

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КРИВОПУСТОВА МАРІЯ ВІТАЛІЇВНА

УДК 616.248-053.5-056.43-022.9:599.742.731.2]-092-085-037

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА КЛІНІЧНОГО
ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ,
СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ

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

_____ М.В. Кривопустива

Науковий керівник – Волосовець Олександр Петрович, доктор медичних
наук, член-кореспондент НАМН України, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Кривоустова М.В. Прогнозування ефективності лікування та клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. – 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 МОЗ України, Київ, 2022.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена бронхіальній астмі у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Медико-соціальна значущість проблеми підкреслюється поширеністю астми та її негативним впливом на різні аспекти якості життя. Після кліщів домашнього пилу, друге місце за причетністю до виникнення алергічних респіраторних захворювань займають коти. Уникати котячих алергенів важко, ці алергени є всюдисущими. Терапія таких хворих вимагає комплексного обґрунтованого підходу із залученням сучасних можливостей молекулярної алергології.

Метою даної роботи є покращення результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів шляхом прогнозування клінічного перебігу та ефективності терапії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити індивідуальний профіль сенсibilізації дітей шкільного віку з бронхіальною астмою до алергенів котів за допомогою багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики.
2. З'ясувати особливості клінічного перебігу та ефективність лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів.

3. Розробити та впровадити модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців лікування.
4. Уточнити роль алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів.
5. Вивчити показники якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів на тлі терапії, що проводилася.

В цілому, до дослідження було залучено 430 дітей обох статей, які мали діагноз бронхіальної астми, вік на момент включення до дослідження від 6 до 17 років, сенсibilізацію до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7. Отримувалась інформована згода на участь у дослідженні. Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовувалися наступні методи дослідження: клінічні (анамнестичний, аналіз медичної документації, клінічне обстеження, астма-контроль тест), лабораторні (загальний аналіз крові, молекулярна алергодіагностика), інструментальні (спірометрія, оцінка фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається дитиною, шкірний прик-тест), анкетування за допомогою опитувальника «MiniPAQLQ» для оцінки якості життя, статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22).

Для визначення у сироватці крові пацієнтів рівня специфічних IgE використовували чіпову багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику. Частіше спостерігалася сенсibilізація до Fel d 1 – у 413 (96,05%), до Fel d 7 – у 111 (25,81%), до Fel d 4 – у 93 (21,63%), рідше – до Fel d 2 – у 29 (6,74%). Сенсibilізація до одного з вищезазначених алергенів мала місце у 288

(66,98%) дітей, рідше – до двох алергенів, а саме у 86 (20,0%), трьох – 38 (8,84%) та чотирьох алергенів котів – 18 (4,19%). Переважала комбінація сенсibilізації до утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 – у 48 (11,16%). Показаний прямий сильний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$). Прямий кореляційний зв'язок спостерігається між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Fel d 4 та Can f 1, що пояснюється структурною схожістю цих ліпокалінів: $r = 0,418$; $p < 0,001$ та $r = 0,784$; $p < 0,001$ відповідно.

Ретроспективний аналіз був використаний задля розробки прогнозування ймовірності контролю БА у 302 дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Для аналізу ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів було використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. Зроблено висновок про наявність зв'язку ($p < 0,05$) ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців із значенням показника активного та пасивного тютюнопаління (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), діагнозу atopічного дерматиту наявного або в анамнезі (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,05$), початкового рівня FeNO (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), динаміки рівня FeNO через 3 місяці (збільшення ймовірності при зростанні показника, ВШ > 1 при $p < 0,001$), початкового показника OFV₁ (збільшення ймовірності при зростанні показника, ВШ > 1 при $p < 0,001$), кількістю алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), наявністю важкої БА (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), застосуванням базисної терапії астми (збільшення ймовірності при зростанні показника, ВШ > 1 при $p < 0,05$), тривалості контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації

до алергенів котів (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,001$).

При побудові моделі, що включала 21 факторну ознаку виявлено залежність ймовірності контролю БА від факторних ознак, площа під ROC-кривою $AUC=0,95$ (95% ДІ 0,92–0,97), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі.

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з досягненням контролю БА було використано метод покрокового включення/виключення змінних (Stepwise). Було виділено 3 факторні ознаки, що пов'язані із ймовірністю досягнення контролю БА: «Динаміка рівня FeNO через 3 місяці», «Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація» та «Тривалості контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів». На виділених факторних ознаках була побудована трьохфакторна логістична модель прогнозування $AUC=0,93$ (95% ДІ 0,90–0,97), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі. При порівнянні прогностичних характеристик трьохфакторної моделі з якістю моделі, що побудована на всіх 21 змінних, не виявлено їхнього погіршення ($p = 0,0961$).

Серед значимих факторних ознак трьохфакторної моделі найбільш значимою виявилася динаміка рівня FeNO, $AUC=0,90$ (95% ДІ 0,86–0,93), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі. Для порівняння моделей прогнозування ймовірності досягання контролю БА за трьохфакторною та однофакторною моделями за динамікою рівня FeNO через 3 місяці, встановлено, що саме трьохфакторна модель є статистично значуще кращою ($p = 0,007$). Для двох інших значимих факторних ознак, а саме «Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація» та «Тривалість контакту з

котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів» прогностичні характеристики є гіршими.

Встановлено, що ймовірність контролю БА пов'язана ($p < 0,05$) з «Динамікою рівня FeNO через 3 місяці», «Кількістю алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація», «Тривалістю контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів». Зі збільшенням значення динаміки FeNO через 3 місяці на 1% зростає ймовірність контролю БА в 1,3 рази (ВШ=1,26 (95% ДІ 1,19–1,34)) ($p < 0,0001$). Зі збільшенням кількості алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина на 1 алерген, знижується ймовірність досягнення контролю БА в 3,4 рази (ВШ=0,29 (95% ДІ 0,15–0,56)) ($p = 0,0002$). Зі збільшенням тривалості контакту вдома з котом на 1 місяць, після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, знижується ймовірність досягнення контролю БА в 1,2 рази (ВШ=0,82 (95% ДІ 0,73–0,93)) ($p = 0,0013$).

