів із АР розвинулася астма. Також автори зазначали, що підвищення рівня FeNO відмічалось у 65,3% пацієнтів із АР, який тривав більше одного року. У нашому дослідженні цей показник становив 50% для дітей із тяжким АР. Отримані дані вказують на необхідність ретельного

обстеження дітей з високим рівнем FeNO для раннього виявлення та лікування пацієнтів із БА.

Таким чином, при проведенні FeNO дослідження у дітей із АР та сенсibilізацією до КДП була виявлена залежність підвищення рівню оксиду азоту від тривалості та тяжкості процесу. Частіше підвищення показників FeNO спостерігалось у дітей із тяжким АР, що тривав більше року, та у пацієнтів із поєднаним перебігом із БА. У дітей із легким та середнім АР спостерігались поодинокі випадки підвищення рівня FeNO. У пацієнтів із тяжким АР, що мали прояви даного захворювання до одного року, статистично достовірно ($p < 0,05$) вже у 33,4% випадків відмічались підвищені рівні FeNO, при тривалості перебігу більше одного року – у 50% пацієнтів, ніж при легкому та середньому АР.

Матеріали даного розділу представлено в роботах:

1. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л. (2023). Клінічна характеристика дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою, сенсibilізованих до різних молекул алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 7(135): 52-59. doi: 10.15574/SP.2023.135.52. Стаття надійшла: 20 серпня 2023 р. Прийнято до друку: 18 листопада 2023 р.
2. Yuriev S, Rodinkova V, Mokin V, Varchuk I, Sharikadze O, Marushko Y, Halushko B, Kurchenko A. Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. Clin Mol Allergy. 2023 Feb 3;21(1):1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z. PMID: 36737770; PMCID: PMC9898923.

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНИХ ТА СПЕЦИФІЧНИЙХ IGE У ДІТЕЙ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ ТА У ПОЄДНАННІ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ІЗ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ ДО АЛЕРГЕНІВ КЛІЩІВ ДОМАШНЬОГО ПИЛУ

На четвертому етапі дослідження нами було проведено визначення загального та специфічних імуноглобулінів Е у 259 дітей із АР та сенсibilізацією до КДП з урахуванням віку пацієнтів та тяжкості перебігу АР.

За даними авторів, визначення загальних в окремих випадках дозволяє підтвердити наявність атопії, а визначення специфічних імуноглобуліну Е в сироватці крові дозволяє охарактеризувати відповідні сенсibilізуючі алергени у конкретного пацієнта. В даний час тяжкість АР та БА [70] встановлюється на основі вираженості та тривалості симптомів, враховуючи ефективність від отриманої терапії. Однак взаємозв'язок між рівнем загальних та специфічних IgE та тяжкістю симптомів все ще залишається предметом дискусій, на що вказує ряд досліджень [71,72].

Тому, метою нашої роботи на даному етапі було оцінити рівні загального та специфічного IgE у сироватці крові та їх зв'язок з тяжкістю та віком у дітей з персистуючим АР у поєднанні з БА при сенсibilізації до алергенів КДП.

Вміст загального IgE з урахуванням віку пацієнтів та тяжкістю перебігу АР наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1. Вміст загального IgE з урахуванням віку пацієнтів та тяжкості перебігу АР (Me±m, kU/L)

Клінічна група	3-17 років, n/Me±m, kU/L	3-7 років, n/Me±m, kU/L *	8-12 років, n/Me±m, kU/L **	13-17 років, n/Me±m, kU/L, ***
АР, легкого ступеня, 1	86/323±36,2 ³	22/208±70,6 ³	41/374±51,4 ^{2,3}	23/324±74,2
АР, середнього ступеня, 2	89/461±73,9	33/319±88	35/612±115,7 ^{1,***}	21/183±202,1 ^{3,**}
АР, тяжкого ступеня, 3	42/570±62 ¹	16/532,5±121,5 ¹	15/568±151,2 ¹	11/575±86,8 ²
АР із БА, 4	42/304±159,8	17/257±234,3	17/601±200	8/207±462,9
Всього	259/408±39,5	88/326±49 ^{**}	109/532±59,1 [*]	62/342±94,3

Примітки: а. ¹- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю;

б. * - дані достовірні (p<0,05) між зазначеною групою 3-7 років за віком; ** - дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та другою групою за віком; *** - дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та третьою групою за віком;

Відповідно до даних, наведених у таблиці 5.1., медіана показників загального IgE зростала зі збільшенням тяжкості перебігу АР. Серед обстежених пацієнтів з тяжким рівнем АР показник медіани рівню загального IgE був достовірно вищим та становив 570 ± 62 kU/L ($Q=3,67$, $p<0,01$), в той час коли у дітей з легкою формою АР він визначався на рівні $323 \pm 36,2$ kU/L. Вказані відмінності були виявлені також у групах дітей 3-7 років та 8-12 років. У дітей 13-17 років достовірно частіше ($p<0,05$) показники рівню загального IgE були вищими у пацієнтів із тяжким ступенем АР в порівнянні з середнім ступенем тяжкості АР. При оцінці медіани загального IgE у різних вікових групах, було встановлено, що незалежно від ступеня тяжкості АР вищі показники загального IgE визначались достовірно частіше ($Q=2,45$, $p<0,05$) у дітей 8-12 років ($532 \pm 59,1$ kU/L) в порівнянні з дітьми віком 3-7 років (326 ± 49 kU/L). Також, статистично значущі відмінності ($Q=2,51$, $p<0,05$) були виявлені при оцінці медіани рівню загального IgE у дітей з середнім ступенем тяжкості АР, де цей показник був вищим у пацієнтів 8-12 років ніж у 13-17 років. Детальніша інформація по значенню медіани в різних вікових групах та при урахуванні тяжкості перебігу АР вказана у таблиці 5.1.

Нами визначені рівні sIgE до окремих молекул КДП з урахуванням тяжкості перебігу АР (дані наведені в таблиці 5.2.).

Таблиця 5.2. Середнє значення та медіана вмісту sIgE до молекул КДП у дітей з урахуванням тяжкості перебігу АР (M+SE/Me(IQR), kU/L)

Молекула КДП	Всі пацієнти M+SE/ Me(IQR)	Легка тяжкість АР, 1, M+SE/ Me(IQR)	Середня тяжкість АР, 2, M+SE/ Me(IQR)	Тяжкий АР, 3, M+SE/ Me(IQR)	АР+БА, 4, M+SE/ Me(IQR)
Der f 1	6,6±0,7/1(11)	4,2±0,6/0(10) ³	6,2±1,1/0(6)	11,1±1,9/6,5(21) ^{1,2}	7,9±1,8/2(10)
Der f 2	12,8±1,4/5(19)	7,8±0,8/6,5(16)	13±1,8/4(23)	18,6±2,9/11(36)	17,2±3,1/5(42)
Der p 1	6,9±0,6/1(11)	3,7±0,6/0(8) ³	8±1,2/2(11)	11,1±1,8/8(19) ¹	7±1,8/1(8)
Der p 2	12,4±1,3/4(18)	6,5±0,8/1(15) ⁴	13,4±1,8/5(27)	16,1±2,8/9,5(32)	19,2±3,2/4(44) ¹
Der p 5	3,4±0,4/0(3)	2,1±0,4/0(0)	2,8±0,6/0(2)	2,9±0,9/0(3)	8,2±2,2/0(10)
Der p 7	2,1±0,3/0(0)	2,1±0,5/0(0)	1,1±0,3/0(0)	0,8±0,3/0(0)	5,7±1,9/0(0)
Der p 10	1,4±0,5/0(0)	0,3±0,2/0(0) ²	0,3±0,1/0(0) ¹	6,2±2,2/0(0)	1,2±1,2/0(0)
Der p 11	0±0/0(0)	0,0±0/0(0)	0,0±0/0(0)	0,02±0,02/0(0)	0,0±0/0(0)
Der p 20	1,2±0,5/0(0)	0,1±0,1/0(0) ²	1,7±0,7/0(0) ¹	3,6±1,8/0(0)	0,2±0,1/0(0)
Der p 21	3,6±0,9/0(0)	2,2±0,5/0(0)	3,2±1/0(0)	4,8±1,5/0(3)	5,9±2,2/0(2)
Der p 23	6,4±1,1/0(10)	3,8±0,6/0(6) ³	6,6±1,2/0(8)	11,5±2,4/2(24) ¹	6,5±1,8/1(6)

Примітки: ¹- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні (p<0,05) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю;

Як видно з таблиці 5.2., при зростанні тяжкості захворювання у дітей з персистуючим АР та сенсibiliзацією до КДП статистично достовірно ($p < 0,05$) зростає медіана показника рівню sIgE до окремих молекул КДП, а саме: Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23.

Розподіл sIgE за класами сенсibiliзації у дітей з АР з урахуванням тяжкості перебігу наведені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3. Розподіл пацієнтів з АР за класами вмісту sIgE (1/2/3/4) при сенсibilізації до кліщів домашнього пилу з урахуванням тяжкості перебігу хвороби (у %).

Молекули кліщів домашнього пилу	Легка тяжкість АР, 1, %	Середня тяжкість АР, 2, %	Тяжкий АР, 3, %	АР+БА, 4, %
Der f 1	2/14/27/5 ³	3/11/17/17 ³	0/17/29/26 ^{1,2}	2/21/12/21
Der f 2	2/8/21/28	3/10/13/35	0/0/12/48	5/26/7/38
Der p 1	3/14/27/2 ³	2/11/16/22	0/10/33/29 ¹	10/12/7/21
Der p 2	12/7/17/24 ⁴	6/6/17/34	0/2/17/40	7/24/5/43 ¹
Der p 5	3/2/16/1	2/9/10/8	7/19/10/7	2/10/5/21
Der p 7	0/2/12/1	0/9/3/2	2/5/3/0	0/1/3/6
Der p 10	2/0/1/1 ²	13/10/0/0 ¹	0/0/5/14	0/0/0/2
Der p 11	0/0/0/0	0/0/0/0	2/0/0/0	0/0/0/0
Der p 20	0/1/1/0 ²	10/2/2/4 ¹	0/7/2/7	5/5/0/0
Der p 21	2/6/9/6	0/2/6/8	7/7/10/12	0/12/0/14
Der p 23	5/14/21/6 ³	2/12/8/21	5/17/14/29 ¹	12/19/12/14

Примітки: а. ¹- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та першою групою за тяжкістю; ²- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та другою групою за тяжкістю; ³- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та третьою групою за тяжкістю; ⁴- дані достовірні ($p < 0,05$) між зазначеною та четвертою групою за тяжкістю;

б.

–

1/2/3/4

класи

сенсibilізації

Як видно із даних, наведених у таблиці 5.3., у дітей з персистою АР та сенсibiliзацією до КДП із зростанням тяжкості проявів АР підвищується клас алергічної сенсibiliзації до молекул КДП. Так, у пацієнтів з тяжким АР в порівнянні з легким АР частіше визначається 4 клас алергічної сенсibiliзації до мажорних молекул Der f 1 (Q=3,27, p<0,005), Der p 1 (Q=3,53, p<0,005), Der p 23 (Q=3,33, p<0,005). При дослідженні мінорних молекул, а саме Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21 відмічається тенденція до підвищення класу сенсibiliзації при посиленні тяжкості АР, хоча статистичної значимості отриманих даних виявлено не було. Детальніші дані по розподілу пацієнтів за класом сенсibiliзації в залежності від тяжкості перебігу АР наведені в таблиці 5.3.

Графічне представлення розподілу пацієнтів з АР за класами вмісту sIgE (1/2/3/4) при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу з урахуванням тяжкості перебігу хвороби (у %) продемонстроване на рисунку 5.3.1.

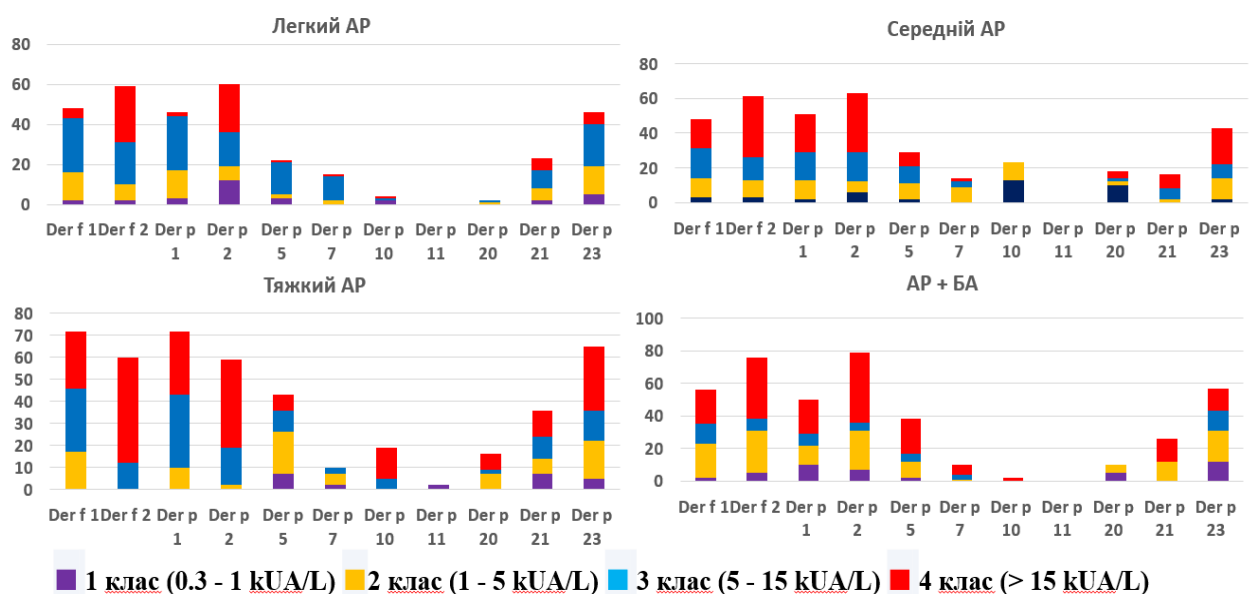


Рисунок 5.3.1. Розподіл пацієнтів з АР за класами вмісту sIgE (1/2/3/4) при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу з урахуванням тяжкості перебігу хвороби (у %).

Як видно із рисунку 5.3.1. у дітей із тяжким АР на відміну від інших груп не відмічалось першого класу сенсibiliзації до молекул першої та другої групи – Der p/f 1, Der p/f 2.

Таким чином, нами було проведено дослідження загального та специфічного IgE, що надало наступну інформацію. У дітей із АР та сенсibilізацією до КДП відмічається залежність рівню сироваткового загального IgE від тяжкості перебігу АР та віку дітей. Із зростанням тяжкості проявів АР відмічалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівнів загального IgE. Найбільший вміст ($p < 0,05$) IgE визначався у пацієнтів у віковій групі 8-12 років.

При дослідженні вмісту IgE встановлено, що їх вміст збільшувався із зростанням тяжкості перебігу АР. Так, статистично достовірно ($p < 0,05$) більші рівні sIgE визначались при сенсibilізації до мажорних молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23 у дітей з тяжким АР. Також визначалась тенденція до збільшення рівнів sIgE до мінорних алергенів КДП, а саме: Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, однак дані не достовірні.

Встановлено, що рівень sIgE до молекул КДП: Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7 при розподілі за віком мав тенденцію до зростання від молодших до старших за віком пацієнтів, однак статистично значущі відмінності були встановлені лише для нової молекули Der p 21 ($\chi^2 = 6,63$, $p < 0,05$). Сенсibilізація до молекули тропоміозину Der p 10 достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалась у дітей 3-7 років у порівнянні з дітьми 13-17 років.

