

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 19, № 2, 2024

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 2, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 2, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index,
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO,
NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

Зміст

Оригінальні дослідження

Гаяш О., Михальська С., Миронова С., Белова О.
Дослідження рівня розвитку діалогічного мовлення учнів з інтелектуальними порушеннями як показника їхнього психічного здоров'я 6

Прохорова М.П., Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Купкіна А.В., Волосовець Т.М.
Ефективність алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу... 13

Надрага О.Б., Добрянський Д.О., Литвин Г.О., Покровська Т.В., Хирівський А.Л.
Клініко-лабораторні аспекти COVID-19 у новонароджених. Аналіз тяжкого клінічного випадку 23

Марушко Т.В., Смульська Н.Є., Козачук В.Г., Тараненко Т.В.
Оцінка стану сну в дітей під час війни в Україні..... 31

Бодня К.І., Зосімов А.М., Рогожин А.В., Асоян І.М., Кондратюк В.В.
Роль фенотипових факторів у прогнозі ефективності хіміопрофілактики у дітей..... 36

Буц О.Р., Корбут О.В., Юхименко Г.Г., Дмитрієва О.А., Серякова І.Ю., Щербаківа Л.С.
Особливості перебігу мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей за даними спостережень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» 40

Паламарчук О.С., Горленко О.М., Сливка Я.І., Рішко О.А., Дербак М.А.
Біоелектричний фазовий кут та його взаємозв'язок з показниками компонентного складу тіла у дітей..... 46

Лікарю, що практикує

Белоусова О.Ю.
Синдром подразненого кишечника в дитячому віці: лікування відповідно до міжнародних рекомендацій..... 53

Contents

Original Researches

O. Haiash, S. Mykhalska, S. Myronova, O. Bielova
Studying the level of dialogical speech development in pupils with intellectual disorders as an indicator of their mental health 6

M.P. Prokhorova, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, A.V. Kupkina, T.M. Volosovets
Effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma sensitized to house dust mites..... 13

A.B. Nadraga, D.O. Dobryansky, H.O. Lytvyn, T.V. Pokrovska, A.L. Khirivskyi
Clinical and laboratory features of COVID-19 in newborns. Analysis of a severe clinical case 23

T.V. Marushko, N.E. Smulskaya, V.G. Kozachuk, T.V. Taranenko
Assessment of children's sleep status during the war in Ukraine 31

K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, A.V. Rogozhyn, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk
The role of phenotypic factors in predicting the effectiveness of chemoprophylaxis in children 36

O.R. Buts, O.V. Korbut, H.H. Yukhymenko, O.A. Dmytryieva, I.Y. Seryakova, L.S. Shcherbakova
Characteristics of the course of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children according to the observations of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2 40

O.S. Palamarchuk, O.M. Horlenko, Ya.I. Slyvka, O.A. Rishko, M.A. Derbak
Bioelectric phase angle and its relationship with indicators of body composition in children 46

Practicing Physician

O.Yu. Belousova
Irritable bowel syndrome in childhood: treatment in accordance with international guidelines..... 53

Ефективність алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу

Резюме. Актуальність. Єдиним методом лікування, що може змінити природний перебіг алергії, є алергенспецифічна імунотерапія, яка дозволяє зменшити чутливість організму дитини до алергену та знизити активність хронічного запалення. Доказова база ефективності застосування алергенспецифічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми (БА) останнім часом суттєво розширилася. Проте дійсно важливі результати залишаються занадто обмеженими, щоб зробити клінічно корисні висновки щодо ефективності сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії (СЛІТ) у людей з БА, і потребують подальших доказів. **Метою** дослідження є оцінка ефективності СЛІТ як додаткового лікування atopічної БА різного ступеня тяжкості у дітей, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу. **Матеріали та методи.** Основну групу спостереження становили 80 дітей з БА, віком від 5 до 17 років, їх було розподілено на три групи за тяжкістю перебігу захворювання: група 1 — 20 дітей з легким інтермітуючим перебігом БА, група 2 — 30 дітей з легким персистуючим перебігом БА, група 3 — 30 дітей із середньотяжким персистуючим перебігом БА. Обстежено також 30 практично здорових дітей без БА як контрольна група. Для СЛІТ використовували спрей сублінгвальний Оралтек, виробництва Intipotek, Іспанія (суміш алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %/*Dermatophagoides farinae* 50 %, 1 мл розчину у флаконі містить 30 000 ТО екстракту природних алергенів). Для оцінки ефективності лікування здійснювали аналіз загального бала клінічних проявів (ЗБКП) БА та алергічного риніту (АР) і ступеня контрольованості БА за Asthma Control Test. Також аналізувався стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у динаміці терапії. Ці показники оцінювалися протягом 1 місяця до початку і 1 місяця після закінчення річного курсу терапії. Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням програм Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 10. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні $p < 0,05$. **Результати.** Результати статистичного аналізу підтвердили вірогідне поліпшення після лікування показників контролю в групах пацієнтів, які отримували СЛІТ: зниження ЗБКП, частоти виникнення клінічних симптомів і прийому препаратів невідкладної терапії ($p < 0,05$). До кінця дослідження позитивна динаміка клінічних симптомів порівняно з показниками до початку лікування (відповідно до наведеного вище переліку) становила: у хворих групи 1 — 82,5; 91,8; 94,5 %, у хворих групи 2 — 80,5; 88,4; 92,7 %, у хворих групи 3 — 76,7; 85,3; 91,2 %. Після лікування з додаванням СЛІТ до базисної терапії спостерігали вірогідне підвищення IgE та sIgA, підвищення спонтанної проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген у всіх трьох групах спостереження до рівня контрольної групи, вірогідне зменшення еозинофільного запалення та поліпшення показників клітинної і гуморальної ланки імунітету ($p < 0,001$). **Висновки.** Призначення СЛІТ у дітей з БА легкого інтермітуючого перебігу, БА легкого персистуючого перебігу та цілорічним АР, БА середньотяжкого персистуючого перебігу та цілорічним АР дає можливість отримати стійкий контроль захворювання, дозволяє скоротити число візитів до лікаря та обґрунтовує широке використання цього методу в клінічній алергологічній практиці.

Ключові слова: бронхіальна астма; діти; сублінгвальна алергенспецифічна імунотерапія

Вступ

Останніми десятиліттями бронхіальна астма (БА) міцно посідає позиції серед найбільш частих форм хронічної патології дитячого віку. Як було нами доведено у попередніх дослідженнях, за останні 25 років поширеність БА у дітей України зросла на 69,3 %, а захворюваність — на 22,9 % [1]. Такі дані відповідають загально-світовій тенденції щодо зростання алергічної патології у більшості країн світу, передусім тих, що розвиваються. Особливо часто трапляється ця патологія у субпопуляції дітей, які мають ознаки атопії — успадкованої схильності до гіперпродукції імуноглобуліну Е (IgE). За даними GINA 2020, приблизно у 75 % усіх дітей з астмою спостерігається атопія [2].