Для вибору оптимального порогу тесту прогнозування ймовірності контролю БА через 12 місяців було використано оптимізацію тесту за Youden Index. Оптимальне граничне значення для тесту визначено рівнем $P_{гр.} > 0,44$: для P (пацієнта) $> P_{гр.}$ прогнозується ризик «випадку», тобто досягнення контролю БА, для P (пацієнта) $\leq P_{гр.}$ прогнозується «не випадок», тобто недосягнення контролю БА. При виборі оптимального порогу тесту його чутливість складає 94,6 (95% ДІ 90,3–97,4) %, специфічність – 81,2 (95% ДІ 72,9–87,8) %, прогностичність позитивного результату тесту $PPV = 88,8$ (95% ДІ 84,5–92,1) %, прогностичність негативного результату тесту $NPV = 90,5$ (95% ДІ 83,8–94,6) %.

У 128 пацієнтів проспективної групи для оцінки та моніторингу в динаміці контролю астми використовували астма-контроль тест диференційовано для дітей від 4 до 11 років та для дітей старше 12 років. Через 9 місяців лікування різниця значення медіани АКТ між терапевтичною групою, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння, яка не

отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,031$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,008$). Це підкреслює терапевтичний вигравш від клінічного використання АІТ як патогенетичного напрямку лікування.

При аналізі рівня FeNO як біомаркера БА у всіх дітей проспективної групи спостерігалось його підвищення > 20 ppb. Що важливо для досягнення контролю БА через 12 місяців лікування, – динаміка рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) ($r = 0,510$; $p < 0,001$), а не лише початкове значення FeNO ($r = -0,216$; $p = 0,015$). Аналізуючи динаміку FeNO в різних терапевтичних групах, показано, що різниця значення середнього показника FeNO між терапевтичною групою, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,012$) на візиті в 12 місяців, свідчить про внесок АІТ в схему комплексної терапії.

При динамічному спостереженні через 9 місяців різниця значення середнього показника ОФВ₁ між терапевтичною групою, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,043$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,018$). Тотожною була динаміка ПОШ_{вид}.

Динамічна оцінка показників якості життя здійснювалася на початку та через 12 місяців спостереження і лікування хворого згідно опитувальника «Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ)». Зроблено висновок про початкове зниження показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до алергенів котів, причому як загального, так і за даними щодо симптомів, емоційної функції та активності.

На тлі базисної терапії БА мала місце односпрямована позитивна динаміка зазначених показників, що мала статистичну значимість. При цьому аналіз даних показників між терапевтичною групою, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння, яка не отримувала АІТ, через 12 місяців статистично значимо відрізнявся – для емоційної функції $p = 0,007$, для

симптомів, активності та загального показника якості життя $p < 0,001$, що свідчить про важливість використання на тлі базисної терапії АІТ як терапевтичної стратегії, котра покращує якість життя цих дітей.

Отже, ефективність АІТ як хворобомодифікуючого метода, що впливає на перебіг алергічного захворювання, була підтверджена на основі комплексної оцінки ефективності лікування, а саме визначення в динаміці показників зовнішнього дихання, рівня FeNO, аналізу астма-контроль тесту та показників якості життя.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше з'ясована структура сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та визначена роль сенсibilізації до ліпокаліну Fel d 7. Вперше показано кореляційний зв'язок між кількістю алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина, тривалістю контакту з котом вдома та наявністю контролю астми. Вперше розроблена модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, що включає динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома. Вперше показаний вплив алерген-специфічної імунотерапії у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів на результати лікування бронхіальної астми за даними астма-контроль тесту, показників функції зовнішнього дихання, якості життя, досягнення контролю бронхіальної астми через 12 місяців. Вперше показаний кореляційний зв'язок між показником якості життя та часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина та проведенням алерген-специфічної імунотерапії.

Практична значимість одержаних результатів

При обстеженні дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів запропоновано вивчати перехресну

сенсibilізацію до інших ліпокалінів, оцінювати фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається та динаміку цього показника через 3 місяці лікування, а також якість життя за даними опитувальника «MiniPAQLQ». Запропоновано використовувати у практиці розроблену модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, що враховує динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома. У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів рекомендовано на тлі базисної терапії застосовувати алерген-специфічну імунотерапію з використанням екстракту алергенів шерсті kota для підшкірного введення або у вигляді сублінгвального спрею.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме покращення результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів шляхом прогнозування клінічного перебігу та ефективності терапії.

1. У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізованих до алергенів котів частота сенсibilізації до Fel d 1 становить 96,05%, Fel d 2 – 6,74%, Fel d 4 – 21,63%, Fel d 7 – 25,81%; частіше до однієї з зазначених молекул (66,98%), рідше – до двох (20,0%), трьох (8,84%) або чотирьох (4,19%) алергенів котів. Поєднана сенсibilізація до утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 спостерігається у 11,16%. Наявний сильний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$). Поєднана сенсibilізація до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 має місце у 10,7% дітей, що клінічно корелює з наявністю важкої астми ($r = 0,373$; $p < 0,001$).

2. Доведений зворотній кореляційний зв'язок між кількістю алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина та наявністю контролю астми ($r = -0,337$; $p < 0,001$). Зі збільшенням кількості алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина на 1 алерген, знижується ймовірність досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців в 3,4 рази (ВШ=0,29 (95% ДІ 0,15–0,56) ($p=0,0002$)). Зі збільшенням тривалості контакту вдома з котом на 1 місяць, після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, знижується ймовірність досягнення контролю астми в 1,2 рази (ВШ=0,82 (95% ДІ 0,73–0,93) ($p=0,0013$)).

3. Розроблена модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, що включає динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів в місяцях, AUC=0,93 (95% ДІ 0,90–0,97). При P пацієнта $> 0,44$ прогнозується досягнення контролю астми, при P пацієнта $\leq 0,44$ прогнозується недосягнення цього контролю, чутливість 94,6 (95% ДІ 90,3–97,4) %, специфічність – 81,2 (95% ДІ 72,9–87,8) %, PPV = 88,8 (95% ДІ 84,5–92,1) %, NPV = 90,5 (95% ДІ 83,8–94,6) %.