Вперше досліджений у дітей з АР вміст sIgE до нових молекул КДП - Der p 20 та Der p 21. Також визначена частота виявлення сенсibilізації до них з урахуванням віку в пацієнтів із АР. Показники sIgE до Der p 20 коливались від 0,1 до 3,6 kU/L, до Der p 21 – від 2,2 до 5,9 kU/L із тенденцією до збільшення в залежності від тяжкості перебігу АР. Причому частота виявлення sIgE до Der p 21 достовірно ($p < 0,05$) збільшувалась з віком пацієнтів від 17,0% до 37,1%.

Отримані дані розширюють розуміння патогенетичних особливостей при формуванні сенсibilізації до КДП та до їх окремих молекул, що може вказувати на необхідність початку АСІТ у дітей вже в ранньому віці.

Матеріали даного розділу представлені в роботах:

1. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Ходаківська С.П. (2023). Оцінка загального та специфічного імуноглобуліну Е у дітей з персистуючим алергічним ринітом та поєднаною бронхіальною астмою з сенсibiliзацією до алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 8(136): 48-54. doi 10.15574/SP.2023.136.48.

РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОТИКЛІЩОВОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ У ДІТЕЙ.

На шостому етапі дослідження для проведення лікувально-реабілітаційних заходів було відібрано 160 дітей із АР середнього та важкого ступеня. Однак в кінцеві результати дослідження не були включені 11 дітей, які вибули з дослідження в зв'язку відмовою від продовження лікування або неможливості дотриманні лікарських призначень і графіку проведення ін'єкцій в тому числі в зв'язку з початком військових дій. Загалом в 3 річному дослідженні прийняло участь 149 дітей.

Згідно рекомендацій ARIA пацієнти з АР середнього та важкого ступеня перебігу при проведенні клінічних досліджень об'єднуються в одну групу (moderate-to-severe) [37,38]

Обстежені пацієнти були рандомізовані на дві лікувальні групи. В першу групу ввійшов 71 пацієнт, яким проводилась базисна терапія та АСІТ. В другу групу було включено 78 дітей, які отримували лише базисну терапію. Строки катамнестичного спостереження склали більше 3 років – 36-40 місяців.

Всім дітям до проведення лікувально-реабілітаційних заходів було проведено вивчення клініко-анамнестичних даних та результатів лабораторних досліджень.

При оцінці основних скарг та їх частоти на початку лікування у пацієнтів обох груп статистично значущих відмінностей виявлено не було. Дані щодо частоти виявлення окремих клінічних симптомів у дітей з АР в обох групах наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1. Частота виявлення окремих клінічних симптомів у дітей, у %, (95%ДІ).

Симптом	Перша група, n=71,	Друга група, n=78
Ринорея	84,6 (73,8-94,2)	86,9(66,8-85,7)
Свербіж в носі	67,7 (65,9-79,1)	61,3(40,1-62,4)
Чхання	70,6 (58,8-81,1)	61,3(40,1-62,4)
Закладеність носа	84,5(75,1-92,0)	88,5(80,3-94,6)
Порушення сну	83,1(73,4-91,0)	79,5(69,7-87,8)
Порушення якості життя ^a	77,5(66,9-85,6)	79,5(69,7-87,8)
Кашель	52,1(40,3-63,8)	43,6(32,7-54,8)
Утруднене дихання, візинг	18,3(10,1-28,3)	12,8(6,3-21,2)

Примітка: ^a – інтегрований показник, отриманий на основі оцінки якості життя за анкетною PRQLQ та RQLQ, який включає в себе повсякденну активність, навчання, загальний настрій дитини.

Як видно із даних, наведених у таблиці 6.1, у дітей обох груп найбільш поширеними скаргами були ринорея (84,6-86,9%), закладеність носа (84,5-88,5%), порушення якості сну (79,5-83,1%). Рідше зустрічались скарги на кашель (52,1-43,6%), утруднене дихання та візинг (18,3-12,8%).

Результати шкірних прик-тестів в обох групах дітей із АР до лікування та через 36 міс. представлено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2. Кількість пацієнтів з відповідними результатами вираженості шкірних прик-тестів в досліджуваних групах в динаміці лікування.

Перша група (n=71)								
Вираженість реакцій	Der p				Der f			
	Початок		36 міс.		Початок		36 міс.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	3	4,2	0	0,0	4	5,6
+	1	1,4	4	5,6	1	1,4	5	7,0
++	3	4,2	15	21,1	3	4,2	15	21,1
+++	45	63,4	42	59,2	40	56,3	34	47,9
++++	20	28,2	7	9,9	25	35,2	13	18,3
Оцінка неможлива	2	2,8	0	0,0	2	2,8	0	0,0
Друга група (n=78)								
Вираженість реакцій	Der p				Der f			
	Початок		36 міс.		Початок		36 міс.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0
+	1	1,3	2	2,6	2	2,6	2	2,6
++	2	2,6	5	6,4	3	3,8	9	11,5
+++	57	73,1	57	73,1	50	64,1	54	69,2
++++	15	19,2	12	15,4	22	28,2	12	15,4
Оцінка неможлива	3	3,8	1	1,3	1	1,3	1	1,3

Як видно із даних таблиці 6.2. у пацієнтів першої групи спостерігалось достовірне (Der p, χ^2 - 6,74; Der f, χ^2 - 4,01; $p < 0,05$) зменшення кількості дітей з

вираженими проявами реакції на шкіряні прик-тести. Особливо при виразності сенсibilізації до Der p та Der f, що відповідала «++++» (з 28,2-35,2% до 9,9-18,3% випадків відповідно). У дітей другої групи спостерігалась подібна тенденція, однак статистично достовірних відмінностей виявлено не було.

При аналізі показників прик-тестів після лікування методом однофакторного аналізу ANOVA з використанням тесту Круска-Уолеса, коефіцієнт Дана становив – 9,45, що вказувало на статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності у медіанах вибірок до та після лікування в основній групі, та підтверджувало зниження вираженості шкіряних прик-тестів серед цих пацієнтів. В групі контролю таких змін не спостерігалось.

Всім обстеженим пацієнтам проводилась оцінка їх профілів сенсibilізації до алергенів КДП. Дані наведені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3. Частота виявлення сенсibilізації до окремих молекул КДП у обстежених дітей.

Назва молекули	Перша група 1, n=71		Друга група 2, n=78	
	n	%	n	%
Der f 1	51	71,8	49	62,8
Der f 2	59	83,1	54	69,2
Der p 1	50	70,4	50	64,1
Der p 2	60	84,5	52	66,7
Der p 5	23	32,4	36	46,2
Der p 7	17	23,9	21	26,9
Der p 10	9	12,7	12	15,4
Der p 11	1	1,4	0	0,0
Der p 20	9	12,7	11	14,1

Der p 21	25	35,2	21	26,9
Der p 23	48	67,6	51	65,4

Як видно з таблиці 6.3., при вивченні профілів сенсibilізації дітей з персистоючим АР до окремих молекул алергенів КДП статистично значущої різниці в їх частоті виявлення між групами не відмічалось.

Моносенсibilізація до КДП у першій групі була визначена у 32 (45,1%) пацієнтів, полісенсibilізація – у 38 (53,5%) дітей, тоді як у другій групі обстежених моносенсibilізація була зареєстрована у 31 (39,7%) пацієнта та полісенсibilізація – у 47 (60,3%) дітей. Отримані дані між групами статистично не відрізнялись.

Найбільш поширеними алергенами у дітей з АР при полісенсibilізації в обох групах були: алергени тварин у 27-36 (38,3-46,2%) дітей, лугові трави - у 17-19 (23,9-24,3%), пилок весняних дерев - у 19-23 (26,8-29,5%), чагарники - у 18-23 (25,4-29,5%) та пліснява - у 9-12 (12,7-15,4%) пацієнтів. Ступінь сенсibilізації до вище вказаних алергенів у переважної кількості обстежених відповідав першому класу (0,3-1 kU/L), тільки у 8 пацієнтів відповідав другому класу (1-5 kU/L) сенсibilізації та не мав клінічного значення.

Динаміка вираженості назальних проявів АР у дітей із сенсibilізацією до алергенів КДП за ВАШ наведена у таблиці 6.4.

Таблиця 6.4. Динаміка вираженості назальних симптомів АР у дітей із сенсibiliзацією до алергенів КДП в динаміці лікування (ВАШ, мм, МЕ (Q1:Q3)).

Строки лікування з нумерацією	Перша група, n=71					Друга група, n=78				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Симптом	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ринорея	63 (36:84) ^{2,3,4,5}	38 (12:62) ^{1,4,5}	28 (0:43) ¹	12 (0:30) ^{1,2,9}	9 (0:32) ^{1,2,10}	56(31:81) 7,8,9,10	31 (5:59) ⁶	28 (7:53) ⁶	37 (12:69) ^{4,6}	38 (5:56) ^{5,6}
Свербіж в носі	58 (35:84) ^{3,4,5}	43 (15:68) ^{4,5}	27 (0:52) ¹	18 (0:33) ^{1,2,9}	9 (0:30) ^{1,2,10}	55(32:85) 7,8,9,10	32 (0:53) ⁶	21 (0:59) ⁶	28 (0:46) ^{4,6}	28 (0:48) ^{5,6}
Чхання	45 (31:86) ^{3,4,5}	45 (20:70) ^{4,5}	29 (4:54) ⁵	27 (0:47) ⁵	5 (0:17) ^{1,10}	40 (29:47) 7,8,9,10	21 (18:35) ⁶	23 (15:34) ⁶	29 (17:40) ⁶	26 (0:39) ^{5,6}
Закладеність носа	54 (31:80) ^{3,4,5}	50 (24:65) ^{4,5}	29 (4:55) ^{1,5}	28 (0:54) ^{1,5}	3 (0:26) ^{1,2,3,4,10}	62(37:89) 7,8,9,10	36 (14:67) 6,10	27 (2:53) ⁶	24 (0:60) ⁶	14 (0:40) ^{6,7,5}
Назальні симптоми загалом	55,5 (32:82) ^{2,3,4,5}	44,5 (18:69) ^{1,3,4,5}	29 (3:51) ^{1,2,5}	19,5 (0:41) ^{1,2,5}	6 (0:28) ^{1,2,3,4,10}	53,5 (30:81,5) 7,8,9,10	31 (2,5:53,5) ⁶	27,5(3:53,5) ⁶	28 (5:48) ⁶	23 (0:47) ^{5,6}

Примітки: ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10} – відмінності достовірні (p<0,05) між зазначеним етапом лікування та частотою клінічних проявів позначені вказаною цифрою.

Як видно із таблиці 6.4., через 6 та 12 місяців від початку лікування відмічалась схожа позитивна динаміка клінічних симптомів в обох групах, що проявлялась послабленням їх вираженості. На нашу думку, це було пов'язано з проведеними чи посиленням у житлових приміщеннях пацієнтів елімінаційних заходами після визначення причини алергії, а також із застосуванням базисної протиалергійної терапії. Статистично значущих відмінностей між вираженістю клінічних симптомів в обох групах на даному етапі виявлено не було.

Через 2 роки від початку лікування і спостереження за пацієнтами вираженість симптомів продовжувала статистично достовірно знижувалась в першій групі у порівнянні з попередніми візитами, тоді як в другій групі спостереження таких відмінностей не відмічалось, а вираженість окремих симптомів (ринорея, свербіж в носі, чхання) мала тенденцію до посилення у порівнянні з даними на 6 місяці обстеження.

При контрольному візиті через 2 роки від початку лікування почали відмічатись статистично достовірні відмінності у вираженості клінічних симптомів між першою та другою групою пацієнтів. Так, ринорея ($Q=4,73$) та свербіж у носі ($Q=3,34$) були достовірно ($p<0,05$) менш вираженими у основній групі дітей, які отримували АСИТ, а медіана оцінки їх вираженості становила 12 та 18 мм відповідно.

На заключному етапі нашого дослідження, через 36-40 місяців від початку лікування, медіана оцінки вираженості основних назальних симптомів була статистично достовірно ($p<0,05$) нижчою в першій групі в порівнянні з другою групою ($Q=5,45$).

Потрібно відмітити, що в першій групі відмічалось значне зниження вираженості симптомів у порівнянні з попередніми етапами, що не спостерігалось в другій групі ($Q=4,35-17,30$).

Динаміка оцінки якості життя, яка здійснювалась за допомогою анкет PRQLQ та RQLQ у дітей з АР та сенсibilізацією до КДП в обох групах наведена в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5. Динаміка оцінки якості життя дітей з АР та сенсибілізацією до КДП протягом лікування (мм, МЕ (Q1:Q3)).

Строки лікування з нумерацією	Перша група, n=71					Друга група, n=78				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Симптом	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Якість сну	60 (36:81) ^{2,3,4,5}	25(4:56) ^{1,5}	20(0:33) ¹	10 (0:34) ^{1,9}	1(0:29) ^{1,2} 10	67(35:85) 8,9,10	49(15:69)	24(1:54) 6	26(3:51) 4,6	34(13:57) 6
Повсякденна діяльність (навчання, ігри, концентрація уваги)	53(25:80) 2,3,4,5	31(9:49) ^{1,4,5}	22(0:48) ¹	1(0:28) ^{1,2} 9	1(0:19) ^{1,2} 10	55(27:79) 7,9,10	41(9:58)	31(11:55) 6	36(7:54) 4,6	36(14:59) 5,6
Емоційний стан	66(48:99) 2,3,4,5	47(23:78) ^{1,3,4,5}	29 (0:53) ^{1,2}	21(0:45) 1,2	9 (0:33) 1,2, 10	74(35:93) 7,8,9,10	36 (14:69) ⁶	27(5:49) 6	36(9:64) 6	19(0:52) 5,6
Якість життя загалом	61(36:84) 2,3,4,5	35(16:57) 1,3,4,5	22(0:46) 1,2,5	13(0:33) 1,2, 9	4(0:26) 1,2,3, 10	63(34:84) 7,8,9,10	44(14:64) 6,8	26(7:52) 6,7	31(7:56) 4,6	32(8:55) 5,6

Примітки: ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10} – відмінності достовірні (p<0,05) між зазначеним етапом лікування та у відповідній колонці позначеній вказаною цифрою.

Як видно із даних, представлених в таблиці 6.5., у пацієнтів першої групи, які отримували лікування АСІТ, відмічалась стійка динаміка покращення оцінки якості життя по ключовим параметрам. Статистично значущі відмінності ($Q=5,75$, $p<0,05$) між групами почали фіксуватись починаючи з 24 місяця лікування. В обох групах через 36 місяців від початку лікування відмічалось покращення показників якості життя, проте у другій групі цей показник суттєво не змінювався у порівнянні з контрольним обстеженням на 12 місяці лікування.

Динаміка оцінки супутніх скарг у дітей з АР та сенсibilізацією до КДП в обох групах наведена в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6. Динаміка оцінки супутніх скарг у дітей з АР та сенсibilізацією до КДП під час лікування (мм, МЕ (Q1:Q3)).

Строки лікування з нумерацією	Перша група, n=71				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Симптом	1	2	3	4	5
Кашель	25(0:44) ^{4,5}	15(0:41)	8(0:31)	1(0:20) ^{1,9}	1(0:24) ^{1,10}
Утруднене дихання, візинг	1(0:32)	2(0:22)	4(0:28)	7(0:25)	2(0:25)
Строки лікування з нумерацією	Друга група, n=78				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Симптом	6	7	8	9	10
Кашель	15(0:45)	18(0:45)	9(0:47)	31(7:61) ⁴	22(0:51) ⁵
Утруднене дихання, візинг	6(0:29)	4(0:30)	8(0:29)	1(0:32)	9(0:26)

Примітки: ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10} – відмінності достовірні ($p<0,05$) між зазначеним етапом лікування та даними у відповідній колонці позначеній вказаною цифрою.