В основі БА лежить хронічне запалення дихальних шляхів, що вимагає проведення довготривалої проти-запальної терапії, проте базисна терапія БА може ефективно контролювати симптоми та поточний запальний процес, але не впливає на імунну відповідь [3].

Відповідь організму на різні антигени, що сприяють атопії, визначається імунною системою, основна ланка якої включає взаємодію трьох типів клітин: Т- і В-лімфоцитів та макрофагів, проявляється розвитком клітинних і гуморальних реакцій залежно від виду антигену, з обов'язковою участю як специфічних антитіл, так і інших гуморальних факторів (цитокіни, комплемент, медіатори та ін.). У клітинних реакціях беруть участь і постійно взаємодіють різні види клітинних форм, як циркулюючих у крові та лімфі (лімфоцити, нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, тромбоцити та ін.), так і фіксованих (ендотелій, епітелій, фібробласти та інші елементи, що можуть бути визнані імунокомпетентними) [4]. Їх ступінь участі визначається видом антигену, шляхом надходження в організм, кратністю та тривалістю його впливу на клітинно-тканинну структуру бронхолегеневої системи [5].

Саме тут починає діяти алергенспецифічна імуно-терапія (АСІТ) як єдиний спосіб лікування, який може змінити природний перебіг алергічної астми, зменшуючи частоту та тяжкість симптомів і прогресування риніту до БА [3]. Ефективна АСІТ індукує численні імуноопосередковані механізми, які послідовно активуються, що призводить до алергенспецифічної толерантності, може змінювати як ранню, так і пізню гіперреактивність дихальних шляхів, допомагає досягти контролю/ремісії алергічного захворювання та запобігає новій сенсibilізації [5, 6].

Механізми АСІТ включають пригнічення алергічного запалення в тканинах-мішенях і стимуляцію вироблення блокуючих антитіл, особливо IgG4 та IgA. Ці механізми супроводжуються зниженням основних алергенспецифічних Th2-клітинних реакцій на алергени. Індукція толерантності відбувається через десенсibilізацію ефektorних клітин і стимуляцію регуляторних Т-клітин, які виявляють свою дію за допомогою механізмів, що включають перехресні зв'язки між клітинами, а також інших механізмів, наприклад, шляхом вироблення імуномодулюючих цитокінів, як-от IL-10 і TGF-бета [7].

Принцип АСІТ заснований на багаторазовому введенні специфічних (причинних) алергенів підшкірно

або сублінгвально (СЛІТ) пацієнтам з алергією, що викликає імунологічну толерантність і таким чином забезпечує захист від симптоматичних IgE-опосередкованих алергічних реакцій, викликаних цими алергенами [8].

Для проведення АСІТ застосовують лише ті алергени, етіологічна роль яких підтверджена на підставі специфічної алергодіагностики. Сьогодні їй можливості суттєво розширилися від анамнестичних даних, шкірних скарифікаційних та прик-тестів, специфічної алергодіагностики *in vitro* з визначенням специфічних IgE до компонентної (молекулярної) діагностики алергії (нової концепції діагностики алергії — на підставі компонентів алергенів) [9].

Рекомендації Європейської академії алергії, астми та імунології (ЕААСІ), позиційні документи Всесвітньої алергологічної організації (WAO) є провідними офіційними документами, які встановлюють науковий стандарт використання АСІТ у світі [10].

Використання АСІТ в Україні має специфічні регіональні умови через структуру сенсibilізації до алергенів, що визначається генетичними, соціально-економічними та культурними особливостями й доступністю алергенних екстрактів. Одним з основних факторів розвитку алергічних захворювань на сьогодні є алергени кліщів домашнього пилу (КДП), рівень сенсibilізації до яких серед дітей з алергопатологією в Україні становить у середньому 31,4 % [11]. Встановлено, що серед дітей, сенсibilізованих до КДП, вірогідно частіше зустрічалася сенсibilізація до екстракту *Dermatophagoides pteronyssinus* — 80,5 % та *Dermatophagoides farinae* — 71,7 %. З них 66,7 % пацієнтів були сенсibilізовані одночасно до обох екстрактів кліщів (Der p та Der f). Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП, що мають найбільшу клінічну значущість, у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 — 58,4 %, Der f 2 — 73,7 %, Der p 1 — 58,4 %, Der p 2 — 75,2 % [11]. Така поширеність сенсibilізації визначає актуальність досліджень ефективності застосування саме алергенних екстрактів КДП для АСІТ при лікуванні дітей з БА.

Регіональні умови доступності алергенних екстрактів в Україні на сьогодні роблять препаратом вибору для СЛІТ лікарський засіб Оралтек (суміш алергенів), державне реєстраційне посвідчення № UA/17858/01/01 з 04.02.2020 по 04.02.2025, затверджене наказом МОЗ України від 04.02.2020 № 236. До складу сублінгвального спрею Оралтек входить суміш алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 % / *Dermatophagoides farinae* 50 % та гліцерин, що має протимікробний та протівірусний ефект, є інгібітором протеолітичної активності та агрегації білка, продовжуючи тим самим контакт антигену зі слизовою. Якість і безпека використання спрею Оралтек в Україні була підтверджена, зокрема, трирічним дослідженням [12] клінічної ефективності алергенімунотерапії у дорослих пацієнтів з алергічними хворобами.

Дослідження останніх років у світі надали низку доказів щодо довгострокового ефекту модифікації БА та профілактики алергічного маршу при застосуванні АСІТ з КДП [6], і, як наслідок, СЛІТ з КДП включена

до рекомендацій ЕААСІ як додаткове лікування для дорослих із контрольованою та частково контрольованою атопічною БА, незалежно від ступеня її тяжкості [13]. Проте важливо відзначити, що доступні на сьогодні біомаркери оцінки клінічної ефективності АСИТ є експериментальними і обмежуються окремими дослідженнями та випробуваннями [6]. Перевірені і загальноприйняті потенційні біомаркери, які були би прогностичними або чітко вказували на клінічну відповідь на АСИТ, на сьогодні відсутні [14, 15].

Спеціально створена цільова робоча група ЕААСІ з питань аналізу щодо біомаркерів для моніторингу клінічної ефективності імунотерапії алергенами [16] вивчила і охарактеризувала 7 позицій, запропонованих як біомаркери ефективності АСИТ: IgE, підтипи IgG, інгібіторну активність сироватки крові до IgE, активацію базофілів, 88 цитокінів і хемокінів, клітинні маркери (Т- і В-регуляторні клітини, дендритні клітини) та *in vivo* біомаркери (назальні й камерні провокаційні тести). У нормативних вказівках робочої групи ЕААСІ окреслені рекомендації щодо оцінки дев'яти показників клінічної ефективності АСИТ: загальна оцінка симптомів, комбінований показник медикаментозного лікування, хороші та тяжкі дні, глобальна оцінка та задоволеність пацієнтів, контроль симптомів риніту та тести на алергенну провокацію. Золотим стандартом підтвердження ефективності АСИТ визначене зменшення клінічних симптомів та необхідності у застосуванні препаратів невідкладної дії [17, 18].