4. Проведення алерген-специфічної імунотерапії у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів, на тлі базисної терапії бронхіальної астми, приводить до покращення результатів лікування за даними астма-контроль тесту, показників функції зовнішнього дихання та якості життя, має прямий кореляційний зв'язок з наявністю контролю бронхіальної астми через 12 місяців лікування ($r = 0,245$; $p < 0,001$).

5. За даними опитувальника MiniPAQLQ зазначено початкове зниження показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів, як загального, так і за аналізом

симптомів, емоційної функції та активності. Показаний кореляційний зв'язок між показником якості життя та тяжкістю астми ($r = -0,629$; $p < 0,001$), часом проживання кота вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина ($r = 0,234$; $p = 0,008$), проведенням алерген-специфічної імунотерапії ($r = 0,620$; $p < 0,001$).

Ключові слова: алергени котів, алерген-специфічна імунотерапія, бронхіальна астма, діти, сенсibilізація до алергенів котів.

ABSTRACT

Kryvopustova M.V. Prediction of treatment effectiveness and clinical course of bronchial asthma in school-age children with sensitization to cat allergens. – The qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis is submitted as a qualification paper for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 “Health”, with a specialty of 228 “Pediatrics”. – O.O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

Lay Summary of Thesis

The dissertation presents original research on bronchial asthma in school-age children with sensitization to cat allergens. Bronchial asthma is a significant medical and social issue due to its prevalence and negative impact on various aspects of quality of life. After house dust mites, domestic cats are regarded as the second most frequent cause of respiratory allergies. Since cat allergens are so widespread, avoiding them might be challenging. A comprehensive and efficient therapeutic approach based on recent developments in molecular allergology is required for patients with sensitization to cat allergens.

The purpose of the research is to improve treatment outcomes for school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens by predicting the clinical course and treatment effectiveness.

The objectives of the research are as follows:

1. To investigate an individual sensitization profile in school-age children with bronchial asthma and cat allergen sensitivity using a multicomponent molecular allergy diagnostic test.

2. To identify specific characteristics of the clinical course and treatment effectiveness in school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens.

3. To create and implement a model for predicting bronchial asthma control status in school-age children with sensitization to cat allergens after a 12-month treatment period.

4. To define the role of allergen-specific immunotherapy in the management of school-age children with bronchial asthma and cat allergen sensitivity.

5. To study quality of life indicators among school-age children who are allergic to cats and are getting bronchial asthma treatment.

A total of 430 patients were enrolled in the study according to the following inclusion criteria: children of both sexes, age 6-17 years, diagnosed with bronchial asthma and sensitization to at least one of the cat allergens (Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7). Informed consent for participation in the study was obtained. The Commission on Bioethical Expertise and Scientific Research Ethics of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) approved the design of this research.

The following research methods were used: clinical (anamnesis, analysis of medical documentation, clinical examination, asthma control test), laboratory (total blood count, molecular allergy diagnostics), instrumental (spirometry, evaluation of the fractional exhaled nitric oxide levels in children, skin-prick test), a survey using the MiniPAQLQ questionnaire to assess the quality of life, as well as statistical methods for processing the obtained results (statistical package IBM SPSS Statistics Base v.22).

A multiplex allergy test for molecular research was used to determine the level of specific IgE in the blood serum of patients. The test findings more frequently revealed sensitization to Fel d 1 in 413 (96.05%) patients, Fel d 7 in 111 (25.81) patients, and Fel d 4 in 93 (21.63%) patients. Sensitization to Fel d 2 was less common and was found in 29 (6.74%) patients. Sensitization to one of the aforementioned allergens was detected in 288 (66.98%) patients. Patients were less likely to develop sensitization to two, three and four cat allergens, with 86 (20.0%), 38 (8.84%), and 18 (4.19%) patients respectively. The combination of sensitization to uteroglobin Fel d 1 and lipocalin Fel d 7 prevailed and was observed in 48 (11.16%)

patients. A direct and strong correlation was established between sensitization to Fel d 7 and sensitization to Can f 1 ($r = 0.784$; $p < 0.001$). A direct correlation was noted between sensitization to Fel d 7 and sensitization to Fel d 4 and Can f 1, which can be explained by the structural similarity of these lipocalins: $r = 0.418$; $p < 0.001$ and $r = 0.784$; $p < 0.001$, respectively.

A retrospective analysis was used to create a model for asthma control prediction in 302 school-age children with sensitization to cat allergens. One-factor logistic regression models were constructed to analyze the probability of achieving asthma control in school-age children with cat allergen sensitivity. A correlation ($p < 0.05$) was established between the probability of achieving asthma control in school-age children with sensitization to cat allergens after a 12-month treatment period and exposure to active and passive tobacco smoke (the probability decreases with an increase in the value, $OR < 1$ at $p < 0.001$), the recent diagnosis of atopic dermatitis or its presence in the anamnesis (the probability decreases with an increase in the value, $OR < 1$ at $p < 0.05$), baseline FeNO level (the probability decreases with an increase in the value, $OR < 1$ at $p < 0.001$), FeNO dynamics after a three-month therapy (the probability increases with an increase in the value, $OR > 1$ at $p < 0.001$), baseline FEV1 (the probability increases with an increase in the value, $OR > 1$ at $p < 0.001$), the number of cat allergens to which sensitization is detected (the probability decreases with an increase in the value, $OR < 1$ at $p < 0.001$), the presence of severe asthma (the probability decreases with an increase in the value, $OR < 1$ at $p < 0.001$), the administration of basic asthma therapy (the probability increases with an increase in the value, $OR > 1$ at $p < 0.05$), the duration of exposure to a domestic cat after molecular allergy testing (the probability decreases with an increase in the value, $OR < 1$ at $p < 0.001$).

The model, which consists of 21 features, demonstrates a link between bronchial asthma control and the selected features. The generated model is of outstanding quality and sufficiency as evidenced by the area under the ROC curve

AUC=0.95 (95% CI 0.92-0.97), statistically significantly ($p < 0.0001$) exceeding 0.5.