Відповідно до даних таблиці 6.6., у пацієнтів, що отримували АСІТ, відмічалось достовірне зниження ($p < 0,05$) вираженості кашлю через 24 місяці від початку лікування та у порівнянні із аналогічним періодом в другій групі. В той же час у другій групі спостерігалось посилення тенденції до вираженості проявів кашлю, утрудненого дихання та візінгу, проте статистично значущих відмінностей протягом лікування виявлено не було. Отримані дані можуть вказувати на ризик розвитку БА у дітей із АР, які не отримували АСІТ.

Значення медіани сумарної оцінки вираженості скарг (назальні, позаназальні та якість життя) за шкалою ВАШ з урахуванням 95% ДІ, представлені на рисунку 6.1.

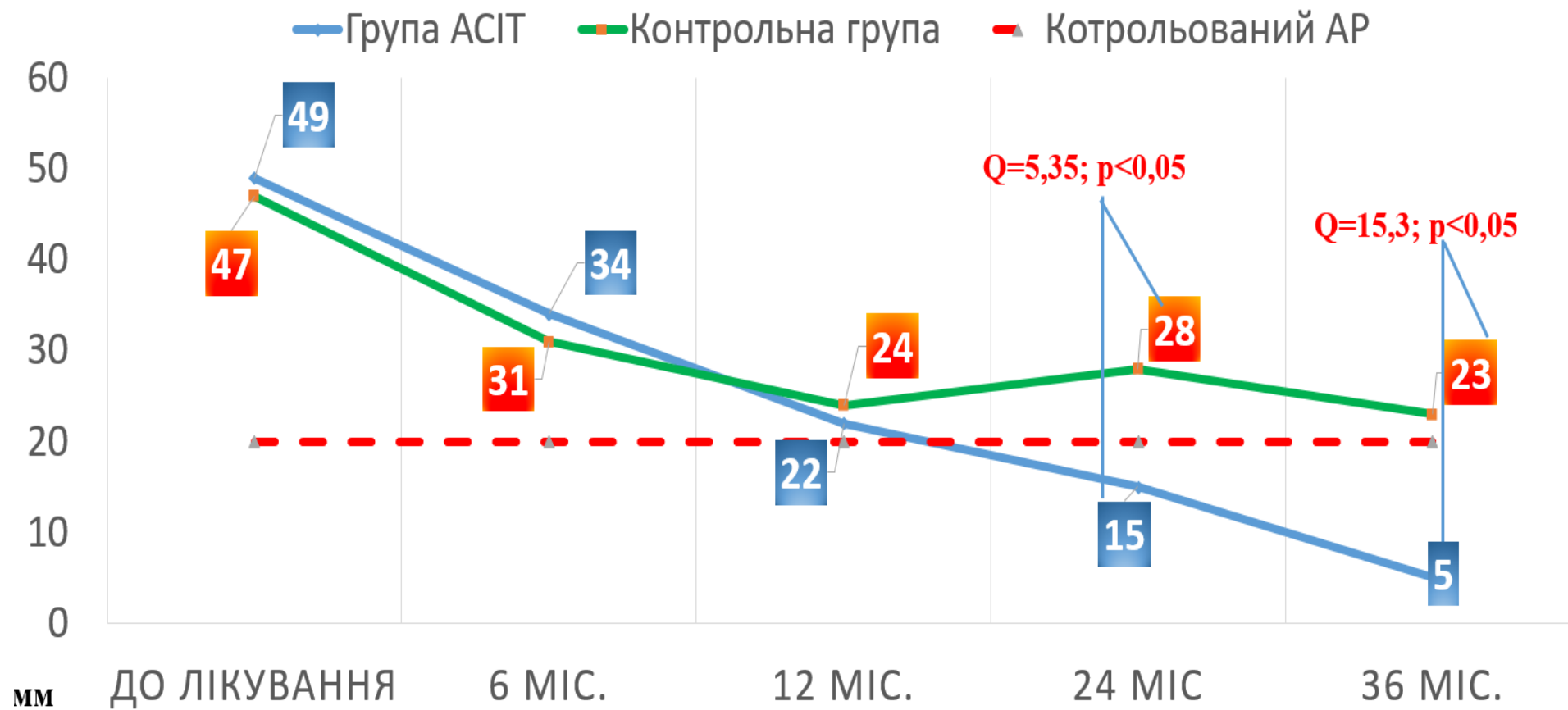


Рис. 6.1. Значення медіани оцінки вираженості скарг за шкалою ВАШ в динаміці лікування.

Як видно з рисунку 6.1 у дітей, що отримували АСІТ, відмічалось достовірне ($p < 0,05$) стійке зменшення вираженості проявів АР протягом усього періоду лікування, тоді як в групі контролю найбільш виражений ефект був досягнутий на першому році лікування, після чого статистично значущих відмінностей не відмічалось.

Частота загострень АР у обстежених дітей із сенсibiliзацією до КДП в динаміці лікування наведена у таблиці 6.7.

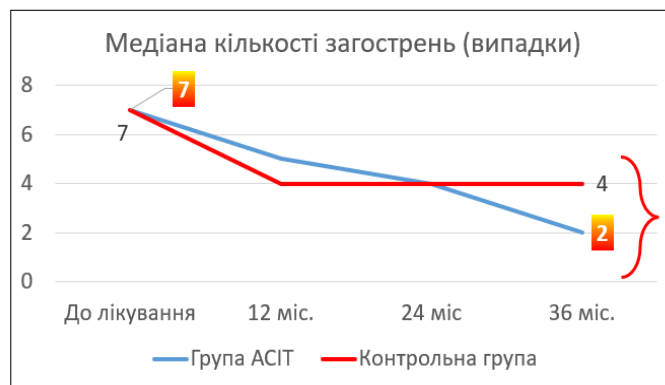
Таблиця 6.7. Частота загострень АР у обстежених дітей із сенсibiliзацією до КДП. (Me (IQR)) в динаміці лікування

Строки лікування з нумерацією	Перша група, n=71				Друга група, n=78			
	До лікування	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Симптом	1	2	3	4	5	6	7	8
Кількість загострень на рік (випадків)	7 (4:11) 2,3,4	5 (1:8) ^{1,4}	4 (1:7) ¹	2 (1:4) 1,2,8	7 (4:10) 7,8	4 (1:10)	4 (1:7) 5	4 (1:7) 4,5
Тривалість загострення (днів)	13 (7:21) 2,3,4	11 (7:19) 1,4	10 (4:20) 1	5 (3:7) 1,2,8	12 (9:20) 7,8	9 (6:19)	10 (8:23) 5	8 (5:10) 4,5
Тривалість між загостреннями (днів)	39 (28:44) 2,3,4	52 (35:60) 1,4	120 (108:139) ¹	174 (126:215) ^{1,2,8}	45 (33:61) 7,8	72 (54:90)	75 (49:95) 5	66 (52:78) 4,5

Примітки: ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10} – відмінності достовірні ($p < 0,05$) між зазначеним етапом лікування та у відповідній колонці позначеній вказаною цифрою.

Як видно із таблиці 6.7., у пацієнтів в обох групах відмічалось зниження кількості загострень АР починаючи з другого року лікування. Однак, починаючи з 3 року лікування пацієнти основної групи в середньому у 2 рази ($Q=5,68$, $p < 0,05$) рідше звертались зі скаргами на АР до лікарів у порівнянні з контрольною групою. Також звертає на себе увагу зменшення тривалості загострень у пацієнтів першої групи, медіана тривалості днів, протягом яких дітям із першої групи доводилось приймати базисну терапію для нормалізації стану, зменшилась в 2,5 рази - із 13 до 5 днів.

Медіана кількості загострень у динаміці лікування АР в обох групах обстежених дітей представлена на рисунку 6.1.



За критерієм Краскела-Уолліса з post-hoc тестом Дана, визначена достовірність між основною та контрольною групою за кількістю загострень ($Q=5,68$, $p < 0,05$) Зменшення частоти загострень в 3,5 рази у основній групі.

Рис. 6.1. Медіана кількості загострень у динаміці лікування в обох групах

Як видно з рисунку 6.1. у основній групі відмічалось зниження частоти загострень в 3,5 рази.

Показники рівню FeNO у пацієнтів обох груп в динаміці лікування представлена в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8. Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем FeNO та медіана вмісту FeNO у дітей з персистуючим АР в динаміці лікування.

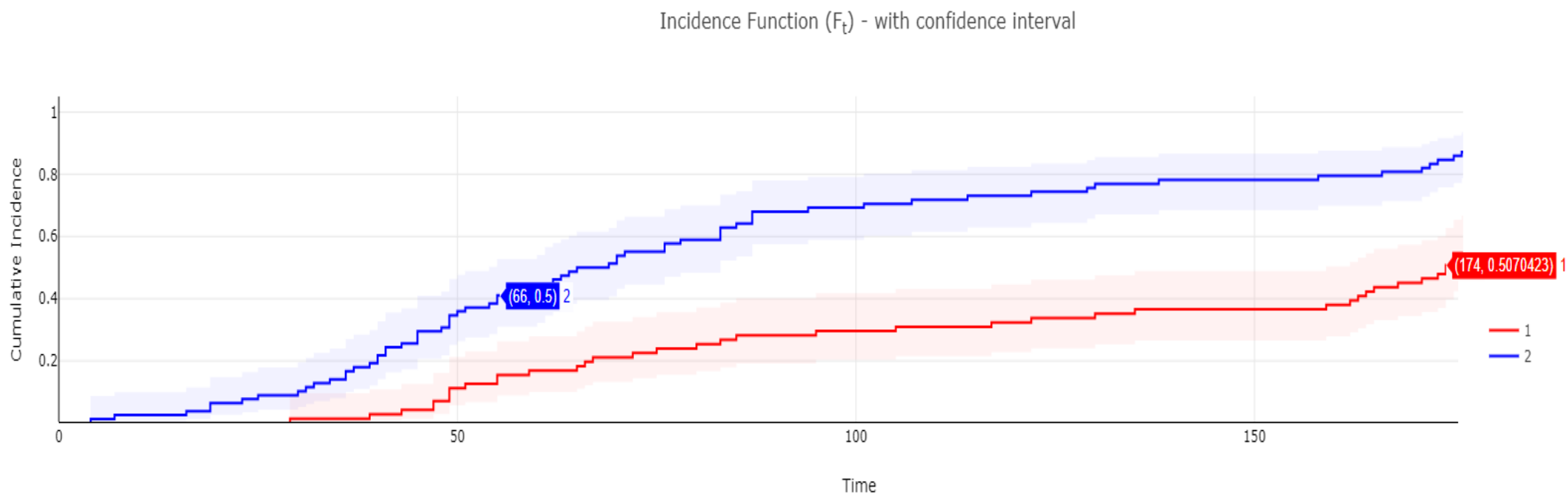
	Перша група		Друга група	
	До лікування	36 міс.	До лікування	36 міс.
п, % пацієнтів із підвищеним рівнем FeNO	32 (45,1%)	2 (2,8%)	31 (39,7%)	20 (25,6%)
Медіана рівню FeNO	20 (15:29)	5 (2:11)	19 (13:26)	16 (13:25)

Як видно із таблиці 6.6., у пацієнтів першої групи, які отримували АСІТ, на 36 міс. лікування відмічалось статистично достовірне ($Q=5,56$, $p<0,05$) зменшення кількості пацієнтів із підвищеним рівнем FeNO у порівнянні з другою групою. Так, підвищений рівень FeNO був зареєстрований тільки у 2 (2,8%) дітей першої групи, проти 20 (25,6%) пацієнтів другої групи.

На сучасному етапі дослідниками рекомендовано (84, 116) використання показників рівня FeNO разом з урахуванням клінічних даних для оцінки ризику розвитку БА. Зменшення частоти та вираженості кашлю, частоти візиту, зниження алергічної реактивності та рівню FeNO у пацієнтів під час лікування вказує на зменшення ризику розвитку БА. Таку тенденцію ми спостерігали у пацієнтів першої групи, що отримували лікування алергоїдами.

Обстеженим пацієнтам була проведена оцінка ефективності проведеного лікування на основі визначення часу, який був потрібний на виникнення повторного загострення алергічного риніту за методом Каплана-Майєра. За отриманими даними для того щоб у 50% пацієнтів із 2 групи перенесли чергове загострення АР потрібно було в 2,64 рази менше часу, а всі пацієнти із цієї групи мали щонайменше одне загострення за 200 днів спостереження, тоді як серед пацієнтів першої групи на 200 день спостереження 20% пацієнтів не мали жодних проявів захворювання ($\chi^2 = 9.31$ $p<0,05$), дані наведені на рисунку 6.2.

Рис. 6.2. Середній термін виникнення чергового загострення у пацієнтів, що отримували лікування протягом 3 років.



За результатами проведеного нами дослідження була виявлена висока ефективність АСІТ при застосуванні високополімеризованих екстрактів алергенів, адсорбованих на гелі з гідроксиду алюмінію в поєднанні з базисною терапією та заходами по ерадикації алергенів КДП. При проведенні АСІТ та базисної терапії АР відмічалась позитивна динаміка у вираженості основних скарг починаючи з 6 місяця лікування. Після 24 місяців лікування зареєстровано статистично достовірне зменшення вираженості основних скарг та покращення якості життя у пацієнтів із застосуванням АСІТ у порівнянні з групою пацієнтів, що отримували лише базисну терапію.

У дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП при проведенні АСІТ та базисної терапії відмічалась позитивна динаміка вираженості основних скарг за шкалою ВАШ починаючи з 6 місяця лікування. Після 24 місяців лікування зареєстроване статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення вираженості основних скарг у пацієнтів, що отримували АСІТ, у порівнянні з групою дітей, яким призначали тільки базисну терапію.

При індивідуальному аналізі, серед дітей основної групи тільки у 1 (1,4%) дитини не спостерігалось статистично достовірних позитивних змін.

У пацієнтів із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП на фоні базисної терапії із застосуванням АСІТ відмічалась статистично достовірна ($p < 0,05$) позитивна динаміка показників якості життя протягом усього періоду лікування.

При застосуванні АСІТ та базисної терапії у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП на 3 році лікування спостерігалось статистичне достовірне зменшення частоти загострень АР у порівнянні із групою дітей, що отримували тільки базисну терапію.

Клінічний випадок 1.

Хлопчик, 10 років. Звернувся на консультацію зі скаргами на закладеність носа, рясні слизові виділення, поодинокі напади чхання (5-8 разів на один епізод), періодичний кашель з відходженням помірної кількості слизу, значну втому, слабкість, погану концентрацію уваги та погіршену пам'ять.

Попередньо зі слів батьків та наявної документації мав встановлений у 7 років діагноз: цілорічний алергічний риніт (J30.3), персистуючий перебіг, середнього ступеня тяжкості, сенсibiliзація до алергенів кліщів домашнього пилу; атопічний дерматит (L20), тяжкий перебіг; вроджена лактазна недостатність (E73).