Проте кокранівський огляд 2020 року даних 66 досліджень щодо застосування СЛІТ у лікуванні БА дійшов висновку, що дійсно важливі результати залишаються занадто обмеженими, щоб зробити клінічно корисні висновки щодо ефективності СЛІТ у людей з БА, і потребують подальших доказів [19].

Мета: оцінити ефективність СЛІТ алергенами кліщів домашнього пилу у дітей з БА різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи

Основну групу спостереження становили 80 дітей з БА, віком від 5 до 17 років, їх було розподілено на три групи за тяжкістю перебігу захворювання: група 1 — 20 дітей з легким інтермітуючим перебігом БА, група 2 — 30 дітей з легким персистуючим перебігом БА, група 3 — 30 дітей із середньотяжким персистуючим перебігом БА. Обстежено також 30 практично здорових дітей без БА як контрольна група. Всі групи були порівняними за віком та статтю — вірогідної відмінності між ними не спостерігалось. У половини дітей групи 2 та половини дітей групи 3 також був супутній цілорічний алергічний риніт (АР), що є додатковим доказом атопічної природи захворювання.

Критеріями включення до основної групи, яка отримувала терапію, були: вік дітей 5–17 років, підтверджений діагноз і ступінь тяжкості БА, наявність сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* за результатами шкірних тестів та результатами специфічних IgE в сироватці крові, до екстрактів кліщів домашнього пилу та їх алергокомпонентів

rDer p 1, rDer p 2; відсутність порушень носоглотки, що можуть впливати на симптоматику.

Критеріями виключення із дослідження були: вік дітей менше від 5 років, неконтрольована БА та БА у стадії загострення, наявність супутніх захворювань, що можуть впливати на вірогідну оцінку імунного статусу пацієнта (інсулінозалежний цукровий діабет, гематологічні, автоімунні захворювання в активній формі чи у стадії ремісії тощо), використання в лікуванні імуносупресивних препаратів (системних стероїдів, цитостатиків), гострі респіраторні захворювання, відсутність згоди батьків на участь дитини у дослідженні.

Діагноз БА та ступінь тяжкості захворювання верифікували згідно з наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» та рекомендаціями глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (перегляд 2020 року) (Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, 2013; Global Initiative for Asthma, 2020). Ступінь тяжкості БА був встановлений при первинній діагностиці БА або встановлювався на початку терапії у випадку, коли з якоїсь причини хворий не отримував базисне лікування більше ніж один місяць, на основі таких показників: частота виникнення денних та нічних симптомів БА, тривалість та частота загострень, їх інтенсивність, реакція на терапію бронхолітиками, показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) у дітей у періоди між загостреннями, добові коливання (варіабельність) пікової об'ємної швидкості видиху. Рівень контролю БА на початку дослідження визначався за такими критеріями: 1) наявність за тиждень перед обстеженням денних симптомів більше ніж 1–2 рази на тиждень, 2) хоча б одного нічного пробудження, 3) хоча б одного обмеження активності, 4) частота використання бронхолітиків за потребою більше ніж двічі на тиждень. Контрольована БА визначалась за умови відсутності усіх чотирьох наведених позицій, частково контрольована — за наявності однієї або двох, а неконтрольована — за наявності трьох або чотирьох позицій (Global Initiative for Asthma, 2020).

Усім дітям основної групи було проведено клінічний огляд, зібрано анамнез захворювання, алергологічний анамнез, проведено лабораторне обстеження крові і назального секрету. Для оцінки ФЗД була проведена спірометрія на апараті BTL-08 Spiro Pro (Великобританія) за традиційною методикою. Реєстрацію спірограми проводили в положенні сидячи, до та після застосування β2-агоністів короткої дії (сальбутамол). Дослідження проводили в першій половині доби, після відпочинку.

Імунологічне обстеження проводилось усім дітям як основної, так і контрольної групи. Клітинну ланку імунітету визначали за кластерами детермінації загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляцій Т-хелперів-індукторів (CD4+) і Т-супресорів-кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті методом непрямой імуофлюоресцентної реакції з використанням панелі

флюорохром-мічених моноклональних антитіл класів CD3+, CD4+, CD8+ до лейкоцитарних диференційованих антигенів. Імунорегуляторний індекс розраховували за співвідношенням Т-хелпери-індуктори/Т-супресори (CD4+/CD8+).

За допомогою мікрометоду реакції активно-го розеткоутворення визначали кількість активних Т-лімфоцитів (Еа-РУК). Проліферативну активність Т-лімфоцитів оцінювали в культурах цільної крові в реакції бластної трансформації цих клітин (РБТЛ) під впливом фітогемаглютиніну з морфологічним обліком результатів.

Стан гуморального імунітету визначали за сироватковою концентрацією імуноглобулінів класів А, М, G (IgA, IgM, IgG) та концентрацією секреторного sIgA у ротовій рідині (слині) методом радіальної імунодифузії в агарі, реакцією преципітації за G. Mancini (рівні імуноглобулінів розраховують після побудови калібрувальної кривої, що виражає залежність між рівнем імуноглобулінів і діаметром кілець преципітації і виражають у мг/мл).

Найбільш значущі поверхневі маркери В-лімфоцитів — рецептори CD22 визначались методом точної цитофлюориметрії [20].

З метою оцінювання атопічної реактивності, як показник функціонального стану, визначали фагоцитарну активність еозинофільних гранулоцитів крові у відсотках.

Імунологічне обстеження проводили двічі: перед початком терапії та в динаміці — через рік терапії.

Вміст загального IgE визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі, специфічного IgE до кліщів домашнього пилу *D. pteronyssinus* — методом молекулярної діагностики, а саме тесту ImmunoCAP® ISAC (пакет «Алергокомпоненти кліщів домашнього пилу»).

Алергічну сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу визначали за шкірними прик-тестами, які виконували екстрактами алергенів (Immunotek, Іспанія), постановка і оцінка результатів проводились відповідно до європейських вимог [21]. Шкірну реакцію на алергени та нові сенсibiliзації оцінювали до та через 12 місяців після лікування.

Базисна терапія БА проводилась згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма», Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р., та рекомендаціями Global Initiative for Asthma (2020), виходячи із того, що метою лікування БА у дітей є досягнення та підтримка контролю над симптомами захворювання.

Для СЛІТ використовували спрей сублінгвальний Оралтек, виробництва Immunotek, Іспанія (суміш алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %/*Dermatophagoides farinae* 50 %, 1 мл розчину у флаконі містить 30 000 ТО екстракту природних алергенів). Мішенню фармакодинамічного впливу є імунна система. Завданням є модифікація імунної реакції на алергени, якими лікують пацієнта.