Stepwise selection was employed as a feature selection technique. Using the forward stepwise regression method, the features can be added and removed from the model one at a time. “The FeNO dynamics after a three-month therapy”, “The number of cat allergens to which sensitization is detected” and “The duration of exposure to a domestic cat after molecular allergy testing” were defined as three features associated with bronchial asthma control status. Based on the selected feature set, a three-factor logistic regression model was developed with AUC=0.93 (95% CI 0.90-0.97), statistically significantly ($p < 0.0001$) exceeding 0.5, which indicates outstanding quality and efficiency of the generated model. No deterioration was found in the predictive value of the three-factor model and the model based on all the 21 variables ($p = 0.0961$).

Among the significant features of the three-factor model, the major was the FeNO dynamics, AUC=0.90 (95% CI 0.86-0.93), statistically significantly ($p < 0.0001$) exceeding 0.5, which indicates outstanding quality and efficiency of the constructed model. A comparative analysis of the three-factor and one-factor models showed that the three-factor model is statistically significantly better ($p = 0.007$) at predicting the probability of achieving bronchial asthma control based on the FeNO dynamics after a three-month therapy. For two other significant features, namely “The number of cat allergens to which sensitization is detected” and “The duration of exposure to a domestic cat after molecular allergy testing”, its predictive value is worse.

Accordingly, bronchial asthma control status is associated ($p < 0.05$) with “The FeNO dynamics after a three-month therapy”, “The number of cat allergens to which sensitization is detected”, and “The duration of exposure to a domestic cat after molecular allergy testing”. Bronchial asthma control status improves by 1.3 times with a 1% increase in the value of FeNO dynamics after three months (HR=1.26 (95% CI 1.19-1.34)) ($p < 0.0001$). Bronchial asthma control status

worsens by 3.4 times with an increase in the number of cat allergens to which a child is sensitized by one allergen (HR=0.29 (95% CI 0.15-0.56) ($p = 0.0002$)). The likelihood of achieving bronchial asthma control decreases by 1.2 times when the duration of exposure to a domestic cat is increased by one month after molecular allergy testing (OR=0.82 (95% CI 0.73-0.93) ($p = 0,0013$)).

Youden Index test optimization was used to select the optimal threshold for the asthma control prediction test after a 12-month treatment period. Thus, the optimal threshold is determined by the level of $P_{thld.} > 0.44$: for P (patient) $> P_{thld.}$, the risk of “accident” is predicted, i.e., the achievement of asthma control; for P (patient) $\leq P_{thld.}$, “not a case” is predicted, i.e., a failure to control asthma. The test threshold is optimal when its sensitivity is 94.6 (95% CI 90.3-97.4) %, specificity – 81.2 (95% CI 72.9-87.8) %, predictability of a positive test result PPV = 88.8 (95% CI 84.5-92.1) %, the prognosis of a negative test result NPV = 90.5 (95% CI 83.8-94.6) %.

To evaluate and monitor the dynamics of asthma control in the prospective sample of 128 patients, the asthma control test was applied differently for children between the ages of 4 and 11 and for those older than 12. After nine months of therapy, there was a statistically significant difference between the AIT-receiving group and the comparison group, which did not get AIT, in terms of median ACT values ($p = 0.031$). The same results were observed after a 12-month treatment period ($p = 0.008$). This demonstrates the therapeutic advantage of AIT’s clinical application as a pathogenetic therapeutic strategy.

Since FeNO is a biomarker for bronchial asthma, its concentration was assessed. In the prospective group, all patients had FeNO levels greater than 20 ppb. The dynamics of FeNO values (FeNO) ($r = 0.510$; $p < 0.001$), not just baseline FeNO values ($r = -0.216$; $p = 0.015$), have been demonstrated to be crucial for improving asthma control after a 12-month treatment period. Additionally, a statistically significant difference in mean FeNO values between the AIT-receiving group and the comparison group, which did not get AIT, serves as evidence of the

influence of AIT on FeNO levels ($p = 0.012$). This demonstrates how AIT contributes to the complex therapeutic strategy.

At the dynamic follow-up at nine months, the difference in mean FEV1 between the AIT-receiving group and the comparison group, which did not get AIT, reached statistical significance ($p = 0.043$). The same results were observed after a 12-month treatment period ($p = 0.018$). The PEF dynamics was identical.

The quality of life dynamics was assessed during the initial observation and after a 12-month treatment period, using the “Mini Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire” (MiniPAQLQ). The quality of life of school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens was found to have initially declined, both generally and in accordance with the reported symptoms, emotional function, and activity.

A statistically significant unidirectional positive dynamic of the suggested markers was present in the individuals undergoing basic therapy for bronchial asthma. The analysis of these markers in the AIT-receiving group and the comparison group, which did not get AIT, revealed a statistically significant difference after 12 months: for emotional function, $p = 0.007$; for symptoms, activity, and the general level of quality of life, $p < 0.001$. This finding supports the administration of AIT in combination with basic therapy as a therapeutic strategy that enhances the quality of life of patients.

As a result, the effectiveness of AIT as a disease-modifying method that influences the course of an allergic disease was confirmed on the basis of a thorough evaluation of therapeutic response that included assessment of the external respiratory function dynamics, FeNO level, analysis of the asthma-control test, and quality of life.

The Scientific Novelty of the Research

For the first time, the structure of cat allergen sensitization in school-age children with bronchial asthma has been established, and the significance of lipocalin Fel d 7 sensitization has been identified. For the first time, a correlation

has been found between the number of cat allergens to which a child is sensitized, the duration of exposure to a domestic cat and the achievement of asthma control. For the first time, a model was created to predict bronchial asthma control status in school-age children with sensitization to cat allergens after a year of therapy. The model takes into account the FeNO dynamics after a three-month therapy, the number of cat allergens to which sensitization is detected, and the duration of exposure to a domestic cat. For the first time, the effect of allergen-specific immunotherapy in school-age children with sensitization to cat allergens was evaluated in terms of treatment outcomes, which were assessed based on the results of asthma-control tests, external respiratory function, quality of life, and bronchial asthma control status after a 12-month treatment period. For the first time, a relationship between quality of life and how long (in months) the cat stayed in the house prior to being removed from the child's room and allergen-specific immunotherapy was established.