З даних анамнезу відомо, що вперше скарги на часті закладеності носа, чхання та ринорею виникли 4 роки тому, в 6 річному віці, лікувався у педіатра, проте через відсутність довгострокового ефекту та вираженої ефективності за період проведеної терапії в 7 річному віці був скерований до лікаря алерголога. Після проведених дообстежень, що включали провокаційні алергопроби, був встановлений АР та виявлена сенсibiliзація до КДП. Отримував симптоматичне лікування, що включало антигістамінні препарати першого покоління та ІНКС за потреби, без чіткої схеми. Зі слів батьків протягом 2 років, до 9 річного віку, стан дитини залишався контрольованим. З часом прояви АР посилювались та на момент звернення на клінічну базу кафедри виявлені скарги, що відповідали тяжкому АР, що турбують протягом 5-6 разів на тиждень, та більш ніж 9 місяців у році. Зі слів матері, останній рік не звертались до лікарів, а лікування обмежувалось промиванням сольовими розчинами та прийомом антигістамінних препаратів, переважно першого покоління, за попередніми призначеннями алерголога. У дитини обтяжливий атопічний анамнез, до 6 років дитина страждала на тяжкий атопічний дерматит, який погано піддавався контролю (найвищий показник - 73 бали за шкалою SCORAD у 5 річному віці). На момент візиту, зі слів батьків, АД знаходиться в стадії довготривалої ремісії, що інколи проявляється поодинокими екзематозними висипами до 5 мм та посиленням

сухості шкіри на кистях рук, більше в холодний період року та при споживанні продуктів багатих на лактозу. Дитина мешкає у місті, влітку протягом 1 місяця гостює у бабусі в замиському будинку, де прояви АР зазвичай значно посилюються. Виявлено обтяжливий сімейний анамнез: у батька бронхіальна астма, що викликана сенсibiliзацією до алергенів амброзії; у матері гостра кропив`янка, яку вона пов`язує із вживанням горіхів та інжиру.

За результатами анкетування опитувальником PRQLQ та MASK-ARIA з використанням шкали ВАШ визначені показники, що відповідають –и неконтрольованому перебігу АР – 77 мм.

Дитина мала значні обмеження в повсякденній діяльності та зниження якості життя. Кількість загострень АР складала до 10 разів на рік.

Дані об`єктивного обстеження: шкіра помірно волога, запальних висипань не виявлено, відмічаються поодинокі пігментні плями на місцях де в минулому спостерігались запальні зміни шкіри пов`язані з АД; дихання через ніс утруднене, слизові виділення з носа прозорого кольору, при передній риноскопії відмічається синюшність та набряк слизових оболонок; при огляді ротової порожнини - блідо-рожеві слизові оболонки та стікання слизу по задній стінці глотки. При огляді грудної клітки змін не виявлено, перкуторно - ясний легеневиий тон, аускультативно дихання везикулярне. З боку інших органів та систем, патології не відмічалось. Було рекомендовано провести дообстеження з метою верифікації діагнозу та підбору терапевтичних заходів.

Результати обстежень:

Загальний аналіз крові: Лейкоцити (WBC): 11.4 Г/л; Еритроцити (RBC): 4.56 Т/л; Гемоглобін (Hgb): 133 г/л; Гематокрит (Ht): 39.5 %; Тромбоцити (PLT): 229 Г/л; Тромбокрит (PCT): 0.275 %; Незрілі гранулоцити (IG): 0.07 Г/л, 1.0 %; Загальні нейтрофіли (Neu): 57.31 %, 4.98 Г/л; Лімфоцити (LY): 24.85 %, 1.84 Г/л; Моноцити (Mon): 6.33 %, 0.47 Г/л, **Еозинофіли (Ео): 11.16 %, 2.09 Г/л**; Базофіли (Bas): 0.35 %, 0.03 Г/л; Метамієлоцити (MetaMC): 0 %, 0.000000 Г/л; Мієлоцити (MC): 0 %, 0.000000 Г/л; Віроцити (VIR): 0 %, 0.000000 Г/л; Швидкість осідання еритроцитів (ESR): 16* мм/год

Назоцитограма: лейкоцити – поодинокі в п/з, еритроцити – не виявлено, нейтрофільні гранулоцити – 80%, **еозинофільні гранулоцити – 16%**, моноцити – 2%, лімфоцити – 2%, грибки та коки – не виявлено.

Загальний імуноглобулін Е – 567 kU/L.

Шкірні прик-тести були проведені на основні інгаляційні алергени, реакція була виявлена лише на екстракти КДП: Der p та Der f становила – «+++» та «++++» відповідно.

З метою доуточнення профілю сенсibilізації виконано PMAD (ALEX2 тест):

КДП: Der p 1 – 49 kU/L, Der f 1 – 50 kU/L, Der p 23 – 23 kU/L; Der p 2, Der f 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 20, Der p 21 - <0,1 kU/L.

Супутня сенсibilізація: Bos d 1 – 0,23 kU/L, Amb a 1 – 0,89 kU/L, Phl p 12 – 0,24 kU/L, Fel d 1 – 1,23 kU/L.

До алергенів молока, амброзії, тимофіївки та шерсті котів, зі слів батьків, клінічних проявів не відмічалось, провокаційні проби проведені на попередньому етапі були негативними.

З метою уточнення наявності еозинофільного запалення бронхів, через наявність кашлю та окремих випадків гострих бронхітів у минулому, проведено визначення показників FeNO у даного пацієнта, який становив 23 ppb.

По результатах проведеного дослідження підтверджено діагноз: Персистуючий алергічний риніт, цілорічний перебіг, тяжка форма. Сенсibilізація до алергенів КДП. Атопічний дерматит, період довготривалої ремісії.

Лікування:

На первинному візиті дитині була призначена базисна терапія АР (77 мм за ВАШ) відповідно до ARIA (2 крок), що рекомендовано при ПАР; ВАШ ≥ 50 , та включала використання ІНКС (флютиказон по 1 вприскуванню в кожен носовий хід на ніч після ретельного очищення носових ходів). Через 7 днів стан незначно покращився, проте показник ВАШ становив 65 мм, через відсутність контролю АР було прийнято рішення перейти на крок в гору та додати до лікування перерольний неседативний антигістамінний препарат 2 покоління (біластин 10

мг), що рекомендовано при відсутності доступу до інтраназального азеластину. При наступній оцінці загального стану на 14 день показник ВАШ знову незначно покращився і становив 55 мм, через що була збільшена кількість використань ІНКС до 2 впорскувань в кожен носовий хід 1 раз на добу та запропонований початок АСІТ, згідно рекомендацій АRIA, по досягненню контролю АР, на що була отримана згода батьків. На 21 день лікування показники ВАШ становили 31 мм, було прийняте рішення на повернення на попередню сходинку лікування (зменшення кількості використання ІНКС). На 28 день показник ВАШ становив 18 мм, що відповідає контрольованому АР, та прийняте рішення про повернення на 2 сходинку лікування (використання лише ІНКС). На 35 день АР залишався контрольованим, за шкалою ВАШ показник становив 19 мм, пацієнт переведений на 1 сходинку лікування, а саме підтримуючу терапію інтраназальними кромонами (кромоглікат натрію).

Через 2 тижні після досягнення контролю АР була розпочата АСІТ препаратами алергоїдів на основі екстрактів алергенів КДП (Der p та Der f) – стартова доза – 400 од. алергену, через 7 днів – 1000 од., на 14 день - 2000 од., 21 день - 5000 од. алергену. В подальшому вводиться підтримуюча доза 5000 од. 1 раз на 28-36 днів підшкірно. За час проведення АСІТ режим введення препарату не порушувався.

За клінічними спостереженнями у дитини за перший рік лікування зареєстровано 5 загострення АР, за другий рік – 3 загострення, за третій рік – 2 загострення. Також відмічалось зниження тривалості застосування базисної терапії від 35 днів на початку лікування до 5 днів через 3 роки від початку АСІТ.

За результатами проведення АСІТ, у пацієнта на третьому році лікування відмічалось зниження частоти загострень АР до 2 разів на рік, яке виникало при тісному та тривалому контакті з пилом при відвідуванні заміського будинку. На 36 місяці лікування, зі слів батьків, контроль під час виникнення чергових загострень, досягався першою сходинкою лікування (за АRIA) протягом 5 днів. Відмічалась нормалізація якості життя: дитина протягом останнього року не мала

проявів неконтрольованого АР (більше 50 мм за ВАШ), які б заважали займатись повсякденними справами.

Лабораторні та інструментальні дані на 36 місяці від початку АСІТ наступні: ЗАК – патологічних змін не виявлено. Назоцитограма – патологічних змін не виявлено. Рівень FeNO становив 5 ppb. При проведенні шкірних прик-тестів реакція на екстракти КДП, Der p та Der f становила – «++» та «++» відповідно. Загальний імуноглобулін Е в динаміці лікування – 479 kU/L, Der p 1 – 28 kU/L, Der f 1 – 32 kU/L, Der p 23 – 9 kU/L.

Таким чином, проведення базисної терапії АР з включенням АСІТ протягом 3 років призвело до зменшення кількості загострень (від 10 до 2 випадків на рік), клінічний перебіг АР став відповідати легкому ступеню важкості, також відмічалось зниження чутливості до КДП – клінічно та за результатами шкірних алергопроб. З урахуванням двох загострень протягом останнього року та з урахування рекомендацій ЕАССІ (2022) прийнято рішення по продовженню АСІТ на наступні пів року, з подальшим вирішенням питання про припинення терапії.

Матеріали даного розділу представлені в роботах:

1. Марушко, Ю., & Галушко, Б. (2023). Ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії у дітей з персистуючим алергічним ринітом. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (4), 34–41. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.297025>

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

За нашими даними при використанні методу молекулярної алергодіагностики ALEX2, було виявлено, що в Україні серед дітей з алергопатологією частота сенсibilізації до КДП в середньому визначається на рівні 31,4%. Разом з тим епідеміологічні дослідження в інших країнах показують, що сенсibilізація до молекул КДП серед пацієнтів з алергопатологією виявляється у інтервалі від 21,7% серед європейських [35] до 37% серед вихідців з латинської Америки, що проживають в США [52]. Однак, в опублікованих роботах частіше для виявлення сенсibilізації використовувались шкірні проби, а в дослідження включалось і доросле населення. Сучасні методи молекулярної алергодіагностики на більш точному рівні дозволяють визначити профіль сенсibilізації до КДП, що представлено в нашій роботі.

Проведений нами аналіз з урахуванням віку пацієнтів показав, що сенсibilізація до алергенів КДП може визначатись навіть у дітей до двох років життя. Це має певне значення у розвитку «алергічного маршу». Наше дослідження встановило, що в Україні сенсibilізація до алергенів КДП частіше виявлялась у дітей шкільного віку (у 37,0%) в порівнянні з дошкільним (у 24,2%). У дослідженні Yazici S [122], що проводилось в Туреччині, частота сенсibilізації до алергенів КДП серед дітей дошкільного віку за даними шкірних тестів становила 30,4-32,7%, що було вище, ніж отримані нами дані. Автори зазначають, що такі дані виявилися вищими, ніж очікувалося. Подібні високі значення відмічали і дослідники з Кореї та Тайваню, що виявили сенсibilізацію до алергенів КДП у 29,0-35,6% дітей віком до 7 років [123]. Загалом, рівень сенсibilізації до алергенів КДП серед дітей дошкільного віку в Європі сильно коливається - від 7,1% у Великобританії до 24,6% у Іспанії [124] що відповідає отриманим нами даним.

Згідно дослідження, проведеного у Великобританії [125.], серед дітей з алергією кількість сенсibilізованих до алергенів КДП на першому році життя становить 0,5%, на другому році - 3,4% та 6,8% на третьому році життя. Автори

підсумовують, що з віком середній приріст сенсibilізованих пацієнтів до алергенів КДП найбільший в порівнянні з іншими алергенами і становить +3,15% за рік у дошкільному віці. Для порівняння в нашому дослідженні було виявлено більшу кількість сенсibilізованих дітей до КДП віком від 0 до 3 років – 17,3%, що необхідно враховувати клініцистам. Темпи збільшення кількості сенсibilізованих дітей щорічно за нашими даними мали подібні значення, як серед пацієнтів з Великобританії - +10,3% за 3 роки.

При порівнянні рівня сенсibilізації до окремих молекул КДП відмічається подібний до нашого дослідження профіль сенсibilізації до мажорних молекул серед пацієнтів, що проживають у Європі та Китаї, а саме до – Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 23. Суттєві відмінності має профіль сенсibilізації дітей до алергенів КДП у дослідженнях, що проводились в Японії та Бразилії, де від 15,2% до 29,9% обстежених пацієнтів мали сенсibilізацію до Der p 10, що пов'язане з високою перехресною реактивністю між тропоміозинами КДП та морепродуктів, які широко вживаються в їжу в цих країнах. За нашими даними сенсibilізація до Der p 10 становила 5,2% [126-128].

У дослідженні Weghofer M [36] було визначено частоту сенсibilізації до молекули Der p 23 у пацієнтів від 8 до 38 років із алергією до КДП. Пацієнти проживали в Австрії, Італії та Франції. Було встановлено, що від 70% до 87% обстежених пацієнтів мали специфічні IgE до Der p 23. Наші дані щодо сенсibilізації до Der p 23 становили від 48,1% до 71,1% та відрізнялися залежно від регіону проживання. Схожі дані до результатів Weghofer M були отримані нами у дітей, що проживають в західному регіоні України, де сенсibilізація до алергену Der p 23 була виявлена у 71,1% пацієнтів. В інших регіонах сенсibilізація до молекули Der p 23 виявлялась рідше і становила від 48,1% до 61,7%.

Молекула Der p 21, що раніше не визначалась в широкій клінічній практиці, у нашому дослідженні спостерігалася у 27,2% дітей, сенсibilізованих до КДП, що подібно до результатів дослідження Pinya et al., проведеного у Бангкоку [56], де даний показник становив 25%.

Звертають на себе увагу регіональні особливості сенсibilізації до КДП як в межах нашої країни, так і в цілому у світі. Виявлені відмінності вказують на необхідність додаткових регіональних досліджень, які б могли суттєво вплинути на прогнозування профілю сенсibilізації, особливостей перебігу алергічних захворювань та ефективності АСИТ.

Таким чином, нашими дослідженнями за допомогою ALEX2 у дітей з алергопатологією, був визначений рівень сенсibilізації до КДП, профіль сенсibilізації залежно від віку пацієнтів та регіону проживання. Вперше визначена частота сенсibilізації у обстежених дітей до нових молекул КДП – Der p 20, Der p 21. Результати наших досліджень за деякими показниками різняться з даними, отриманими дослідниками в інших країнах. Це пояснюється особливостями профілю сенсibilізації до КДП серед дітей в Україні і важливо для розробки лікувально діагностичних заходів.

Проведені нами дослідження дозволили визначити клінічну характеристику АР з різною тяжкістю перебігу захворювання та у поєднанні АР з БА у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, включаючи нові алергенні молекули Der p 20 та Der p 21. Вивчена структура сенсibilізації до алергенів КДП у дітей з АР та АР у поєднанні з БА з урахуванням нових можливостей молекулярної компонентної діагностики ALEX2. Надана клініко-анамнестична характеристика дітей з АР та АР у поєднанні з БА в залежності від віку, статі, тяжкості перебігу та сенсibilізації до виявлених алергенів КДП.

Відповідно до дослідження, проведеного у Франції [2], в якому вивчалася клінічна картина у 843 дітей з АР та сенсibilізацію до алергенів КДП, були визначені основні клінічні особливості АР та тяжкість перебігу в залежності від віку, які мають спільні і відмінні риси в порівнянні з результатами наших досліджень.