Як препарати невідкладної терапії при супутньому алергічному риніті використовувалися антигістамінні препарати (дезлоратадин 10 мг), інтраназальні глюкокортикостероїди (мометазону фураат 50 мкг) і агоністи β 2-адренорецепторів короткої дії (сальбутамол). Використання препаратів невідкладної терапії оцінювалося за наступною шкалою: 0 балів — препарати невідкладної терапії не приймалися; 1 бал — хворий приймав антигістамінні препарати; 2 бали — пацієнт застосовував інтраназальні глюкокортикостероїди (ГКС); 3 бали — хворий використовував агоністи β 2-адренорецепторів короткої дії.

Для врахування ступеня вираженості симптомів БА та АР, можливих побічних ефектів від проведеної терапії, частоти використання симптоматичної терапії пацієнти заповнювали щоденники самоконтролю. Симптоми АР включали закладеність носа, ринорею, свербіння в носі, чхання [22]. Симптоми БА включали напади ядухи, утруднення дихання, епізоди свистячих хрипів у грудях, кашлю, відчуття стиснення у грудях. Ступінь вираженості клінічних симптомів алергічного захворювання оцінювався в балах від 0 до 3. Відсутність симптомів — 0 балів, слабкі симптоми — 1 бал, середні симптоми — 2 бали, тяжкі симптоми із значним обмеженням активності та/або сну — 3 бали. Загальний бал клінічних проявів (ЗБКП) визначався як сума балів оцінки симптомів плюс сума балів застосування препаратів невідкладної терапії [23].

Для визначення ступеня контрольованості БА застосовували тест контролю бронхіальної астми Asthma Control Test (ACT). Тест складається з 5 запитань, на кожне з яких пропонують 5 варіантів відповіді, які оцінюються в балах від 1 до 5 і потім підсумовуються. На кожне запитання дитина повинна відповісти самостійно. Сумарна кількість балів ACT у хворого у діапазоні 20–25 балів оцінюється як повний контроль над БА, 16–19 балів — частковий контроль, а кількість балів 5–15 — як відсутній контроль над БА. При оцінці клінічної значущості різниці середніх значень балів ACT приймалося мінімальне клінічне значення різниці у 3 бали (відповідно до рекомендацій GINA, 2020) [2].

Для оцінки ефективності лікування здійснювали аналіз ЗБКП БА та АР і ступеня контрольованості БА (за ACT). Також аналізувався стан клітинної та гуморальної ланки імунітету у динаміці терапії. Ці показники оцінювалися протягом 1 місяця до початку і 1 місяця після закінчення курсу терапії.

У випадку виникнення побічних реакцій легкого ступеня у вигляді посиленого слиновиділення, що спостерігалось лише у 2 (2,5 %) хворих, їм було зменшено частоту прийому препарату (через день замість щоденного) та рекомендовано проводити відповідні гігієнічні заходи з догляду за червоною облямівкою губ. Ці заходи сприяли швидкому усуненню поодиноких побічних реакцій і не потребували припинення лікування.

Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням програм Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 10. Визначали основні статистичні показники, як-от середнє арифметичне значення

(M) та стандартну похибку середнього арифметичного (m). Для аналізу відповідності виду розподілу досліджуваної ознаки закону нормального розподілу використовувалася метод Шапіро — Уїлка. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Стьюдента. Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

Результати

Результати статистичного аналізу підтвердили вірогідне поліпшення показників контролю в групах пацієнтів, які отримували СЛІТ: зниження ЗБКП, частоти виникнення клінічних симптомів і прийому препаратів невідкладної терапії ($p < 0,05$). До кінця дослідження динаміка зменшення, порівняно з цими показниками до початку лікування (відповідно до наведеного вище переліку), становила: у хворих групи 1 — 82,5; 91,8; 94,5 %, у хворих групи 2 — 80,5; 88,4; 92,7 %, у хворих групи 3 — 76,7; 85,3; 91,2 %.

До початку лікування у хворих на БА відзначався високий вміст еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові, а саме: у групі 1 відповідно $35,9 \pm 0,7$ % та $15,6 \pm 0,6$ %, у групі 2 — $37,7 \pm 1,5$ % та $16,0 \pm 0,9$ %, у групі 3 — $38,5 \pm 1,5$ % та $18,4 \pm 1,5$ %. Підвищені показники статистично вірогідно відрізнялись від групи контролю ($p < 0,05$), значення їх були порівнянними у групах з різним ступенем тяжкості перебігу БА ($p > 0,05$).

Функціональна активність еозинофільних гранулоцитів периферичної крові, оцінювана за відсотком фагоцитозу, становила у групі 1 — $48,85 \pm 0,50$ %, у групі 2 — $50,00 \pm 0,37$ %, у групі 3 — $50,14 \pm 0,40$ %, вірогідно відрізняючись від групи контролю, де вона становила $67,0 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$).

У динаміці лікування при обстеженні через рік проведення СЛІТ спостерігалось вірогідне зниження рів-

ня еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові, а саме: у групі 1 цей рівень становив відповідно $15,4 \pm 0,8$ % та $6,2 \pm 1,5$ %, у групі 2 — $16,3 \pm 0,5$ % та $6,3 \pm 0,5$ %, у групі 3 — $16,5 \pm 0,9$ % та $6,3 \pm 1,2$ %. Зміни були порівнянними у групах з різним ступенем тяжкості перебігу БА ($p > 0,05$). Фагоцитарна активність еозинофілів підвищилась до рівня цього показника у здорових дітей ($p < 0,05$).

Функціональну здатність В-системи імунітету визначали за рівнем імуноглобулінів класів sIgA, IgA, IgM, IgG та рівнем В-лімфоцитів CD22⁺. Результати дослідження стану гуморальної ланки імунітету дітей з БА у динаміці лікування та порівняно з групою здорових дітей наведені у табл. 1.

При початковому обстеженні виявлено деяке зниження IgA, IgM, IgG у групах 1–3, проте воно не було статистично вірогідним порівняно з групою контролю. Після проведення СЛІТ ці показники вірогідно підвищилися ($p < 0,001$).

Рівень sIgA був вірогідно нижчим при обстеженні до лікування у всіх трьох групах, причому ступінь зниження був пов'язаний з підвищенням тяжкості перебігу БА — концентрація sIgA у групі 1 була зниженою у 1,9 раза, у групі 2 — у 2,6 раза, у групі 3 — у 3,6 раза порівняно з контрольною групою. Це вказувало на сенсibilізацію організму алергенами. У динаміці лікування рівень sIgA вірогідно ($p < 0,001$) підвищився до рівня контрольної групи.

Вірогідно вищим до лікування був рівень IgE у всіх трьох групах, причому ступінь збільшення зростав з підвищенням тяжкості перебігу БА — концентрація IgE у групі 1 була більша у 2,9 раза, у групі 2 — у 3,6 раза, у групі 3 — у 7 разів порівняно із контрольною групою ($p < 0,001$).