The Practical Significance of the Research

According to the research findings, the examination of school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens should include a study of cross-sensitization to other lipocalins, an evaluation of the fractional exhaled nitric oxide level and its dynamics after a three-month therapy, as well as a quality of life assessment using the MiniPAQLQ questionnaire. The study recommends using the developed model, which takes into account the FeNO dynamics after a three-month therapy, the number of cat allergens to which sensitization is detected, and the duration of exposure to a domestic cat, to predict bronchial asthma control status in school-age children with sensitization to cat allergens after a 12-month treatment period. The study suggests delivering allergen-specific immunotherapy using cat fur allergen extract for subcutaneous administration or in the form of a sublingual spray in combination with basic therapy in school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens.

Conclusions

The dissertation offers a novel approach to a crucial issue in modern pediatrics, namely, improving treatment outcomes for school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens by predicting the clinical course and treatment effectiveness.

1. In school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens, the frequency of sensitization to Fel d 1 is 96.05%, Fel d 2 – 6.74%, Fel d 4 – 21.63%, Fel d 7 – 25.81%, more often to one of the indicated molecules (66.98%), less often to two (20.0%), three (8.84%), or four (4.19%) cat allergens. Combined sensitization to uteroglobin Fel d 1 and lipocalin Fel d 7 is observed in 11.16%. There is a strong relationship between sensitization to Fel d 7 and sensitization to Can f 1 ($r = 0.784$; $p < 0.001$). Combined sensitization to three lipocalins Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 occurs in 10.7% of children, which clinically correlates with the presence of severe asthma ($r = 0.373$; $p < 0.001$).

2. It has been found that there is an inverse correlation between the number of cat allergens to which a child is sensitized and the achievement of asthma control ($r = -0.337$; $p < 0.001$). After a 12-month treatment period, bronchial asthma control status worsens by 3.4 times with an increase in the number of cat allergens to which a child is sensitized by one allergen (HR=0.29 (95% CI 0.15-0.56) ($p=0.0002$)). The likelihood of achieving bronchial asthma control decreases by 1.2 times when the duration of exposure to a domestic cat is increased by one month after molecular allergy testing (OR=0.82 (95% CI 0.73–0.93) ($p=0,0013$)).

3. A model was created to predict bronchial asthma control status in school-age children with sensitization to cat allergens after a year of therapy. The model takes into account the FeNO dynamics after a three-month therapy, the number of cat allergens to which sensitization is detected, and the duration of exposure to a domestic cat after molecular allergy testing (in months), AUC=0.93 (95% CI 0.90-0.97). For $P(\text{patient}) > 0.44$, the achievement of asthma control is predicted, and for $P(\text{patient}) \leq 0.44$, a failure to control asthma is predicted. Its sensitivity is 94.6

(95% CI 90.3-97.4) %, specificity – 81.2 (95% CI 72.9-87.8) %, PPV = 88.8 (95% CI 84.5-92.1) %, NPV = 90.5 (95% CI 83.8-94.6) %.

4. The inclusion of allergen-specific immunotherapy in the complex treatment of asthma in school-age children with sensitization to cat allergens has been shown to have a favourable therapeutic effect according to the results of the asthma control test, external respiratory function, and quality of life. It has also been shown to have a direct correlation with bronchial asthma control after a 12-month treatment period ($r = 0.245$; $p < 0.001$).

5. The MiniPAQLQ questionnaire revealed that the quality of life of school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens had initially declined, both generally and in accordance with the reported symptoms, emotional function, and activity. A correlation was shown between quality of life and asthma severity ($r = -0.629$; $p < 0.001$), how long (in months) the cat stayed in the house prior to being removed from the child's room ($r = 0.234$; $p = 0.008$) and the administration of allergen-specific immunotherapy ($r = 0.620$; $p < 0.001$).

Keywords: *cat allergens, allergen-specific immunotherapy, bronchial asthma, children, sensitization to cat allergens.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kryvopustova MV. Prediction of asthma control status in school-age children sensitized to cat allergens. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1481-5. doi: 10.36740/WLek202206110.
2. Кривоустова МВ. Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(1):7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.
3. Кривоустова МВ. Аналіз результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2022;(2 Т 2):196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-192-200.
4. Кривоустова МВ. Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(2):91-4. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1500.
5. Kryvopustova M. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2022;(3):76-82. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82).
6. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою. *Здоров'я дитини.* 2021;16(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885>.
7. Kryvopustova M, Volosovets O, Yuriev S, Moskoenko O. Prevalence of sensitization to recombinant cat allergens in schoolchildren. *Allergy.* 2021;76(Suppl 110):75.
8. Кривоустова МВ. Аналіз сенсibilізації до алергенів котів у дітей з алергічними захворюваннями в шкільному віці. *Імунологія та*

- алергологія. 2021; (Дод 1, IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Трав 19-21):20-1.
9. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.
- 10.Кривоустова МВ. Сенсibilізація до Fel d 7 та Can f 1 у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. В: Гончарь МО, Саніна ІО, Стрелкова МІ, Власенко ОВ, редактори. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня орг. першої каф. педіатрії в м. Харкові Педіатричні здобутки сьогодення; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 44-5.
- 11.Кривоустова МВ. Ко-сенсibilізація у школярів з бронхіальною астмою та алергією до котів. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(Suppl 1, Наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті акад. В.Г. Майданника ІРІР-2022: International platform for integrative pediatrics/ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2022 Бер 3-4):33.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ПЕДІАТРІЇ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
1.1. Бронхіальна астма у дітей шкільного віку як актуальна медико-соціальна проблема педіатрії	35
1.2. Роль алергенів котів в генезі бронхіальної астми	41
1.2.1. Характеристика основних алергенів котів	43
1.3. Сучасні погляди на лікування бронхіальної астми у дітей	53
1.3.1. Алерген-специфічна імунотерапія при сенсibiliзації до алергенів котів	57
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	62
2.1. Дизайн та матеріали дослідження	62
2.1.1. Клінічна характеристика хворих	64
2.2. Методи дослідження	68
2.2.1. Клінічне обстеження	68
2.2.2. Оцінювання якості життя	70
2.2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження	72
2.2.4. Статистичний аналіз	74
РОЗДІЛ 3. МОЛЕКУЛЯРНА БАГАТОКОМПОНЕНТНА ЧІПОВА АЛЕРГОДІАГНОСТИКА У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА	

БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ	78
3.1. Вивчення специфічних IgE-антитіл до алергенів котів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів	78
3.2. Аналіз супутньої сенсibilізації у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів	80
3.3. Ліпокалін Fel d 7 у профілі сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою	85
 РОЗДІЛ 4. ПРОГНОЗУВАННЯ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ	88
4.1. Ретроспективний аналіз сенсibilізації до алергенів котів та клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку	88
4.2. Аналіз ймовірності досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів	91
 РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ	106
5.1. Клініко-анамнестична характеристика хворих та профіль їх сенсibilізації (проспективне дослідження)	106
5.2. Клінічна динаміка та аналіз функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів	109

5.3. Оцінка якості життя дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів	121
5.4. Аналіз ефективності алерген-специфічної імунотерапії у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів	127
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	133
ВИСНОВКИ	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	150
ДОДАТКИ	175
Додаток 1	175
Додаток 2	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АІТ	– алерген-специфічна імуноterapia
АКТ	– Астма Контроль Тест (тест з контролю астми)
БА	– бронхіальна астма
MiniPAQLQ	– міні-опитувальник якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу сек
ПОШ _{вид}	– пікова об'ємна швидкість видиху
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ЯЖ	– якість життя
ЕААСІ	– Європейська академія алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
FeNO	– фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається
GINA	– Глобальна стратегія з астми (Global Initiative for Asthma)
IgE	– імуноглобуліни класу Е
NPV	– прогностично негативний результат
PPV	– прогностично позитивний результат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Медико-соціальна значущість проблеми бронхіальної астми у дітей, її актуальність до тепер залишаються вкрай високими. Її поширеність, особливо серед дітей, зростає в багатьох країнах, в тому числі в Україні. [5, 18, 75, 81] У віковому аспекті найбільша поширеність БА реєструється у шкільному віці. [1, 17] Не викликає сумніву, що діти з астмою мають значно нижчу якість життя порівняно зі здоровими дітьми того ж віку. Вона впливає на різні аспекти життя дітей, такі як фізичні, емоційні, соціальні та освітні. [104]

Різні алергени сенсibiliзують дихальні шляхи у дітей, створюючи у схильних осіб умови для розвитку БА. У цілому ж, після кліщів домашнього пилу, друге місце за причетністю до виникнення алергічних респіраторних захворювань займають коти. Приблизно 30% хворих на алергічну астму мають алергію саме на котів, а понад 50% осіб, у яких є сенсibiliзація до алергенів котів, – діагноз БА. [39, 184] При цьому у до 60% домогосподарств є домашні тварини. [93] Уникати котячих алергенів важко, ці алергени є всюдишними. [78] Вони розсіюються по різних приміщеннях та громадських місцях, навіть там, де не мешкають тварини. [186]

У діагностиці алергії на котів використовують молекулярну компонентну діагностику із визначенням специфічного імуноглобуліну IgE. При цьому основним алергеном є секретоглобін Fel d 1, що робить kota особливим випадком серед ссавців, так як взагалі у ссавців переважають ліпокаліни. [39,138] Актуальним є перехресна реактивність, наприклад, між алергенами котів і собак, – між ліпокалінами Fel d 4 і Can f 6, альбумінами Fel d 2 і Can f 3, Cat-NPC2 і Can f 7, ліпокалінами Fel d 7 і Can f 1. [138]

Лікування БА у дітей удосконалюється на засадах доказової медицини. [20, 81, 126] Як відомо, її метою має бути контроль над цим захворюванням. При цьому проблемою залишається погана прихильність дітей до базисної терапії. [40] У фокусі особливої уваги має бути правильний вибір інгалятора та правильна техніка інгаляції, ефективне спілкування між пацієнтом і медичним працівником. [96] Надзвичайно важливими є освітні програми з астми для дітей віком від 5 до 18 років, це впливає на якість їх життя та частоту загострень. [178]

Окрім фармакологічного лікування, доцільно розглядати і інші стратегії. Так, на сьогодні заохочується видалення тварин із дому при наявності сенсibilізованого пацієнта, хоча докази цього слабкі (C). [69, 81, 153]

АІТ є єдиним методом лікування, що модифікує природний перебіг алергічного процесу. [20] Для проведення її необхідно точно ідентифікувати алерген, що стало можливим завдяки розвитку сучасної молекулярної алергодіагностики. [19] Європейська академія алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) розробила настанову з клінічної практики АІТ, засновану на доказах. [87] АІТ може бути призначена у дітей як доповнення до фармакотерапії при легкому або середньоважкому перебігу БА. [20] Хоча, без сумніву, практика АІТ потребує ще доопрацювання та подальшої оцінки. [46]

В цілому, терапія алергії на котів вимагає мультимодального підходу із залученням АІТ як лікування, що впливає на саму причину захворювання. При цьому використання молекулярної алергології все більше буде пов'язане з ідентифікацією фенотипів та ендотипів пацієнтів з БА для вдосконаленого терапевтичного підходу на засадах прецизійної алергології. [47, 117]

Таким чином, обґрунтованим є пошук та впровадження нових підходів для покращення результатів лікування БА у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів із залученням сучасних можливостей молекулярної алергології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ державної реєстрації 0120U100804).

Мета дослідження: покращення результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів шляхом прогнозування клінічного перебігу та ефективності терапії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити індивідуальний профіль сенсibilізації дітей шкільного віку з бронхіальною астмою до алергенів котів за допомогою багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики.
2. З'ясувати особливості клінічного перебігу та ефективність лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів.
3. Розробити та впровадити модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців лікування.
4. Уточнити роль алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів.
5. Вивчити показники якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів на тлі терапії, що проводилася.