Відмінності полягали в наступному. Згідно досліджень, Leger D та співавтори [2], при обстеженні пацієнтів з АР поділили їх за ступінню важкості на дві групи. Виявилось, що діти з АР легкого ступеня тяжкості становили 38,2% обстежених, а діти з АР середнього/тяжкого ступеня - 61,8% дітей. В нашому

досліджені, з урахуванням 95% ДІ, частота виявлення легкого перебігу АР була дещо меншою – 33,2% дітей (95% ДІ: 31.4%-35.1%), тоді як пацієнти з середнім/тяжким перебігом АР (у тому числі з БА) виявлялись частіше – 66,8% обстежених (95% ДІ: 64.6%-68.9%). Відмінність між результатами досліджень спостерігалась також у кількості виявлених пацієнтів з АР у поєднанні з БА. Серед обстежених дітей з АР і сенсibiliзацією до алергенів КДП у дослідженні Leger D et al, супутня персистуюча БА діагностувалась у 25% дітей, тоді як в нашому дослідженні даний показник становив 16,2% (95% ДІ: 11.9%-20.4%). Обтяжливий сімейний анамнез у дітей із середнім/тяжким АР (у т.ч. при поєднанні з БА), які проживали у Франції [2], визначався у 77,8% випадків. В проведеному нами дослідженні даний показник залежав від тяжкості перебігу та становив від 48,8% у дітей з легкою формою АР до 73,8% обстежених дітей з тяжким перебігом АР. Достовірних відмінностей у розподілі за статтю і віком між дослідженнями виявлено не було.

При порівнянні частоти скарг, що наведі у дослідженні Leger D та співавторів [2] з результатами наших досліджень встановлено наступне: у наших пацієнтів із середнім і тяжким ступенем важкості частіше зустрічалась ринорея (у 73,8 та 76,4% випадків відповідно). Для групи дітей із важким АР у нашому дослідженні, також більш характерними були закладеність носу, кашель, візінг та сльозотеча, в той час як чхання і свербіж в ротоглотці визначались рідше. Порушення загального самопочуття теж частіше виявлялось у обстежених нами пацієнтів: зміна настрою (67,4-85,7%), головний біль (43,8%-85,7%), втома (50,6-95,2%). В роботі Leger D та співавторів [2] ці показники були в діапазоні 7-19%.

В нашому дослідженні респіраторна алергічна патологія (АР, БА) зустрічалась частіше у хлопців, що відповідає даним, наведеним в ARIA [APIA].

Частота визначення сенсibiliзації до алергомолекул КДП – Der p 20 та 21, можливість визначення чутливості до яких з'явилась за допомогою сучасних методів молекулярної алергодіагностики, різниця за даними ряду дослідників [129]. Так, алергомолекула Der p 21 виявляється у 18-25% серед проживаючих у країнах Азії [130,131], у 21-56% пацієнтів із Європейських країн. У нашому

досліджені показник корелював з тяжкістю перебігу АР та визначався у 23,3-35,7% випадків серед обстежених дітей з АР.

Алергомолекула Der p 20, відповідно до досліджень визначалась у 15-44% пацієнтів Австралії [132], у 6,6-7% обстежених, що проживали в країнах Азії [130], та рідше виявлялась серед пацієнтів із країн Європи – від 0 до 14% [60]. За нашими даними серед пацієнтів з АР дана молекула визначалася у 2,3-19,1% дітей в залежності від тяжкості захворювання.

Таким чином, результати наших досліджень показали, що АР у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, частіше зустрічається у хлопців, превалює серед пацієнтів молодшого шкільного віку. На сучасному етапі у пацієнтів з АР частіше зустрічається легка і середня форма АР. Еозинофілія в назоцитогамі частіше визначається в дітей з АР з тяжким ступенем перебігу, тоді як еозинофілія у периферичній крові виявляється частіше у пацієнтів з тяжким перебігом АР та при поєднаному перебігу АР з БА.

Сенсibilізація до нової молекули Der p 21 частіше зустрічалась у дітей з тяжким перебігом АР; сенсibilізація до Der p 20 частіше виявлялась у дітей з середнім та тяжким АР.

Таким чином, клініцистам варто враховувати наявність сенсibilізації до нових молекул при обстежені пацієнтів з АР як можливий критерій прогнозування тяжкості перебігу АР.

Також, проведені нами дослідження дозволили визначити особливості розподілу дітей за тяжкістю перебігу АР, оцінити рівні загального та специфічного IgE, а також частоту виявлення сенсibilізації до окремих молекул КДП з урахуванням віку дітей та тяжкості перебігу АР.

За даними досліджень, які вивчали загальну популяцію дітей на основі скринінгу різних вікових груп, АР легкого ступеня тяжкості переважає над іншими клінічними формами у дитячому віці, та визначається в середньому у 60,2% пацієнтів [133]. В нашому дослідженні цей показник становив від 25 до 37,6% в залежності від вікової групи обстежених дітей. Наші дані співпадають з дослідженнями інших авторів, які надають статистику форм АР відповідно до

первинного звернення пацієнтів – від 22,6 до 26,5% випадків [2]. Останні представлені дані можуть бути пов'язані з пізньою діагностикою легкого перебігу АР в ранньому дитячому віці через відсутність вираженої маніфестації клінічних проявів та, як наслідок, пізнього звернення до лікаря алерголога пацієнтів на ранньому етапі захворювання.

У нашому дослідженні від 3,4% до 9,5% пацієнтів розподілених за тяжкістю перебігу АР, не могли бути обстеженими за допомогою шкірного прик-тестування, що вказувало на необхідність обстеження таких пацієнтів за допомогою визначення специфічних IgE в сироватці крові. Аналогічні дані отримали інші дослідники. Так, за даними Muthupalaniappan L et al. [139] до 20% пацієнтів не можуть бути діагностовані з приводу наявної сенсibiliзації за допомогою шкірного прик-тестування; специфічність цих тестів коливається від 70 до 97% при сенсibiliзації до аероалергенів, та від 30 до 90% при сенсibiliзації до харчових алергенів. За даними авторів, основними чинниками, які заважають проведенню та інтерпретації шкірного прик-тестування є гіперчутливість шкіри, наявність дифузних запальних захворювань шкіри, неможливість відмовитись від прийому антигістамінних засобів, наявність анафілаксії на проведенне шкірне прик-тестування в минулому. У нашому дослідженні заважало проведенню шкірних прик-тестів у більшості випадків гіперчутливість шкіри.

Середні значення і медіана сироваткового IgE у пацієнтів із АР відрізняються за даними різних дослідників. Так, у дослідженні Paula Couto TA et al. [134], що проводилось у Бразилії, вивчався рівень загального IgE у дорослих із встановленим діагнозом АР. Дослідники вказали, що вміст IgE залежить від статі пацієнтів та коливається на рівні 147.9 ± 98.0 kU/L у жінок та 413.0 ± 143.0 kU/L у чоловіків. Дослідники з Туреччини [68] вивчали рівень загального IgE в залежності від сенсibiliзації до окремих алергенів: вміст IgE був 168.11 ± 189.27 kU/L у пацієнтів із сенсibiliзацією до КДП та становив 368.53 ± 430.31 kU/L у обстежених, що мали поєднану сенсibiliзацію до КДП та одного із сезонних алергенів. Srivastava et al. дослідили вміст IgE з урахуванням розподілу пацієнтів за тяжкістю проявів АР. Ними встановлено, що вміст загального IgE становив

393,9 kU/L у пацієнтів із легкою формою АР та 984,3 kU/L з тяжким АР, а середній показник для всіх обстежених становив 475,9 kU/L. У нашому дослідженні вміст IgE був дещо нижчим ніж в дослідженні Srivastava et al. і становив $323 \pm 36,2$ kU/L для легкого АР, 570 ± 62 kU/L для тяжкого АР та $408 \pm 39,5$ kU/L для всіх груп загалом.

У теперішній час є поодинокі роботи, що визначали рівні sIgE до окремих молекул КДП у дорослих. Дані, що стосуються дитячої популяції досить обмежені. Так, в дослідження, що проводилось у Португалії, було обстежено дослідженням дорослих пацієнтів із встановленою алергією та сенсibilізацією до КДП [53]. У цих пацієнтів, без врахування клінічної форми перебігу алергії, середні показники sIgE до окремих молекул КДП становили для Der p 1 - 8.56 kU/L, Der p 2 – 17.7 kU/L, Der p 10 – 0,01 kU/L, and Der p 23 – 3,95 kU/L. Тоді як, при обстеженні пацієнтів із АР, вміст вказаних sIgE збільшувався з посиленням тяжкості проявів АР та коливався для Der p 1 в межах від 14,2 kU/L для легкого АР до 18,1 kU/L при середній і тяжкій формі АР, для Der p 2 – від 17,6 kU/L до 22,7 kU/L, для Der p 10 – від 1,3 до 5,8 kU/L, для Der p 23 – від 6,1 до 6,8 kU/L. В нашому дослідженні також відмічалась тенденція до росту вмісту sIgE з урахування тяжкості АР, але середні значення були дещо нижчими. Нами ці дослідження були проведені в дитячій популяції.

Нами було встановлено, що з посиленням тяжкості проявів АР підвищується показник рівню загального та специфічного IgE. При урахуванні віку пацієнтів, більші рівні загального імуноглобуліну Е були характерні для дітей 8-12 років у порівнянні з групою 3-7 років.

Вперше нами досліджений у дітей з АР рівень sIgE до нових молекул КДП, Der p 20 та Der p 21. Також, визначена частота виявлення сенсibilізації до них з урахуванням віку пацієнтів із АР. Показники sIgE до Der p 20 коливались від 0,1 до 3,6 kU/L, до Der p 21 – від 2,2 до 5,9 kU/L із тенденцією до збільшення в залежності від тяжкості перебігу АР. При чому, частота виявлення sIgE до Der p 21, достовірно ($p < 0,05$) збільшувалась з віком пацієнтів від 17,0 до 37,1%. По

даним літератури, в популяції частота сенсibilізації до Der p 21 знаходиться на рівні від 18,1 до 27,2% пацієнтів [129].

Ці дані, певним чином, визначають патогенетичні особливості при формуванні сенсibilізації до КДП та до їх окремих молекул, що може вказувати на необхідність проведення АСИТ у дітей вже в ранньому віці.

Проведені нами дослідження дозволили визначити переваги та ефективність поєданого застосування АСИТ із базисною терапією у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП. Перевагами даного методу є прогресуюче покращення клінічного стану пацієнтів, що проявлялось зниженням вираженості клінічних симптом, покращенням якості життя та зниженням частоти загострень. При використанні лише базисної терапії у поєднанні з елімінаційними заходами, динаміка покращення стану пацієнтів відмічалась лише в перший рік, з певною тенденцією до покращення, а за окремими симптомами і до погіршення, в наступні роки, без статистично достовірних відмінностей.

За даними досліджень щодо ефективності застосування АСИТ у пацієнтів із сенсibilізацією до КДП термін появи позитивного клінічного ефекту залежить від типу екстракту, що застосовувався для лікування, та в середньому складав 3-5 років. При використанні нативних алергенів, що не були полімеризовані, та не були адсорбовані на окремому носії, тривалість досягнення клінічного ефекту складала від 5 до 9 років у окремих випадках [135-137]. У нашому дослідженні з використанням сучасних високополімеризованих екстрактів статистично значущі відмінності між групами пацієнтів почали відмічатись з 24 місяця лікування, проте для забезпечення більш вираженого і стійкого позитивного ефекту лікування має проводитись не менше 36 місяців.

У дослідженнях, де вивчали динаміку вираженості проявів окремих симптомів у дітей із АР, що отримували лікування АСИТ, найбільш вираженими симптомами, що турбували пацієнтів до початку лікування була ринорея і закладеність носа. Через 1 рік після лікування найменше пацієнтів турбувало утруднення носового дихання та чхання, проте зберігався свербіж у носі [136]. У нашому дослідженні скарги в пацієнтів з АР до початку лікування відповідали

іншим дослідженням, проте діти значно швидше отримували покращення з приводу таких симптомів, як ринорея і свербіж в носі, тоді як закладеність носа і чхання залишались більш помітними до 2 року лікування

Кількість загострень у пацієнтів із персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до КДП може суттєво коливатись та залежить від низки супутніх факторів, тому числі інших захворювань, умов проживання та епідеміологічної ситуації щодо окремих інфекційних хвороб. Згідно наявних досліджень цей показник становить від 6 до 11 загострень на рік [96]. Показник медіани кількості загострень у обстежених нами дітей становив 7(4:11) загострень на рік до початку лікування. Через 36 місяців, даний показник становив 2(1:4) загострення на рік у пацієнтів, що отримували АСІТ у поєднанні з базисною терапією, та 4(1:7) загострень у дітей, що отримували лише базисну терапію.

Окремі дослідження [2] вказують, що значно частіше звернення пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів КДП спостерігається при погіршенні якості життя. Дослідники зазначають, що цей показник є важливим для оцінки ефективності лікування, адже значна частина пацієнтів очікує від лікування в першу чергу покращення якості життя. У проведеному нами дослідженні застосування АСІТ у поєднанні з базисною терапією ефективніше покращувало якість життя дітей у порівнянні із ізольованим використанням базисної терапії починаючи з 24 місяця лікування, що має важливе значення для прихильності до лікування.

За результатами проведеного нами дослідження була виявлена висока ефективність застосування високополімеризованих екстрактів алергенів адсорбованих на гелі з гідроксиду алюмінію для АСІТ в поєднанні з базисною терапією та заходами по ерадикації алергенів КДП. При проведенні АСІТ та базисної терапії відмічалась позитивна динаміка вираженості основних скарг починаючи з 6 місяця лікування. Після 24 місяців лікування зареєстроване статистично достовірне зменшення вираженості основних скарг та покращення якості життя у пацієнтів із застосуванням АСІТ у порівнянні з групою, що отримувала лише базисну терапію.

Отриманні результати впевнено показують значення вчасної алергодіагностики з використанням методів молекулярної компонентної діагностики для оцінки профілю сенсibiliзації до конкретних молекул алергенів КДП, прогнозування ефективності лікування. Використання АСИТ є важливою складовою в алгоритмі ефективного лікування дітей з АР , в тому числі в поєднанні з БА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові дані щодо вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме оптимізації лікування персистуючого алергічного риніту у дітей шляхом визначення сенсibilізації до окремих молекул кліщових алергенів за допомогою точної молекулярної алергодіагностики, встановлення особливостей клінічного перебігу та імунологічних показників, ризику розвитку бронхіальної астми, а також удосконалення лікувальних заходів при персистуючому алергічному риніті у дітей із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу за допомогою використання сучасних препаратів алергоїдів та базисної терапії.

1. Встановлено спектр кліщової сенсibilізації у дітей різного віку з алергічними захворюваннями в Україні. Визначено, що у дітей шкільного віку частіше ($p < 0,001$) спостерігається сенсibilізація до алергенів КДП в порівнянні з дітьми дошкільного віку – у 37,0% та 24,2% відповідно. Сенсibilізація до алергенів КДП переважає серед дітей з алергопатологією, що проживають у західних регіонах України (у 42,5% пацієнтів) у порівнянні зі східним, південним, центральним та північним регіонами. Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 - 58,4%, до Der f 2 - 73,7%, до Der p 1 - 58,4%, до Der p 2 - 75,2%, до Der p 23 - 56,2%. Вперше встановлено рівень сенсibilізації до нових молекул КДП у дітей з алергопатологією в Україні - до Der p 20 – у 8,2% та до Der p 21 – у 27,2% пацієнтів.
2. Визначено, що АР у дітей, сенсibilізованих до алергенів КДП, частіше ($\chi^2 = 13,48$; $p < 0,05$) зустрічається у хлопців - у 161 (62,2%) ніж у дівчат - у 98 (37,8%). При персистуючому АР частіше зустрічається легка і середня форма АР - у 86 (34,4%) та 89 (33,2%) дітей відповідно. Еозинофілія периферійної крові частіше ($p < 0,05$) визначалась у пацієнтів з тяжким перебігом АР та при поєднанні АР з БА у 9 (21,4%, $\chi^2=7,84$, $p < 0,05$) та 12 (28,6%, $\chi^2=13,63$) дітей відповідно, ніж у пацієнтів з легкою формою АР. При тяжкому АР (у порівнянні з легким АР) більш характерною була еозинофілія назального

секрету ($\chi^2=8,1$, $p<0,05$). У пацієнтів з АР у віці 3-8 років частота виявлення АР достовірно ($p<0,05$) менша ніж в інших вікових групах.