Таке підвищення вмісту IgE у хворих на БА свідчило про функціональну напруженість гуморальної ланки імунітету і асоціювалося зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу захворювання. У динаміці лікування рівень

Таблиця 1. Стан гуморальної ланки імунітету у дітей з БА різного ступеня тяжкості до і після додавання СЛІТ до базової терапії (M ± m)

Показник	IgE, МО/мл	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	sIgA, г/л	CD22 ⁺ , %	
Контрольна група	120,0 ± 32,0	0,99 ± 0,04	8,75 ± 0,18	1,20 ± 0,02	0,73 ± 0,06	27,96 ± 1,70	
Група 1	До лікування	352,61 ± 78,55*	0,72 ± 0,03	7,22 ± 0,28	1,10 ± 0,08	0,38 ± 0,03	23,79 ± 0,94
	Після лікування	132,0 ± 18,0*	1,31 ± 0,03**	11,50 ± 0,25**	1,79 ± 0,05**	0,95 ± 0,06#	25,10 ± 0,46
Група 2	До лікування	432,00 ± 87,45*	0,83 ± 0,05	7,28 ± 0,28	1,21 ± 0,09	0,28 ± 0,03*	26,84 ± 0,94
	Після лікування	141 ± 17,3*	1,45 ± 0,03**	14,05 ± 0,2**	2,06 ± 0,03**	0,90 ± 0,06#	30,85 ± 0,74#
Група 3	До лікування	845,8 ± 140,16*	0,86 ± 0,05	7,34 ± 0,31	1,18 ± 0,07	0,20 ± 0,02*	21,48 ± 0,84*
	Після лікування	348,0 ± 15,5**	1,43 ± 0,03**	14,04 ± 0,2**	2,00 ± 0,03**	0,88 ± 0,04#	29,55 ± 0,78#

Примітки: * — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою, $p < 0,001$; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування, $p < 0,001$.

IgE вірогідно знизився у всіх трьох групах, причому у групах 1 та 2 — до рівня контролю, а у групі 3, незважаючи на вірогідне зниження, все ж зберігалась вірогідна різниця із контрольною групою ($p < 0,001$). Дітям з групи 3, у яких спостерігалась позитивна тенденція при лікуванні СЛІТ, проте рівень IgE через рік терапії все ж значно відрізнявся від рівня контрольної групи, рекомендовано повторний курс підтримуючої СЛІТ.

Рівень В-лімфоцитів CD22⁺ до лікування був вірогідно зниженим лише у групі 3, проте вірогідно збільшився після лікування у групі 2 та групі 3 ($p < 0,001$).

Рівень Т-лімфоцитів при початковому обстеженні та у динаміці лікування продемонстровано на рис. 1.

Стан клітинної ланки імунітету на початку обстеження засвідчив вірогідне зменшення вмісту CD3⁺-, CD4⁺-лімфоцитів і водночас збільшення вмісту CD16⁺-клітин ($p < 0,001$). Імунорегуляторний індекс CD4⁺/CD8⁺ був зниженим у групі 2 і групі 3 ($p < 0,001$).

У динаміці лікування рівень CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лімфоцитів вірогідно зріс ($p < 0,001$), а вміст CD16⁺-клітин зменшився, імунорегуляторний індекс CD4⁺/CD8⁺ вірогідно відновився до рівня здорових дітей у всіх трьох групах.

Проведене вивчення інтенсивності пригнічення показників імунологічної реактивності клітинної ланки у хворих на БА різних груп тяжкості продемонстровано на рис. 2.

Виявлено помірне зниження показників Т-клітинного імунітету, яке визначалось часткою Т-розеткоутворюючих клітин (Еа-РУК) у межах 15–20 % та проліферативною активністю Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФГА) у межах 40–60 %, значення цих показників у різних групах було порівнянним ($p > 0,05$). У динаміці лікування відбулось вірогідне підвищення спонтанної проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген у всіх трьох групах спостереження до даних контрольної групи.

Обговорення

Доказова база ефективності застосування алергенспецифічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми протягом останнього часу суттєво розширилася. Після завершення успішних курсів алергенспецифічної імунотерапії протягом тривалого часу зберігається ремісія бронхіальної астми [19]. Таким чином, унікальна терапевтична дія алергенспецифічної імунотерапії