Об'єкт дослідження – бронхіальна астма.

Предмет дослідження – сенсibilізація дітей шкільного віку з бронхіальною астмою до алергенів котів.

Методи дослідження:

1. Клінічні: анамнестичний, аналіз медичної документації, клінічне обстеження, астма-контроль тест.
2. Лабораторні: загальний аналіз крові, молекулярна алергодіагностика.
3. Інструментальні: спірометрія, оцінка фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається дитиною, шкірний прик-тест.
4. Анкетування за допомогою опитувальника «MiniPAQLQ» для оцінки якості життя.
5. Статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше з'ясована структура сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та визначена роль сенсibilізації до ліпокаліну Fel d 7. Вперше показано кореляційний зв'язок між кількістю алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина, тривалістю контакту з котом вдома та наявністю контролю астми. Вперше розроблена модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, що включає динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома. Вперше показаний вплив алерген-специфічної імунотерапії у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів на результати лікування бронхіальної астми за даними астма-контроль тесту, показників функції зовнішнього дихання, якості життя, досягнення контролю бронхіальної астми через 12 місяців. Вперше показаний кореляційний зв'язок між показником якості

життя та часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина та проведенням алерген-специфічної імунотерапії.

Практична значимість одержаних результатів.

При обстеженні дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів запропоновано вивчати перехресну сенсibilізацію до інших ліпокалінів, оцінювати фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається та динаміку цього показника через 3 місяці лікування, а також якість життя за даними опитувальника «MiniPAQLQ». Запропоновано використовувати у практиці розроблену модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, що враховує динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома. У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів рекомендовано на тлі базисної терапії застосовувати алерген-специфічну імунотерапію з використанням екстракту алергенів шерсті kota для підшкірного введення або у вигляді сублінгвального спрею.

Результати дослідження впроваджені в роботу КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2», КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», клініки сімейної та функціональної медицини «FxMed» (м. Київ). Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є особистою працею автора. Сумісно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження та розроблено план його виконання. Дисертантом здійснений аналітичний огляд літератури з проблеми, визначено актуальність теми, мету та завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження, сформовані клінічні групи, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів. Дисертант оволоділа методами спірометрії, визначення фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається, шкірного прик-тесту, визначення астма-контроль тесту, оцінки якості життя, алерген-специфічної імунотерапії. Пройшла підготовку з молекулярної діагностики і самостійно аналізувала її результати. Самостійно розробила модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів котів. Самостійно здійснено інтерпретацію отриманих даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно оформлена дисертаційна робота. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукового дослідження у практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес у закладах вищої освіти. Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлені виступи на конгресах та конференціях, опубліковані наукові статті та тези. Усі статті підготовлені та опубліковані дисертантом одноосібно.

Робота виконувалася на кафедрі педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (клінічна база – КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2) та на базі клініки сімейної та функціональної медицини «FxMed» (клінічна база Національного медичного університету імені О.О. Богомольця).

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: Конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI Hybrid Congress) (Мадрид-Краків, 10-12 червня 2021 р.), Конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI Hybrid Congress) (м. Прага, 1-3 липня 2022 р.), XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Київ, 16-17 вересня 2020 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання прикладної імунології і алергології. Простір доказової алергології» (м. Київ, 24-25 березня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ, 15-16 квітня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» (м. Київ, 22-23 квітня 2021 р.), XXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Київ, 15-17 вересня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Комплексний підхід до лікування алергічних захворювань. Постковідний синдром» (м. Київ, 20-21 жовтня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «ІППІ-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м. Київ, 2-3 березня 2022 р.), XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Київ, 15-16 вересня 2022 р.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 6 статей, в т.ч. 3 статті, що проіндексовані у базі даних Scopus, 1 стаття у періодичному науковому виданні Польщі, 5 статей у наукових фахових виданнях України, 5 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 178 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, 2 додатків. Роботу ілюстровано 14 таблицями та 4 рисунками, які займають 12 сторінок. Список літератури містить 190 джерел, які займають 25 сторінок. Додатки займають 4 сторінки.

РОЗДІЛ 1.

БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ПЕДІАТРІЇ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Бронхіальна астма у дітей шкільного віку як актуальна медико-соціальна проблема педіатрії

Бронхіальна астма є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, її поширеність, особливо серед дітей, зростає в багатьох країнах. Вона створює неприйнятний тягар на систему охорони здоров'я. [18, 81]

У віковому аспекті найбільша поширеність БА реєструється у шкільному віці. [17] В цілому, поширеність астми у різних країнах коливається від 2% до 20% серед дітей шкільного віку через різну констатацію випадків. [75] В Україні за останні 25 років спостерігається зростання на 69,3% поширеності та на 22,9% рівня захворюваності на БА. [5] Найвищі показники захворюваності на БА зареєстровано у віковій групі 7–14 років, а поширеності – серед дітей віком 15–17 років. [1] Збільшення показників захворюваності серед дітей після їх вступу до школи обумовлює необхідність впровадження здоров'язберігаючих технологій. [2] Без сумніву, ця проблема актуальна і в межах атопічного маршу. [4]

Проблема вивчається і в регіональному аспекті, наприклад, для дітей Київської області. Підкреслюється проблема недостатнього контролю астми, особливо у підлітковому віці. [68]

Протягом першого десятиліття життя БА більш поширена у хлопчиків, а на другому десятилітті життя, після статевого дозрівання, астма більш поширена у жінок. Це пояснюється меншим розміром дихальних шляхів у хлопчиків порівняно з дівчатками віком до 10 років, що спричиняє погіршення реактивності дихальних шляхів порівняно з дівчатками того ж

віку, зросту та маси тіла. [163] Відомі статеві відмінності при астмі також можуть бути наслідком і інших факторів, таких як гормональний вплив, генетична сприйнятливість, імунологічна відповідь, відмінності у поведінці. [63]

Майже 2 мільйони нових випадків астми у дітей щороку спричинені забрудненим повітрям, і не викликає сумнівів, що чисте повітря має бути важливою частиною стратегій, спрямованих на збереження здоров'я дітей. 86% дорослих і дітей, які живуть у містах по всьому світу, піддаються впливу дрібних твердих часток, який перевищує норми, встановлені ВООЗ. Саме тому девізом Конгресу Європейської академії алергії та клінічної імунології 2022 року став єдиний підхід до здоров'я – «The One Health Approach». Звертається особлива увага на те, що здоров'я нашого довкілля, тварин і рослин глибоко пов'язане зі здоров'ям людини.