3. У дітей із тяжким перебігом АР переважало поєднання сенсibilізації до Der f 1 та Der p 1 над Der f 2 та Der p 2, що було статистично достовірно ($p<0,05$) у порівнянні з легкою формою АР. Діти з тяжким перебігом АР мали високий рівень сенсibilізації до Der p 23 - у 27 (64,3%) та до нової молекули Der p 21 - у 15 (35,7%) дітей. Встановлено, що із зростанням тяжкості перебігу АР збільшувалась кількість одночасної сенсibilізації до ряду молекул КДП, а саме Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 20, Der p 21. Показник середньої частоти сенсibilізації до алергенів КДП у пацієнтів з легким перебігом АР був достовірно нижчим у порівнянні з тяжким АР ($\chi^2=22,76$, $p < 0,05$) та АР поєднаним з БА ($\chi^2=9,38$, $p < 0,05$); у пацієнтів середнього ступеня важкості був достовірно нижче у порівнянні з тяжким АР ($\chi^2=11,82$, $p<0,05$). Середня кількість молекул при сенсibilізації до КДП становила від 3,3 молекул у дітей з легкою формою АР до 4,8 молекул на одного пацієнта з тяжкою формою АР ($Q=3,40$, $p<0,05$). Нова молекула Der p 21 КДП мала тенденцію до частішого виявлення у пацієнтів з тяжкою формою АР (у 35,7% пацієнтів). Сенсibilізація до Der p 20 КДП достовірно частіше виявлялась у пацієнтів із середнім ступенем перебігу АР ($\chi^2 =13,11$, $p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами, що мали легкий ступень перебігу.
4. При проведенні FeNO дослідження у дітей із АР та сенсibilізацією до КДП встановлено, що у пацієнтів із тяжким АР, що мали прояви даного захворювання до одного року, статистично достовірно ($p<0,05$) вже у 33,4% випадків відмічались підвищені рівні FeNO; при тривалості перебігу більше одного року – у 50% пацієнтів. При поєднанні АР із БА підвищення рівня FeNO реєструвалось у 74-90% пацієнтів. При легкій та середній тяжкості АР підвищення FeNO спостерігалось тільки в поодиноких випадках.
5. Встановлено, що вміст загального та специфічного IgE збільшувався із зростанням тяжкості перебігу АР. Так, статистично достовірно ($p<0,05$) більші рівні sIgE визначались при сенсibilізації до молекул КДП Der f 1, Der p 1, Der

p 2, Der p 23 у дітей з тяжким АР. Визначалась тенденція до збільшення рівнів sIgE до мінорних алергенів КДП - Der p 5, Der p 10, Der p 20, Der p 21, однак дані не достовірні. Встановлено, що рівень sIgE до Der f 1, Der p 1, Der p 5, Der p 7 мав тенденцію до зростання від молодших до старших за віком пацієнтів, однак достовірні відмінності були встановлені лише для нової молекули - Der p 21 ($\chi^2= 6,63$, $p<0,05$). Сенсibiliзація до молекули тропоміозину Der p 10 достовірно частіше ($p<0,05$) зустрічалась у дітей 3-7 років у порівнянні з дітьми 13-17 років. Встановлені медіани рівнів sIgE до нових молекул Der p 20 - 0,1-3,6 kU/L, Der p 21 – від 2,2 до 5,9 kU/L із тенденцією до збільшення в залежності від тяжкості перебігу АР.

6. При проведенні лікувальних заходів відмічалась позитивна динаміка зменшення вираженості основних скарг АР за шкалою ВАШ починаючи вже з 6 місяця лікування в обох групах. Після 24 місяців лікування зареєстроване статистично достовірне ($p<0,05$) зменшення вираженості основних скарг та покращення якості життя у пацієнтів із застосуванням базисної терапії та АСІТ у порівнянні з групою, що отримувала лише базисну терапію. В групі із застосуванням АСІТ у дітей із персистуючим АР та сенсibiliзацією до алергенів КДП на 36 місяці терапії, у порівнянні із даними до лікування, спостерігалось статистичне достовірне ($p<0,05$) зменшення частоти загострень АР в 3,5 рази проти зменшення частоти загострень в 1,75 рази у групі порівняння. У дітей з АР, що отримували АСІТ, через 36 місяців відмічалось достовірне ($p<0,05$) зменшення кількості пацієнтів з підвищеним рівнем FeNO та досягався контроль АР за шкалою ВАШ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практиці охорони здоров'я для діагностики та лікування пацієнтів із персистуючим АР при сенсibiliзації до алергенів КДП показана необхідність проведення комплексних клініко-анамнестичних, лабораторно-біохімічних (загальний аналіз крові, біохімія крові, назоцитограмма) та імунологічних досліджень (загальний імуноглобулін Е, специфічні імуноглобуліни Е до КДП та їх молекул за допомогою РАМД).

2. У дітей з АР та сенсibiliзацією до КДП з тяжким та тривалим перебігом показана необхідність у комплексі обстежень визначення рівня оксиду азоту, що видихається (FeNO), для прогнозування ризику розвитку та необхідності їх обстеження щодо БА.

3. В практику охорони здоров'я для проведення АСІТ пацієнтам від 5 років з АР та сенсibiliзацією до КДП на тлі застосування рекомендованої АRIA (Paediatric Allergic Rhinitis Pocket Guide, 2023) базисної терапії показано використання препаратів – алергоїдів (Alergoid, Immunotek) на основі екстрактів КДП. Лікування починають в періоді досягнення контролю АР за наступною схемою. Початкова доза – 400 од. алергену, через 7 днів – 1000 од., на 14 день - 2000 од., 21 день - 5000 од. алергену. В подальшому вводиться підтримуюча доза 5000 од. 1 раз на 28-36 днів підшкірно протягом не менше 3 років. Така терапія сприяє достовірному зменшенню кількості загострень, зменшенню ступені вираженості проявів, покращенню якості життя та прогнозу перебігу АР, ніж при використанні лише базисної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ha, Jihyun et al. “Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017.” *Clinical and experimental pediatrics* vol. 63,7 (2020): 278-283. doi:10.3345/cep.2019.01291
2. Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 Aug 16;13:36. doi: 10.1186/s13223-017-0208-7. PMID: 28814959; PMCID: PMC5558653.
3. Mazur, Marcel & Czarnobilska, Maria & Dyga, Wojciech & Czarnobilska, Ewa. (2022). Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *Journal of Clinical Medicine.* 11. 2188. 10.3390/jcm11082188.
4. Duda, L et al. “COMPARATIVE ANALYSIS OF PREVALENCE OF THE MOST COMMON ALERGY DISEASES IN CHILDREN OF THE KYIV REGION (UKRAINE).” *Georgian medical news* ,291 (2019): 53-58.
5. Yang, Song-I et al. “KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines: Part 1. Update in Pharmacotherapy.” *Allergy, asthma & immunology research* vol. 15,1 (2023): 19-31. doi:10.4168/aair.2023.15.1.19
6. Agüero, Claudio A et al. “Rinitis alérgica en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento” [Allergic rhinitis in pediatrics: recommendations for diagnosis and treatment]. *Archivos argentinos de pediatría* vol. 121,2 (2023): e202202894. doi:10.5546/aap.2022-02894
7. Marcos, María Celeste, and Carolina Cisneros Serrano. “What is the added value of FeNO as T2 biomarker?.” *Frontiers in allergy* vol. 3 957106. 11 Aug. 2022, doi:10.3389/falgy.2022.957106
8. Schuler Iv, Charles Frank, and Jenny Maribel Montejo. “Allergic Rhinitis in

Children and Adolescents.” *Pediatric clinics of North America* vol. 66,5 (2019): 981-993. doi:10.1016/j.pcl.2019.06.004

9. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):456-63. doi: 10.1056/NEJMcp1412282. PMID: 25629743; PMCID: PMC4324099.]

10. Grammatikos AP (2008). "The genetic and environmental basis of atopic diseases". *Annals of Medicine*. 40 (7): 482–95. doi:10.1080/07853890802082096. PMID 18608118. S2CID 188280.)

11. Miyazaki, Dai et al. “Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis.” *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* vol. 69,4 (2020): 487-495. doi:10.1016/j.alit.2020.06.004

12. Savouré M, Bousquet J, Jaakkola JJK, Jaakkola MS, Jacquemin B, Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(3):e12130. doi:10.1002/clt2.12130

13. Ponda, Punita et al. “Nonallergic Rhinitis, Allergic Rhinitis, and Immunotherapy: Advances in the Last Decade.” *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 11,1 (2023): 35-42. doi:10.1016/j.jaip.2022.09.010

14. Bayar Muluk, N, and C Cingi. “Biologics in allergic rhinitis.” *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 27,5 Suppl (2023): 43-52. doi:10.26355/eurrev_202310_34069

15. Moitra, Subhabrata et al. “Allergic rhinitis in India.” *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* vol. 53,7 (2023): 765-776. doi:10.1111/cea.14295

16. Jiao, Wo-Er & Xi, Yang & Li, Di & Xu, Shan & Kong, Yong-Gang & Deng, Yu-Qin & Yang, Rui & Tao, Ze-Zhang & Hua, Qing-Quan & Chen, Shi-Ming. (2023). Association of Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Intake with Allergic Rhinitis in Adults: A Cross-Sectional Study of NHANES 2005–2006. *International Archives of Allergy and Immunology*. 185. 1-9. 10.1159/000534168.

17. Nagarajan, Sairaman et al. “The Relationship Between Allergic Rhinitis,

Asthma, and Cardiovascular Disease in the National Health Interview Surveys (NHIS), 1999-2018.” *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, S2213-2198(24)00154-5. 8 Feb. 2024, doi:10.1016/j.jaip.2024.02.001

18. Becerril-Angeles, Martin & Vargas, Mario & Medina-Reyes, Ismael & Rascón-Pacheco, Ramón. (2023). Trends (2007–2019) of major atopic diseases throughout the life span in a large Mexican population. *World Allergy Organization Journal*. 16. 100732. 10.1016/j.waojou.2022.100732.

19. Haarala, Anna & Sinikumpu, Suvi-Päivikki & Vaaramo, Eeva & Jokelainen, Jari & Timonen, Markku & Auvinen, Juha & Pekkanen, Juha & Lampi, Jussi & Huilaja, Laura. (2021). Incidence and remission of aeroallergen sensitization in adults in Northern Finland: 15 years longitudinal study. *Scientific Reports*. 11. 10.1038/s41598-021-83326-6.

20. Leth-Møller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy*. 2019;11:660-668. 10.1111/all.14046 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Steininger, Holly et al. “Contributions of the early-life microbiome to childhood atopy and asthma development.” *Seminars in immunology* vol. 69 (2023): 101795. doi:10.1016/j.smim.2023.101795

22. Jousilahti P, Haahtela T, Laatikainen T, Mäkelä M, Vartiainen E. Asthma and respiratory allergy prevalence is still increasing among Finnish young adults. *Eur Respir J*. 2016;47(3):985-987. 10.1183/13993003.01702-2015 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Widuri, Asti & Fakhriani, Rizka. (2021). Validity and Reliability of The Indonesian Modification of Score for Allergic Rhinitis. *Berkala Kedokteran*. 17. 1. 10.20527/jbk.v17i1.10243.

24. Vazquez, Daniel & Medina, Iris & Logusso, Georgina & Arias, Sergio & Gattolin, Gabriel & Parisi, Claudio. (2019). Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA. *Revista Alergia México*. 66. 55-64. 10.29262/ram.v66i1.543.

25. Augustin, M et al. "Regionale Variationen in der Versorgung von Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis in Deutschland" [Regional variations in healthcare for patients with psoriasis and atopic dermatitis in Germany]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* vol. 73,1 (2022): 27-39. doi:10.1007/s00105-021-04913-2
26. Berni Canani, Roberto et al. "Diagnostic therapeutic care pathway for pediatric food allergies and intolerances in Italy: a joint position paper by the Italian Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP) and the Italian Society for Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP)." *Italian journal of pediatrics* vol. 48,1 87. 10 Jun. 2022, doi:10.1186/s13052-022-01277-8
27. Naser, Abdallah & Mansour, Munthir & Alanazi, Abeer & Sabha, Omar & Alwafi, Hassan & Jalal, Zahraa & Paudyal, Vibhu & Dairi, Mohammad S. & Salawati, Emad & Alqahtani, Jaber & Alaamri, Shalan & Mustafa Ali, Moaath. (2021). Hospital admission trends due to respiratory diseases in England and Wales between 1999 and 2019: an ecologic study. *BMC Pulmonary Medicine*. 21. 10.1186/s12890-021-01736-8.
28. Wise, Sarah K et al. "International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023." *International forum of allergy & rhinology* vol. 13,4 (2023): 293-859. doi:10.1002/alr.23090
29. Borna E, Nwaru BI, Bjerg A, et al. Changes in the prevalence of asthma and respiratory symptoms in western Sweden between 2008 and 2016. *Allergy*. 2019. 10.1111/all.13840 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Saglan Y, Bilge U, Oztas D, Saglan R, Sarı YE, Balçioğlu H, Unluoğlu I. The Prevalence of Asthma and Asthma-Like Symptoms among Seasonal Agricultural Workers. *Biomed Res Int*. 2020 Jun 25;2020:3495272. doi: 10.1155/2020/3495272. PMID: 32685471; PMCID: PMC7335389.
31. Bozek, Andrzej et al. "The prevalence and characteristics of local allergic rhinitis in Poland." *Rhinology* vol. 57,3 (2019): 213-218. doi:10.4193/Rhin18.137
32. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ*. 1992;305(6865):1326-1329.

10.1136/bmj.305.6865.1326 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Наумова ОО. Підвищення якості діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на сезонний алергічний риніт на основі використання молекулярної алергодіагностики [автореферат]. К.: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»; 2015. 20 с

34. Volosovets O, Bolbot Y, Beketova G, Berezenko V, Umanets T, Rechkina O, Mitiuriaeva-Korniuko I, Volosovets T, Churylina A. Allergic march in children of Ukraine. Med. perspekt. [Internet]. 2021Dec.20 [cited 2024Jan.30];26(4):181-8. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/248227>

35. Bousquet, Jean et al. "Allergic rhinitis." Nature reviews. Disease primers vol. 6,1 95. 3 Dec. 2020, doi:10.1038/s41572-020-00227-0

36. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, Buhl R, Casper I, Chaker A, Czech W, Fischer J, Fuchs T, Gerstlauer M, Hörmann K, Jakob T, Jung K, Kopp MV, Mahler V, Merk H, Mülleneisen N, Nemat K, Rabe U, Ring J, Saloga J, Schlenter W, Schmidt-Weber C, Seyfarth H, Sperl A, Spindler T, Staubach P, Strieth S, Treudler R, Vogelberg C, Wallrafen A, Wehrmann W, Wrede H, Zuberbier T, Bedbrook A, Canonica GW, Cardona V, Casale TB, Czarlewski W, Fokkens WJ, Hamelmann E, Jutel M, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Papadopoulos NG, Toppila-Salmi S, Werfel T, Bousquet J. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select.* 2019 Dec 30;3(1):22-50. doi: 10.5414/ALX02120E. PMID: 32176226; PMCID: PMC7066682

37. Bousquet J, Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, Buhl R, Casper I, Chaker A, Czech W, Fischer J, Fuchs T, Gerstlauer M, Hörmann K, Jakob T, Jung K, Kopp MV, Mahler V, Merk H, Mülleneisen N, Nemat K, Rabe U, Ring J, Saloga J, Schlenter W, Schmidt-Weber C, Seyfarth H, Sperl A, Spindler T, Staubach P, Strieth S, Treudler R, Vogelberg C, Wallrafen A, Wehrmann W, Wrede H, Zuberbier T, Bedbrook A, Canonica GW, Cardona V, Casale TB, Czarlewski W, Fokkens WJ, Hamelmann E, Jutel M, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Papadopoulos NG, Toppila-Salmi S, Werfel T, ARIA guideline 2019 Update: treatment of allergic

rhinitis in the German health system. *Allergol Select*. 2020 Jun 30;3(1):22-50. doi: 10.5414/ALX02120E. PMID: 32176226; PMCID: PMC7066682.