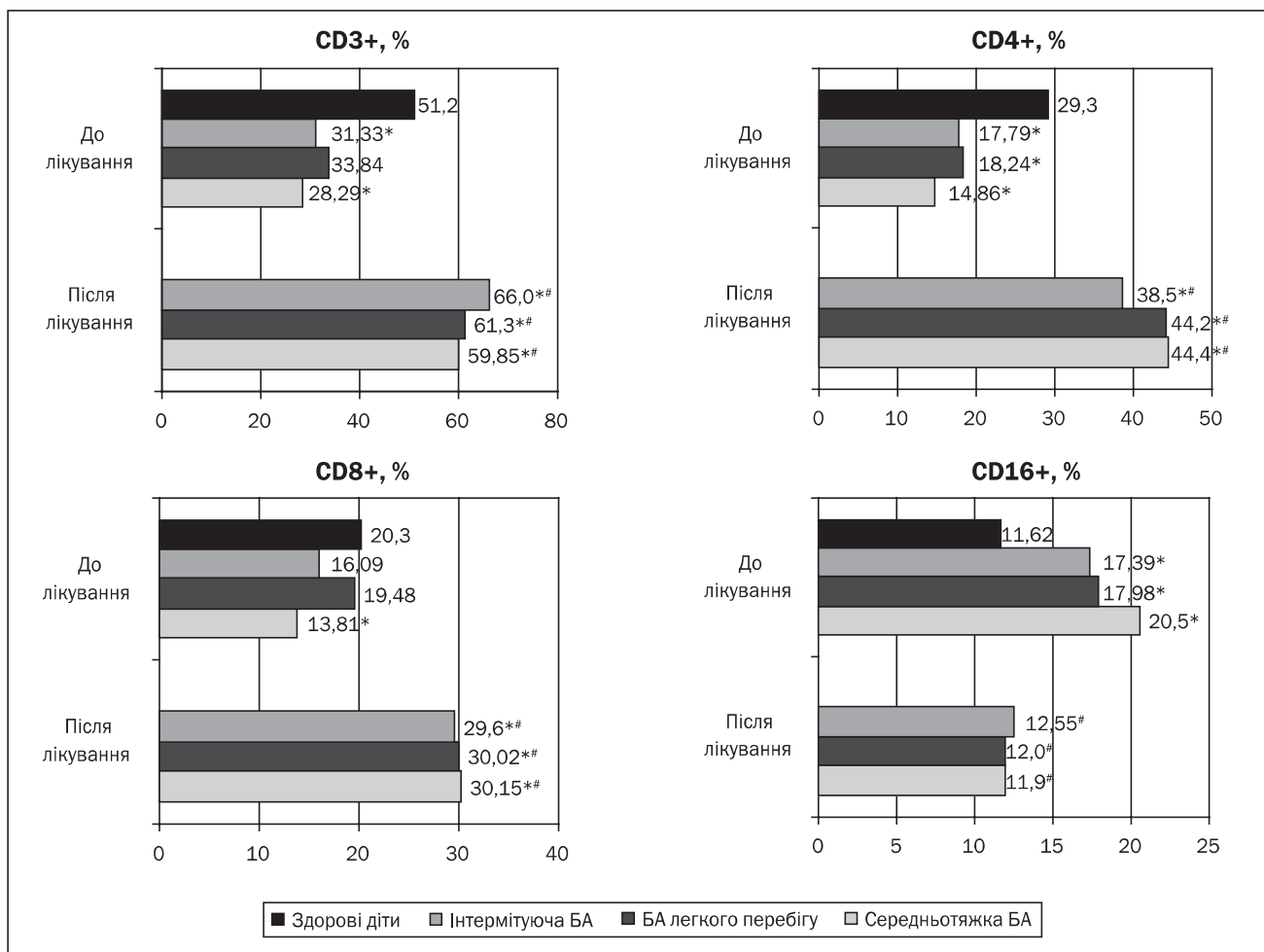


Рисунок 1. Стан клітинної ланки імунітету (за вмістом лімфоцитів периферичної крові та їх популяцій) у дітей з БА різного ступеня тяжкості до і після додавання СЛІТ до базової терапії

Примітки: * — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою, $p < 0,001$; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування, $p < 0,001$.

диктує потребу її широкого застосування в лікуванні бронхіальної астми.

Група експертів-алергологів з імунотерапії астми Іспанського наукового товариства алергії та клінічної імунології (SEAIC), проаналізувавши існуючі на 2021 рік результати досліджень з використанням спеціальних алгоритмів GRADE [14], дійшла висновку, що рівень вірогідності клінічної інформації щодо зменшення симптомів БА та зменшення дозування базисної терапії при застосуванні СЛІТ у дітей відповідає за силою клінічних рекомендацій GRADE середньому рівню — В. Середній рівень передбачає необхідність у подальших дослідженнях, які, ймовірно, вплинуть на впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку.

Результати нашого дослідження підтверджують, що додавання СЛІТ алергенами КДП до стандартної терапії БА у дітей із сенсibilізацією до КДП забезпечує значне зменшення симптомів і поліпшення легеневої функції порівняно з результатами попереднього контролю захворювання лише засобами базисної терапії ($p < 0,05$) у всіх трьох групах тяжкості перебігу БА (інтермітуюча БА, персистуюча БА легкого перебігу, персистуюча БА середньої тяжкості). Це збігається з результатами інших досліджень, які спирались на контроль цих показників в оцінці клінічної ефективності СЛІТ [9, 24–27].

Після проведення курсу СЛІТ динаміка за балом АСТ була не лише статистично ($p < 0,05$), але й клінічно значимою за критерієм, зазначеним у рекомендаціях GINA, 2020 (а саме — ΔАСТ перевищує 3 одиниці) у 95,4 % хворих групи 1, 93,5 % пацієнтів групи 2 та 90 % дітей групи 3.

При проведенні АСИТ вдалося поступово зменшити дозування базисних препаратів аж до повної їх відміни у групах 1 і 2. Подібні результати були отримані А.Н. Veigh et al., 2021 [28].

Поліпшення обмеження повітряного потоку при застосуванні СЛІТ було пов'язане зі статистично ві-

рогідним зменшенням еозинофільного запалення дихальних шляхів. До початку СЛІТ нами виявлені вірогідні ($p < 0,05$), порівняно з групою контролю, порушення стану еозинофільних гранулоцитів, які характеризувались підвищенням у периферичній крові їх вмісту з одночасним зниженням їх поглинальної активності. Це свідчить про функціональну виснаженість метаболічного потенціалу цих гранулоцитів крові у дітей із atopічною БА незалежно від ступеня тяжкості перебігу. Така виснаженість може бути фактором ризику неконтрольованості, адже, згідно з результатами, отриманими L.A. Lytvynets et al., 2020 [29], мінімальний рівень фагоцитарної активності гранулоцитів характерний саме для неконтрольованої БА.

Після проведеного нами річного курсу СЛІТ спостерігалось вірогідне зниження рівня еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові у всіх трьох групах та відновлення показника фагоцитарної активності до рівня здорових дітей ($p < 0,05$), що слугує доказом чутливості цих показників до СЛІТ та ефективності цієї терапії у зменшенні еозинофільного запалення і усуненні фактора ризику поганого контролю БА. Наші результати збігаються з результатами, отриманими M. Hoshino et al., 2019 [26].

Як зазначають у своєму дослідженні U.M. Sahiner et al., 2023, на сьогодні не було встановлено чіткого зв'язку між динамікою імунологічних показників та відповіддю на АСИТ, тому необхідними є подальші дослідження потенційних чутливих до АСИТ імунологічних показників, що могли б слугувати біомаркерами клінічної відповіді [7].

Отримані нами результати імунологічних досліджень виявили, що у більшості хворих з контрольованою БА різного ступеня тяжкості, які отримували базисну терапію, до початку додавання СЛІТ констатовано порушення показників як клітинного, так і гуморального імунітету. З урахуванням частоти відхилень від норми та інтенсивності змін імунологічних

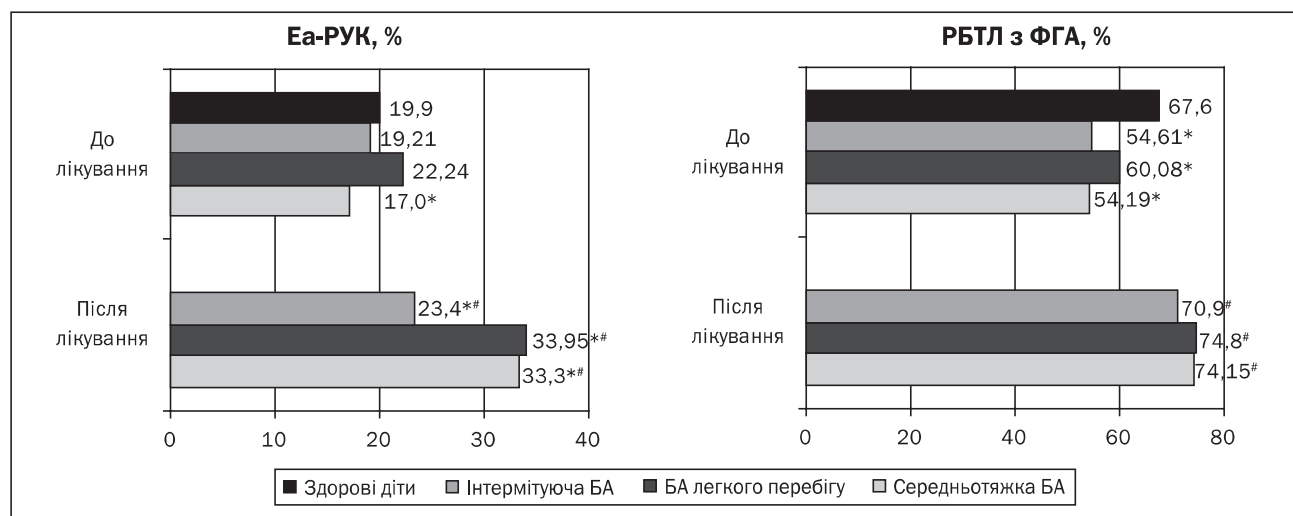


Рисунок 2. Динаміка функціональної здатності Т-лімфоцитів у дітей з БА різного ступеня тяжкості при додаванні СЛІТ до базової терапії

Примітки: * — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою, $p < 0,001$; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування, $p < 0,001$.