38. Клименко В. А., Серветник А. В., Адарюкова Л. М. Регіональні особливості пилкової сенсibilізації. *Клін. алергологія. Імунологія. Інфектологія*. 2012. № 2. С. 66–67. Кривенко В. І., Непрядкіна І. В., Пахомова С. П та ін. *Алергічні ураження шкіри у практиці сімейного лікаря. Посіб. для сімейних лікарів*. 2014. С. 7

39. Masrur, Amena et al. “Association of Severity of Allergic Conjunctivitis with Skin Prick Test.” *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* vol. 30,11 (2020): 1166-1169. doi:10.29271/jcpsp.2020.11.1166

40. Carmona-Gil, Ana M et al. “Evaluation of Skin Prick-Test Reactions for Allergic Sensitization in Dogs With Clinical Symptoms Compatible With Atopic Dermatitis. A Pilot Study.” *Frontiers in veterinary science* vol. 6 448. 17 Dec. 2019, doi:10.3389/fvets.2019.00448

41. Grabenhenrich, Linus et al. “The component-specific to total IgE ratios do not improve peanut and hazelnut allergy diagnoses.” *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 137,6 (2016): 1751-1760.e8. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.043

42. Eckrich J, Hinkel J, Fischl A, Herrmann E, Holtappels G, Bachert C, Zielen S. Nasal IgE in subjects with allergic and non-allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2020 Jun 23;13(6):100129. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100129. PMID: 32612737; PMCID: PMC7322186.

43. Vardouniotis, Alexios et al. “Local Allergic Rhinitis Revisited.” *Current allergy and asthma reports* vol. 20,7 22. 19 May. 2020, doi:10.1007/s11882-020-00925-5

44. Okubo, Kimihiro et al. “Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020.” *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* vol. 69,3 (2020): 331-345. doi:10.1016/j.alit.2020.04.001

45. Knyziak-Mędrzycka, Izabela et al. “Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy

Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy.” *Nutrients* vol. 15,4 978. 15 Feb. 2023, doi:10.3390/nu15040978

46. Panaitescu, Carmen et al. “Precision medicine in the allergy clinic: the application of component resolved diagnosis.” *Expert review of clinical immunology* vol. 18,2 (2022): 145-162. doi:10.1080/1744666X.2022.2034501

47. Majsiak, Emilia & Choina, Magdalena & Knyziak-Mędrzycka, Izabela & Bierła, Joanna & Janeczek, Kamil & Wykrota, Julia & Cukrowska, Bozena. (2023). IgE-Dependent Allergy in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 15. 995. 10.3390/nu15040995.

48. Alvaro-Lozano, Montserrat et al. “EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide.” *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* vol. 31 Suppl 25,Suppl 25 (2020): 1-101. doi:10.1111/pai.13189

49. D'Elia, Cláudio et al. “Allergic rhinitis and sleep disorders in children - coexistence and reciprocal interactions.” *Jornal de pediatria* vol. 98,5 (2022): 444-454. doi:10.1016/j.jpmed.2021.11.010

50. Holguin, Fernando et al. “Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline.” *The European respiratory journal* vol. 55,1 1900588. 2 Jan. 2020, doi:10.1183/13993003.00588-2019

51. Aggarwal P, Senthilkumaran S. Dust Mite Allergy. 2023 May 31. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32809553

52. Chew GL, Reardon AM, Correa JC, Young M, Acosta L, Mellins R, Chew FT, Perzanowski MS. Mite sensitization among Latina women in New York, where dust-mite allergen levels are typically low. *Indoor Air*. 2009 Jun;19(3):193-7. doi: 10.1111/j.1600-0668.2008.00578.x. Epub 2009 Feb 7. PMID: 19220508; PMCID: PMC2697277.

53. TA Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Dec;57(3):312-329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0. PMID: 29936683.

54. Bousquet, Jean et al. "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology." *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 143,3 (2019): 864-879. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.049
55. Calderón, Moisés A et al. "Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?." *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 136,1 (2015): 38-48. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.012
56. Di Gioacchino, Mario et al. "Exposure to nanoparticles and occupational allergy." *Current opinion in allergy and clinical immunology* vol. 22,2 (2022): 55-63. doi:10.1097/ACI.0000000000000818
57. Ma, Ming et al. "Inhibition of the Inflammasome Activity of NLRP3 Attenuates HDM-Induced Allergic Asthma." *Frontiers in immunology* vol. 12 718779. 3 Aug. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.718779
58. Sarzsinszky, Eszter et al. "Expression in *Escherichia coli* and Purification of Folded rDer p 20, the Arginine Kinase From *Dermatophagoides pteronyssinus*: A Possible Biomarker for Allergic Asthma." *Allergy, asthma & immunology research* vol. 13,1 (2021): 154-163. doi:10.4168/aaair.2021.13.1.154
59. Santos, Sara P O et al. "Rationally designed hypoallergenic mutant variants of the house dust mite allergen Der p 21." *Biochimica et biophysica acta. General subjects* vol. 1866,4 (2022): 130096. doi:10.1016/j.bbagen.2022.130096
60. Walsemann, Theresa et al. "Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases." *Allergy* vol. 78,3 (2023): 731-742. doi:10.1111/all.15553
61. Creticos, Peter Socrates. "New insights in mite immunotherapy - sublingual tablets." *Current opinion in allergy and clinical immunology* vol. 21,6 (2021): 602-610. doi:10.1097/ACI.0000000000000785
62. Secord, Elizabeth. "Pediatric Allergy and Immunology Revisited." *Immunology and allergy clinics of North America* vol. 41,4 (2021): ix. doi:10.1016/j.iac.2021.07.001

63. Sialakis, Christos et al. "House Dust Mite and Grass Pollen Allergen Extracts for Seasonal Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review." *Cureus* vol. 14,7 e27289. 26 Jul. 2022, doi:10.7759/cureus.27289
64. Brzozowska, A et al. "Allergic Rhinitis and House Dust Mite Sensitization Determine Persistence of Asthma in Children." *Indian journal of pediatrics* vol. 89,7 (2022): 673-681. doi:10.1007/s12098-021-04052-5
65. Zeng, Zhaojin et al. "HDM induce airway epithelial cell ferroptosis and promote inflammation by activating ferritinophagy in asthma." *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* vol. 36,6 (2022): e22359. doi:10.1096/fj.202101977RR
66. Matricardi, P M et al. "EAACI Molecular Allergology User's Guide." *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* vol. 27 Suppl 23 (2016): 1-250. doi:10.1111/pai.12563
67. Corsico AG, De Amici M, Ronzoni V, Giunta V, Mennitti MC, Viscardi A, Marseglia GL, Ciprandi G. Allergen-specific immunoglobulin E and allergic rhinitis severity. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017 Mar 1;8(1):1-4. doi: 10.2500/ar.2017.8.0187. PMID: 28381320; PMCID: PMC5380446.].
68. Selçuk, Ali and Gürhan Taşkın. "Association of complete blood count parameters with IgE levels and disease severity, atopy type in allergic rhinitis patients." *Gulhane Medical Journal* 62 (2020): 145-150
69. Agache, Ioana et al. "Molecular allergology approach to allergic asthma." *Molecular aspects of medicine* vol. 85 (2022): 101027. doi:10.1016/j.mam.2021.101027
70. Gotua, M et al. "2020 ARIA CARE PATHWAYS FOR ALLERGIC RHINITIS - GEORGIA." *Georgian medical news* ,297 (2019): 108-117.
71. Chang, Man-Li et al. "Analysis of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E of 3,721 patients with allergic disease." *Biomedical reports* vol. 3,4

(2015): 573-577. doi:10.3892/br.2015.455

72. Santos, Alexandra F et al. "EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy." *Allergy* vol. 78,12 (2023): 3057-3076. doi:10.1111/all.15902

73. Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, et al. Characterization and comparison of commercially available extracts for in vivo diagnosis. *Allergy* 65:184–190, 2010, Paula Couto TA, Falsarella N

74. Mattos Cde C, Mattos LC. Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Nov;69(11):740-4. doi: 10.6061/clinics/2014(11)06. PMID: 25518031; PMCID: PMC4255080

75. von Borstel, Anouk et al. "IgE in allergy: It takes two." *Science translational medicine* vol. 16,733 (2024): ead11202. doi:10.1126/scitranslmed.ad11202

76. Mavroudi, A et al. "Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis." *Allergologia et immunopathologia* vol. 45,1 (2017): 77-81. doi:10.1016/j.aller.2016.06.006, Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 67:709–711, 2012

77. Walsemann, Theresa et al. "Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases." *Allergy* vol. 78,3 (2023): 731-742. doi:10.1111/all.15553

78. Tosca, Mariangela et al. "Serum-specific IgE and allergen immunotherapy in allergic children." *Immunotherapy* vol. 6,1 (2014): 29-33. doi:10.2217/imt.13.145

79. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D., Helmer Q., Tillander A., Ullemar V., Lu Y., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 2017;49:1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985.

80. Walter Canonic, G. "Corrigendum to "Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO)

document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)" [World Allergy Organ (2016) 9-37].” The World Allergy Organization journal vol. 15,2 100596. 13 Jan. 2022, doi:10.1016/j.waojou.2021.100596

81. Nappi, E et al. “Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations.” Expert review of clinical immunology vol. 18,7 (2022): 747-758. doi:10.1080/1744666X.2022.2089654

82. del Cuvillo A., Montoro J., Bartra J., Valero A., Ferrer M., Jáuregui I., Dávila I., Sastre J., Mullol J. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients—The ADRIAL cohort study. *Rhinology*. 2010;48:201–205

83. Shamji, Mohamed H et al. “Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma.” The Journal of allergy and clinical immunology vol. 149,3 (2022): 791-801. doi:10.1016/j.jaci.2022.01.016

84. Muntean IA, Bocsan IC, Vesa S, Miron N, Nedelea I, Buzoianu AD, Deleanu D. Could FeNO Predict Asthma in Patients with House Dust Mites Allergic Rhinitis? *Medicina (Kaunas)*. 2020 May 14;56(5):235. doi: 10.3390/medicina56050235. PMID: 32422966; PMCID: PMC7279291

85. Mauer, Yael, and Rachel Metzger Taliercio. “Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines.” *Cleveland Clinic journal of medicine* vol. 87,9 569-575. 31 Aug. 2020, doi:10.3949/ccjm.87a.19136

86. Pijnenburg MW. The Role of FeNO in Predicting Asthma. *Front Pediatr*. 2019 Feb 21;7:41. doi: 10.3389/fped.2019.00041. PMID: 30847334; PMCID: PMC6393362.

87. Soh JE, Kim KM, Kwon JW, Kim HY, Seo JH, Shim JY, et al.. Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea. *BMJ Open* (2017) 7:e018010. 10.1136/bmjopen-2017-018010

88. Zhu Z, Xie Y, Guan W, Gao Y, Xia S, Zhong N, Zheng J. FeNO for detecting lower airway involvement in patients with allergic rhinitis. *Exp Ther Med*. 2016

Oct;12(4):2336-2340. doi: 10.3892/etm.2016.3616. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27703499; PMCID: PMC5038870

89. Maniscalco, Mauro et al. “Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases.” *Cells* vol. 12,21 2518. 25 Oct. 2023, doi:10.3390/cells12212518

90. Bernstein, David I et al. “Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment.” *Immunology and allergy clinics of North America* vol. 36,2 (2016): 261-78. doi:10.1016/j.iac.2015.12.004

91. Wang, Huan et al. “A systematic review and meta-analysis of loratadine combined with montelukast for the treatment of allergic rhinitis.” *Frontiers in pharmacology* vol. 14 1287320. 17 Oct. 2023, doi:10.3389/fphar.2023.1287320

92. Asaria, M et al. “Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview.” *Allergy* vol. 73,2 (2018): 269-283. doi:10.1111/all.13254

93. Diamant, Zuzana et al. “Allergen immunotherapy for allergic asthma: The future seems bright.” *Respiratory medicine* vol. 210 (2023): 107125. doi:10.1016/j.rmed.2023.107125

94. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2018;5(3):275-290. doi: 10.1007/s40521-018-0176-2. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30221122; PMCID: PMC6132438.

95. Persaud, Yudy, et al. “Allergy Immunotherapy.” *StatPearls*, StatPearls Publishing, 1 May 2023.

96. Fritzsching, Benedikt et al. “Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study.” *The Lancet regional health. Europe* vol. 13 100275. 30 Nov. 2021, doi:10.1016/j.lanepe.2021.100275

97. Durham, S.R., Shamji, M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 23, 317–328 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>

98. Gerth van Wijk, Roy. "Positive and negative AIT trials: What makes the difference?." *Allergo journal international* vol. 27,6 (2018): 167-172. doi:10.1007/s40629-018-0058-y
99. Marco Contoli, Celeste Porsbjerg, Sarah Buchs, Julie Rask Larsen, Nick Freemantle, Benedikt Fritzsche, Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 152, Issue 2, 2023, Pages 445-452. e4
100. Rodríguez-Domínguez, Azahara et al. "Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy." *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 146,5 (2020): 1097-1108. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.029
101. Dramburg, Stephanie et al. "EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0." *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* vol. 34 Suppl 28 (2023): e13854. doi:10.1111/pai.13854
102. Langan, Sinéad M et al. "Atopic dermatitis." *Lancet (London, England)* vol. 396,10247 (2020): 345-360. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1
103. Yuriev, Serhii et al. "Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens." *Clinical and molecular allergy : CMA* vol. 21,1 1. 3 Feb. 2023, doi:10.1186/s12948-022-00182-z
104. Carnes, Jeronimo et al. "Allergoids for Allergy Treatment." *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery* vol. 12,2 (2018): 110-119. doi:10.2174/1872213X12666180221155908
105. Compalati, E et al. "The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route." *European annals of allergy and clinical immunology* vol. 52,5 (2020): 195-204. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142
106. Benito-Villalvilla, Cristina et al. "Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring." *The*

Journal of allergy and clinical immunology vol. 149,1 (2022): 212-222.e9.
doi:10.1016/j.jaci.2021.06.012

107. Klimek, Ludger et al. "Clinical use of adjuvants in allergen-immunotherapy." *Expert review of clinical immunology* vol. 13,6 (2017): 599-610.
doi:10.1080/1744666X.2017.1292133

108. Dhimi, S et al. "Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis." *Allergy* vol. 72,12 (2017): 1825-1848.
doi:10.1111/all.13208

109. Pavón-Romero, Gandhi F et al. "Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends." *Cells* vol. 11,2 212. 8 Jan. 2022, doi:10.3390/cells11020212

110. Satitsuksanoa, Pattraporn et al. "Mechanisms in AIT: Insights 2021." *Allergologie select* vol. 6 259-266. 21 Nov. 2022, doi:10.5414/ALX02300E

111. Trincianti, Chiara et al. "Updates in the diagnosis and practical management of allergic rhinitis." *Expert review of clinical pharmacology* vol. 16,7 (2023): 669-676.
doi:10.1080/17512433.2023.2225770

112. Zubchenko SO, Maruniak SR. Evaluation of quality of life of patients with pollen allergy before and after sublingual immunotherapy course. *Pathologia* [Internet]. 2018Sep.12 [cited 2024Mar.19];(2). Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/141395>

113. Blaiss, Michael S et al. "Determining the minimal important differences in the RQLQ score with grass and tree allergy immunotherapy versus placebo in adults with moderate-to-severe allergy." *Allergy* vol. 77,6 (2022): 1843-1851.
doi:10.1111/all.15207

114. Loewenthal, Lola, and Andrew Menzies-Gow. "FeNO in Asthma." *Seminars in respiratory and critical care medicine* vol. 43,5 (2022): 635-645. doi:10.1055/s-0042-1743290

115. Knyziak-Mędrzycka, Izabela et al. "The Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Monitoring the Atopic March in a Child with a Primary Food Allergy: Case Report." *Journal of asthma and allergy* vol. 15 1263-1267. 7 Sep. 2022,

doi:10.2147/JAA.S372928

116. Dezfouli SG, Mothes-Luksch N, Jensen AN, Untersmayr E, Kundi M, Jensen-Jarolim E. Linking cross-reactivity clusters of food and respiratory allergens in PAMD@ to asthma and duration of allergy. *World Allergy Organ J.* 2020 Nov 21;13(12):100483. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100483. PMID: 33294115; PMCID: PMC7691607.