показників можна сказати, що діагностичне значення для визначення рівня порушення імунологічної реактивності організму мали такі показники клітинної ланки: CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD4⁺/CD8⁺, Eа-РУК, РБТЛ з ФГА; і показники гуморальної ланки: IgE, sIgA. Причому інтенсивність порушень показників IgE, sIgA вірогідно залежала від ступеня тяжкості перебігу.

Після лікування з додаванням СЛІТ до базисної терапії ми спостерігали вірогідне підвищення IgE, sIgA та спонтанної проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген у всіх трьох групах спостереження до рівня контрольної групи. У динаміці лікування відбулось вірогідне відновлення показників клітинної ланки у всіх трьох групах. Крім вищезазначених показників гуморальної ланки, вірогідно відреагували імуноглобуліни IgA, IgM, IgG, В-лімфоцити CD22⁺, а отже, з огляду на їх чутливість реагування на терапію, усі ці показники можуть слугувати маркерами ефективності СЛІТ.

Таким чином, шляхом додавання СЛІТ, регулюючи або елімінуючи патологічні чи дезадаптаційні зміни означених імунологічних показників, ми можемо впливати на контроль захворювання, а отже, підвищувати ефективність терапії у дітей атопічної БА різних ступенів тяжкості — від інтермітуючої до персистуючої БА середньої тяжкості.

Висновки

1. Після проведеного лікування з додаванням до базисної терапії сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії відмінний ефект спостерігався у 92,5 % дітей з бронхіальною астмою легкого інтермітуючого перебігу, у 90,3 % хворих з бронхіальною астмою легкого персистуючого перебігу, поєднаною з цілорічним алергічним ринітом, у 89,4 % пацієнтів з бронхіальною астмою середньотяжкого персистуючого перебігу та цілорічним алергічним ринітом, що свідчить про високу ефективність такої терапії.

2. При призначенні сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії спостерігається вірогідна позитивна динаміка показників клітинної та гуморальної ланки імунітету, зменшення еозинофільного запалення та зниження рівня IgE у хворих з бронхіальною астмою легкого інтермітуючого перебігу, бронхіальною астмою легкого персистуючого перебігу та цілорічним алергічним ринітом, бронхіальною астмою середньотяжкого персистуючого перебігу та цілорічним алергічним ринітом.

3. Призначення сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою дає можливість отримати стійкий контроль захворювання, дозволяє скоротити число візитів до лікаря та обґрунтовує доцільність широкого використання цього методу в клінічній алергологічній практиці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження профінансовано з державного бюджету і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця за темами «Оптимізація діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей з коморбідними станами» (номер державної реєстрації 0116U002414) і «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (номер державної реєстрації 0120U100804).

Внесок авторів. Прохорова М.П. — концепція дослідження, збирання й обробка даних, написання тексту; Волосовець О.П. — концепція дослідження; Кривоустов С.П. — дизайн дослідження; Купкіна А.В. — огляд літератури, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення ілюстрацій; Волосовець Т.М. — огляд літератури, редагування.

Інформована згода. Автори заявляють про дотримання принципів конфіденційності, концепції інформованої згоди.

Етичні норми. Автори заявляють про урахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

Список літератури

1. Volosovets O.P., Bolbot Y.K., Kryvopustov S.P., Mozyrska O.V., Kryvopustova M.V., Prokhorova M.P., Kupkina A.V. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Medichni perspektivi*. 2020;XXV(3):184-191. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214861.
2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update)* [(accessed on 21 September 2020)]; Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
3. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749. PMID: 31095767.
4. Giannetti A, Ricci G, Procaccianti M, Santoro A, Caffarelli C. Safety, Efficacy, and Preventive Role of Subcutaneous and Sublingual Allergen Immunotherapy for the Treatment of Pediatric Asthma. *J Asthma Allergy*. 2020 Nov 10;13:575-587. doi: 10.2147/JAA.S234280. PMID: 33204114; PMCID: PMC7667503.
5. Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Mozyrska O.V. Atopic dermatitis in children. *Clinical phenotypes, persistence and comorbidity*. *Zdorov'ya dytyny*. 2021;16(4):10-14. Ukrainian. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.236903>.
6. Diamant Z, van Maaren M, Muraro A, Jesenak M, Striz I. Allergen immunotherapy for allergic asthma: The future seems bright. *Respir Med*. 2023 Apr-May;210:107125. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107125. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36702170.
7. Sahiner UM, Giovannini M, Escribese MM, et al. Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. *J Pers Med*. 2023 May 17;13(5):845. doi: 10.3390/jpm13050845. PMID: 37241015; PMCID: PMC10223594.
8. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023 May;23(5):317-328. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36253555; PMCID: PMC9575636.
9. Besh L, Slyuzar Z, Matsyura O. Optimization of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma: selection features, patient monitoring and efficacy. *Georgian Med News*. 2020 Sep;(306):67-72. Russian. PMID: 33130649.
10. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position

paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology — ASBAI. *World Allergy Organ J.* 2022 Sep 24;15(10):100697. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100697. PMID: 36254179; PMCID: PMC9513275.

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

12. Zubchenko S, Hayduchok I, Yur'yev S, Chopyak V. Evaluation of clinical efficiency of allergen immunotherapy in patients with allergic diseases. *Immunology and Allergy: Science and Practice.* 2020;(3-4): 71-78. Ukrainian. <https://doi.org/10.37321/immunology.2020.3-4-08>.

13. Caffarelli C, Mastrorilli C, Procaccianti M, Santoro A. Use of Sublingual Immunotherapy for Aeroallergens in Children with Asthma. *J Clin Med.* 2020 Oct 21;9(10):3381. doi: 10.3390/jcm9103381. PMID: 33096894; PMCID: PMC7589061.

14. Tabar AI, Delgado J, González-Mancebo E, Arroabarren E, Soto Retes L, Domínguez-Ortega J; Spanish Allergy and Clinical Immunology Scientific Society (SEAI). Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy as Treatment for Allergic Asthma: A Practical Overview. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(6):496-514. doi: 10.1159/000513811. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631755.

15. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2020 May;75(5):1107-1120. doi: 10.1111/all.14113. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31715001.

16. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017 Aug;72(8):1156-1173. doi: 10.1111/all.13138. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28152201.

17. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol Select.* 2022 Sep 6;6:167-232. doi: 10.5414/ALX02331E. PMID: 36178453; PMCID: PMC9513845.

18. Miraglia Del Giudice M, Licari A, Brambilla I, Tosca MA, Ciprandi G. Allergen Immunotherapy in Pediatric Asthma: A Pragmatic Point of View. *Children (Basel).* 2020 Jun 8;7(6):58. doi: 10.3390/children7060058. PMID: 32521598; PMCID: PMC7346201.

19. Fortescue R, Kew KM, Leung MShiu Tsun. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;9:CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub3. Accessed 03 December 2023.

20. Manohar SM, Shah P, Nair A. Flow cytometry: principles, applications and recent advances. *Bioanalysis.* 2021 Feb;13(3):181-198. doi: 10.4155/bio-2020-0267. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543666.

21. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. 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.

22. Kryuchko TO, Tkachenko OYA, Shcherbak VV, Kolenko IO, Bublik LM. The current state of the problem of diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice. *Zdorov'ya dytyny.* 2021;16(5):75-83. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718.

23. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007 Mar;62(3):317-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x. PMID: 17298350.

24. Wang L, Ai T, Luo R, Fan Y, Duan Y. Benefit Effect of Sublingual Dust Mite Drops on the Control of Asthma in Children. *Int J Gen Med.* 2021 Jul 14;14:3431-3438. doi: 10.2147/IJGM.S316448. PMID: 34285566; PMCID: PMC8286724.

25. Ai T, Zhang P, Luo R, Fan Y, Xia W, Wang L. Effectiveness of sublingual immunotherapy with house dust mite drops in asthmatic children at different ages. *Front Pediatr.* 2023 Jun 12;11:1170860. doi: 10.3389/fped.2023.1170860. PMID: 37377755; PMCID: PMC10291045.

26. Hoshino M, Akitsu K, Kubota K. Effect of Sublingual Immunotherapy on Airway Inflammation and Airway Wall Thickness in Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov-Dec;7(8):2804-2811. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.003. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31228618.

27. Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):71-80. doi: 10.1159/000503143. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31722337; PMCID: PMC6979435.

28. Beigh AH, Rasool R, Kawoosa F, et al. Improved pulmonary function test (PFT) after 1 one year of Sublingual Immunotherapy (SLIT) in unison with pharmacotherapy in mild allergic asthmatics. *Immunol Lett.* 2021 Feb;230:36-41. doi: 10.1016/j.imlet.2020.12.004. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33340589.

29. Lytvynets LA, Lytvynets-Golutyak VE, Chopyak VV. Assessment of Immunological Disorders in the Genesis of Bronchial Asthma in Children with Different Degrees of the Disease Controllability. *World of Medicine and Biology.* 2020;1(71):078-083. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-78-83.

Отримано/Received 08.02.2024

Рецензовано/Revised 18.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■

Information about authors

Maria Prokhorova, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mariya29@ukr.net; tel.: +380 (97) 717-89-95; <https://orcid.org/0000-0003-2731-8230>

Oleksandr Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

Anna Kupkina, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kupkina@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7443-6929>

Tetiana Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Stomatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tvolosovets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9950-3748>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study was financed from the state budget and is a fragment of the planned research work of the Department of Pediatrics No. 2 of the Bogomolets National Medical University on the topics "Optimization of diagnosis and treatment of allergic diseases in children with comorbid conditions" (state registration number 0116U002414) and "Features of the clinical course and treatment of bronchial asthma in children with excess body weight and obesity" (state registration number 0120U100804).

Authors' contribution. M.P. Prokhorova — research concept, data collection and processing, writing; O.P. Volosovets — research concept; S.P. Kryvopustov — research design; A.V. Kupkina — review of literature, analysis of received data, writing of text, design of illustrations; T.M. Volosovets — literature review, editing.

Informed consent. The authors declare compliance with the principles of confidentiality, the concept of informed consent.

Ethical norms. The authors claim to take into account the main provisions of the GCP ICH and the Helsinki Declaration on Biomedical Research.

M.P. Prokhorova¹, O.P. Volosovets¹, S.P. Kryvopustov¹, A.V. Kupkina¹, T.M. Volosovets²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma sensitized to house dust mites

Abstract. Background. The only method of treatment that can change the natural course of allergies is allergen-specific immunotherapy, which allows reducing the sensitivity of the child's body to the causative allergen and decreasing the activity of chronic inflammation. The evidence base for the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in the treatment of bronchial asthma (BA) has significantly expanded recently. However, the truly important results remain too limited to make clinically useful conclusions about the efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) in people with BA and further evidence is needed. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of SLIT as an additional treatment for atopic BA of varying severity in children sensitized to house dust mites. **Materials and methods.** The main group consisted of 80 children with BA aged from 5 to 17 years, they were divided into three groups according to the severity of the disease: group 1 — 20 children with mild intermittent asthma, group 2 — 30 children with mild persistent asthma, group 3 — 30 children with moderately severe persistent asthma. Thirty practically healthy children without BA were also examined as a control group. For SLIT, a sublingual ORALTEK spray produced by Immunotek (Spain) was used, a mixture of house dust mite allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 % / *Dermatophagoides farinae* 50 %, 1 ml of the solution contains 30,000 IU of natural allergen extract. To assess the effectiveness of the treatment, we conducted an analysis of the total score of clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis and the degree of asthma control according to the Asthma Control Test. We also analyzed the state of cellular and humoral immunity in the dynamics of therapy. These indicators were evaluated within

1 month before the beginning and a month after the end of the one-year course of therapy. To assess the validity and reliability of the obtained results, statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2016 and Statistica for Windows 10 programs. The Student's t-test was applied to assess the reliability of the results. The difference between the compared values was considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The results of the statistical analysis confirmed a significant improvement in the control indicators of patients who received SLIT: reduction in the total score of clinical manifestations, the frequency of clinical symptoms and the use of emergency drugs ($p < 0.05$). By the end of the study, the dynamics of a decrease in these indicators compared to the data before the start of treatment (according to the above list) was as follows: in patients of group 1 — 82.5, 91.8, 94.5 %, in patients of group 2 — 80.5, 88.4, 92.7 %, in patients of group 3 — 76.7, 85.3, 91.2 %. After treatment with the addition of SLIT to the basic therapy, a reliable increase in IgE and sIgA was observed, an increase in the spontaneous proliferative response of T-lymphocytes to the mitogen in all three groups to the level of the controls, a probable decrease in eosinophilic inflammation and an improvement in indicators of the cellular and humoral immunity ($p < 0.001$). **Conclusions.** The prescription of SLIT to children with mild intermittent BA, mild persistent BA and perennial allergic rhinitis, moderate persistent BA and perennial allergic rhinitis provides an opportunity to obtain stable control of the disease, reduces the number of visits to the doctor and justifies the wide use of this method in clinical allergy practice.

Keywords: bronchial asthma; children; sublingual allergen-specific immunotherapy