117. González-Pérez, Ruperto et al. “House Dust Mite Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in the Th2-prone Atopic Dermatitis Endotype.” *Life (Basel, Switzerland)* vol. 11,12 1418. 17 Dec. 2021, doi:10.3390/life11121418

118. Steering Committee Authors. and Review Panel Members. “A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020.” *The World Allergy Organization journal* vol. 13,2 100091. 7 Mar. 2020, doi:10.1016/j.waojou.2019.100091

119. Becker, S et al. “Major Allergen Content in Allergen Immunotherapy Products: The Limited Value of Numbers.” *Journal of investigational allergology & clinical immunology* vol. 32,5 (2022): 345-356. doi:10.18176/jiaci.0822

120. González-Pérez, Ruperto et al. “Storage Mite Precision Allergy Molecular Diagnosis in the Moderate-to-Severe T2-High Asthma Phenotype.” *International journal of molecular sciences* vol. 23,8 4297. 13 Apr. 2022, doi:10.3390/ijms23084297

121. Bousquet, P.-J., Chinn, S., Janson, C., Kogevinas, M., Burney, P. and Jarvis, D. (2007), Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*, 62: 301-309. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x>

122. Yazıcı S, Güneş S, Kurtuluş-Çokboz M, Kemer Ö, Baranlı G, Aşık-Akman S, Can D. Allergen variability and house dust mite sensitivity in pre-school children with allergic complaints. *Turk J Pediatr.* 2018;60(1):41-49. doi: 10.24953/turkjpmed.2018.01.006. PMID: 30102478.),

123. Kim J, Hahm MI, Lee SY. Sensitization to aeroallergens in Korean children: a population-based study in 2010. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1165-1172.).

Дослідження проведене Торрент та ін. (Torrent M, Sunyer J, Garcia R. et. al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 : 446- 453

124. Torrent M, Sunyer J, Garcia R. et. al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 : 446-453.

125. Dean T, Venter C, Pereira B, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1166-1171.

126. Banerjee S, Resch Y, Chen KW, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Blatt K, Novak N, Wickman M, van Hage M, Ferrara R, Mari A, Purohit A, Pauli G, Sibanda EN, Ndlovu P, Thomas WR, Krzyzanek V, Tacke S, Malkus U, Valent P, Valenta R, Vrtala S. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan;135(1):102-109. doi: 10.1038/jid.2014.271. Epub 2014 Aug 7. PMID: 24999597; PMCID: PMC4636057

127. Xu Q, Jiang Q, Yang L, Li W, Huang N, Yang Y, Ma D, Zhang S, Wang Y, Zhu R: IgE and IgG4 Repertoire in Asymptomatic HDM-Sensitized and HDM-Induced Allergic Rhinitis Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182:1200-1211. doi: 10.1159/000517824

128. Aranda CS, Cocco Renata R, Pierotti Felipe F, et al. Allergic sensitization pattern of patients in Brazil. *Jornal de Pediatria.* 2021;97(4):387–395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.005>

129. Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. (2022). Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30.

130. Kidon, Mona I et al. “Mite component-specific IgE repertoire and phenotypes of allergic disease in childhood: the tropical perspective.” *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* vol. 22,2 (2011): 202-10. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01094.x

131. Pulsawat, Pinya et al. “Characterization of the house dust mite allergen Der p

21 produced in *Pichia pastoris*.” Protein expression and purification vol. 101 (2014): 8-13. doi:10.1016/j.pep.2014.05.001

132. Muddaluru, Varun & Valenta, Rudolf & Vrtala, Susanne & Hindley, James & Hickey, Pascal & Larché, Mark & Tonti, Elena. (2021). Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy*. 76. 2177-2188

133. Ma T, Chen Y, Pang Y, Wang X, Dai D, Zhuang Y, Shi H, Zheng M, Zhang R, Jin W, Yang X, Wang Y, Shan G, Yan Y, Wang D, Wang X, Wei Q, Yin J, Wang X, Zhang L. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and asthma in the southern edge of the plateau grassland region of northern China: A cross-sectional study. *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 25;14(7):100537. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100537. PMID: 34429814; PMCID: PMC8356121

134. Paula Couto TA, Falsarella N, Mattos Cde C, Mattos LC. Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Nov;69(11):740-4. doi: 10.6061/clinics/2014(11)06. PMID: 25518031; PMCID: PMC4255080

135. Nelson, Harold S. “Immunotherapy for house-dust mite allergy.” *Allergy and asthma proceedings* vol. 39,4 (2018): 264-272. doi:10.2500/aap.2018.39.4145

136. Zubchenko, S. (2020). STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 20(4), 48-53. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.48>

137. Effectiveness of modern allergy diagnostics and allergen-specific therapy in children of the first 5 years of life, E.V. Sharikadze, - *Clinical immunology, allergy, infectious diseases* 47-47, 3 ' 2015

138. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 1;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3. PMID: 23369181; PMCID: PMC3565910.

139. Muthupalaniappen L, Jamil A. Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malays Fam Physician*. 2021 May 31;16(2):19-26. doi: 10.51866/rv1141. PMID: 34386160; PMCID: PMC8346756.)

ДОДАТКИ

ДОДАДОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Юр'єв С.Д., Гищак Т.В. (2022). Профіль сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу у дітей з алергопатологією в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 6(126): 30-36. doi 10.15574/SP.2022.126.30. Стаття надійшла: 12 липня 2022 р. Прийнято до друку: 20 жовтня 2022 р.
2. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л. (2023). Клінічна характеристика дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою, сенсibilізованих до різних молекул алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 7(135): 52-59. doi: 10.15574/SP.2023.135.52. Стаття надійшла: 20 серпня 2023 р. Прийнято до друку: 18 листопада 2023 р.
3. Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Ходаківська С.П. (2023). Оцінка загального та специфічного імуноглобуліну Е у дітей з персистуючим алергічним ринітом та поєднаною бронхіальною астмою з сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 8(136): 48-54. doi 10.15574/SP.2023.136.48.
4. Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л. (2023). Ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії у дітей з персистуючим алергічним ринітом. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 34–41. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.297025>

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

5. Yuriev S, Rodinkova V, Mokin V, Varchuk I, Sharikadze O, Marushko Y, Halushko B, Kurchenko A. Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. Clin Mol Allergy. 2023 Feb 3;21(1):1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z. PMID: 36737770; PMCID: PMC9898923.

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

6. Цетиризин – ефективний та безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень) Марушко, Ю.В., Московенко, О.Д., Галушко, Б.Л. Сучасна педіатрія. Україна 8(120): 55-61. doi:10.15574/SP.2021.120.55.

7. Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л., Юр'єв, С.Д., Гищак, Т.В., & Московенко, О.Д. (2021). Клінічне значення антитіл класу IgG у діагностиці алергічних станів та контролі алерген-специфічної імунотерапії. Огляд. Медична наука України (МНУ), 17(4). <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.18>

Тези по матеріалам дисертаційної роботи:

8. Moskoenko, E (Moskoenko, E.) ; Marushko, Y (Marushko, Y.) ; Nyshchak, T (Nyshchak, T.) ; Halushko, B (Halushko, B.) Molecular profile of sensitization of school-age children with allergic rhinitis and sensitization to mold and house dust mite allergens (2021), Issue Information. Allergy, 76: 1-4. <https://doi.org/10.1111/all.15133>

9. Marushko, Y (Marushko, Y.) ; Moskoenko, E (Moskoenko, E.) ; Yuriev, S (Yuriev, S.) ; Halsuhko, B (Halsuhko, B.) Profile of year-round sensitization in school-age children with bronchial asthma (2021), Issue Information. Allergy, 76: 1-4. <https://doi.org/10.1111/all.15133>

10. Moskoenko, E (Moskoenko, E.) ; Marushko, Y (Marushko, Y.) ; Halushko, B (Halushko, B.) Molecular profile of sensitization to house dust mite allergens in children with allergic rhinitis (2021), Issue Information. Allergy, 76: 1-4. <https://doi.org/10.1111/all.15133>

ДОДАТОК 2.**Відомості про апробацію результатів дисертації**

Основні положення дисертації доповідались автором на наукових форумах:

1. Науково-практична конференція «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м.Київ, Україна, 16-17.04.2021р.);
2. Семінар «Безперервний професійний розвиток сімейного лікаря та педіатра» (м.Київ, Україна, 17.05.2021р.);
3. Європейський конгрес асоціації алергології та клінічної імунології «ЕАССІ Hybrid congress 2021» (м.Краків, Польща та м.Мадрид, Іспанія, 10-12.07.2021р.);
4. XV конгрес педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (м.Київ, Україна 12-13.10.2021р.);
5. Науково-практична конференція «Прикладні аспекти сучасної науки в лабораторній діагностиці різних патологічних станів, а також у пацієнтів що перенесли COVID19» (м.Київ, Україна, 19-20.10.2021р.);
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Комплексний підхід до лікування алергічних захворювань. Постковідний синдром» (м.Київ, Україна, 21.10.2021);
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті академіка НАМН України Віталія Григоровича Майданника «ІПП-2022:Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м.Київ, Україна, 03-04.03.2021р.);
8. Європейський конгрес асоціації алергології та клінічної імунології «ЕАССІ Hybrid congress 2022» (м.Прага, Чеська Республіка, 1-3.07.2022р.);
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ПЕДІАТРИЧНІЙ НАУЦІ, ПРАКТИЦІ, СІМЕЙНІЙ МЕДИЦИНИ ТА ОСВІТІ», присвячена пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резніка (м.Одеса, Україна 24-25.11.2022р.);

10. Науково практична конференція з міжнародною участю “Складний пацієнт в практиці педіатра” (м.Київ, Україна 11-12.04.2023р.); Європейський конгрес асоціації алергології та клінічної імунології «EAACI Congress 2023»(м.Гамбург, Німеччина, 9-11.06.2023р.).

11. Науково-практична конференція «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м.Київ, Україна, 11-12.04.2024р.);

ДОДАТОК 3.

Акти про впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для провадження:** проведення визначення показників рівня FeNO для виявлення дітей із алергічним ринітом та сенсibiliзацією до алергенів кліщів домашнього пилу для подальшої діагностики з приводу бронхіальної астми.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Кафедра педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О.Богомольця
Винахідники: професор Марушко Ю.В., аспірант Галушко Б.Л.
3. **Джерела інформації:** матеріали дисертаційної роботи Галушко Б.Л. «Кліщова сенсibiliзація при персистуючому алергічному риніті у дітей та ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії», які висвітлюються в наступних роботах:
Марушко Ю.В., Галушко Б.Л. (2023). Клінічна характеристика дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до різних молекул алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 7(135): 52-59. doi: 10.15574/SP.2023.135.52. Стаття надійшла: 20 серпня 2023 р. Прийнято до друку: 18 листопада 2023 р.
Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л. (2023). Ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії у дітей з персистуючим алергічним ринітом. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 34–41. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.297025>
4. **Де і коли було впроваджено:** в КНП «ДКЛ №3 Солом'янського р-ну м. Києва» з 02.01.2024 по 30.03.2024 року
5. **Строки впровадження:** з 02.01.2024 по 30.03.2024 року
6. **Загальна кількість спостережень:** 20
7. **Результати використання впровадження:** з 02.01.2024 по 30.03.2024 позитивні (кількість спостережень)-20; негативні (кількість спостережень)-0; невизначені (кількість спостережень)-0.
8. **Ефективність впровадження:** на 16% зросла кількість виявлених пацієнтів із алергічним ринітом, що потребують дообстеження з приводу діагностики бронхіальної астми.
9. **Відмітки і пропозиції:** продовжити впровадження в організацію надання медичної допомоги методів точної молекулярної алергодіагностики та застосування препаратів алергоідів для проведення АСІТ в комбінації з базисною фармакотерапією.

В.о. Директора КНП «ДКЛ №3
Солом'янського р-ну м. Києва»

Т.І. Коротич



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для провадження:** проведення визначення показників рівня FeNO для виявлення дітей із алергічним ринітом та сенсibiliзацією до алергенів кліщів домашнього пилу, що потребують подальшої діагностики з приводу виявлення бронхіальної астми на ранніх етапах запалення нижніх дихальних шляхів.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Кафедра педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О.Богомольця
Винахідники: професор Марушко Ю.В., аспірант Галушко Б.Л.
3. **Джерела інформації:** матеріали дисертаційної роботи Галушко Б.Л. «Клішова сенсibiliзація при персистуючому алергічному риніті у дітей та ефективність протиклішової алерген-специфічної імунотерапії», які висвітлюються в наступних роботах:
 Марушко Ю.В., Галушко Б.Л. (2023). Клінічна характеристика дітей з персистуючим алергічним ринітом та бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до різних молекул алергенів кліщів домашнього пилу. Сучасна педіатрія. Україна. 7(135): 52-59. doi: 10.15574/SP.2023.135.52. Стаття надійшла: 20 серпня 2023 р. Прийнято до друку: 18 листопада 2023 р.
 Марушко, Ю.В., Галушко, Б.Л. (2023). Ефективність протиклішової алерген-специфічної імунотерапії у дітей з персистуючим алергічним ринітом. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 34–41. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.297025>
4. **Де і коли було впроваджено:** в ТОВ «Діверо-нівки» з 02.01.2024 по 30.03.2024 року
5. **Строки впровадження:** з 02.01.2024 по 30.03.2024 року
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Результати використання впровадження:** з 02.01.2024 по 30.03.2024 позитивні (кількість спостережень)-50; негативні (кількість спостережень)-0; невизначені (кількість спостережень)-0.
8. **Ефективність впровадження:** на 21% зросла кількість виявлених пацієнтів із алергічним ринітом, що потребують дообстеження з приводу діагностики бронхіальної астми у яких відмічаються ознаки еозинофільного запалення нижніх дихальних шляхів.
9. **Відмітки і пропозиції:** продовжити впровадження в організацію надання медичної допомоги методів точної молекулярної алергодіагностики та застосування препаратів алергоїдів для проведення АСТТ в комбінації з базисною фармакотерапією.

Медичний директор ТОВ «Діверо-нівки»

Н.О. Кундіна