Безліч загальних факторів відповідає за розвиток, тривалість і тяжкість алергічних захворювань. До них належать наслідки глобального потепління, зміни клімату та забруднення повітря; нові види рослин і тварин у географічних регіонах, де вони раніше їх не було; відмінності в сезонах цвітіння; зміни в алергенності молекул, озон, забруднення, стан харчування. І саме цей підхід має привнести нові горизонти у вирішенні проблем алергічних захворювань.

Відомо, що має значення обтяжений сімейний анамнез. Наявність БА як у матері, так і у батька пов'язані з підвищеним ризиком астми у нащадків, при цьому наявність цього захворювання в анамнезі у матері тісніше пов'язана з розвитком БА у дитини. [163]

БА в шкільному віці має деякі особливості. Так, загострення астми, викликані вірусом, виникають у цій віковій групі рідше, ніж у дітей 0-6 років. За віком діти вже можуть більш надійно виконувати спірометрію, а оборотна обструкція дихальних шляхів є корисним діагностичним інструментом. Однак слід пам'ятати, що у дітей з БА показники спірометрії можуть бути і

нормальними, незважаючи на наявність захворювання. [124] Симптомами астми є переважно задишка при фізичному навантаженні, свистяче дихання у відповідь на тригери, біль у грудях, стиснення в грудях і кашель. У цій віковій групі симптоми астми можуть суттєво впливати на сон, школу, спорт і соціальні заходи. [163]

Відомо, що під БА на сьогодні розуміють гетерогенний стан, котрий характеризується різноманітними симптомами, запаленням дихальних шляхів і терапевтичними реакціями. Тому активно вивчаються різні фенотипи, ендотипи БА на основі патофізіологічних механізмів для того, щоб зробити крок у бік персоналізованої медицини. Це може сприяти процесу прийняття клінічних рішень та більш обґрунтованому вибору прогностичних індикаторів. [130] Дослідження фенотипу алергічних захворювань важливо для вивчення і факторів ризику БА. [80, 110]

Різні підтипи астми є результатом складної взаємодії між генетичними факторами та факторами навколишнього середовища. При цьому еозинофіли відіграють важливу роль у патогенезі астми, і при алергічній еозинофільній астмі вони діють не тільки як важливі ефекторні клітини, але й як антигенпрезентуючі клітини в запальних реакціях. Для оцінки еозинофільних запальних реакцій можливо використовувати прямі методи, включаючи бронхіальну біопсію, бронхоальвеолярний лаваж і індукований аналіз мокротиння, однак через складність виконання їх замінюють вимірюванням еозинофілів крові, FeNO та періостину в сироватці крові. [53]

Запалення є основним компонентом БА, а гетерогенність імунних реакцій лежить в основі клінічної гетерогенності. [58] Важливу роль в ініціації та підтримці запалення відіграють Т-клітини, особливо Th2. Так, за різними фенотипами та ендотипами у дітей астму можна класифікувати на дві основні групи відповідно до запалення дихальних шляхів: астма T2-high або астма T2-low. [70] Вважається, що T2-high ендотип може бути алергічним або неалергічним і характеризується еозинофільним запаленням

дихальних шляхів, тоді як при T2-low ендотипі виявлено нейтрофільне або паугранулоцитарне запалення дихальних шляхів. [108, 116] Відомо дослідження у міських дітей віком від 6 до 17 років з розподілом БА на п'ять кластерів (від А до Е). [190] Клініцистам треба пам'ятати, що схожі симптоми можуть виникати через різні патофізіологічні механізми, а різні ендотипи можуть мати схожий або навіть однаковий фенотип. Крім того, довготривале спостереження за пацієнтами продемонструвало, що фенотипи змінюються через деякий час. [70]

Взагалі, було виявлено, що понад 150 генів несуть ризик астми. Ймовірно, існує багато молекулярних фенотипів, заснованих лише на успадкованих ознаках, і розуміння молекулярної основи для різних форм астми або для ендотипування має залишатися метою. [115] До речі, паугранулоцитарна астма – це такий фенотип, при якому відсутні ознаки збільшення кількості еозинофілів або нейтрофілів у мокроті чи крові, і при якому протизапальна терапія неефективна для контролю симптомів. Її розглядають як потенційно «нечутливий до стероїдів» фенотип, який вимагає альтернативних методів лікування. [162]

Без сумніву, алергічна БА є найчастішим фенотипом серед дітей. Тобто, захворюваність на алергічну астму є найвищою в ранньому дитинстві та знижується з віком, тоді як захворюваність на неалергічну астму досягає піку в пізньому дорослому віці. [133] Отже, більшість дітей мають алергічну астму, з раннім початком, атопічним фоном, сімейним атопічним анамнезом, алергічною сенсibiliзацією до інгаляційних алергенів, еозинофільним запаленням та бронхіальною гіперреактивністю. [4, 44]

Виявлення тригерів астми надзвичайно важливо, вони можуть бути алергічними чи неалергічними, при цьому тригери включають внутрішні алергени (кліщі домашнього пилу, цвіль, домашні тварини, таргани, гризуни) та зовнішні алергени (пилки і цвіль). Домашні тварини, собаки та особливо коти, безсумнівно, можуть викликати симптоми астми у чутливих суб'єктів.

До неалергенних тригерів належать вірусні інфекції, котрі саме у дітей є основним тригером, а також активне та пасивне куріння, зміни метеорологічних умов тощо. [78] Недавнє дослідження показало, що немовлята, госпіталізовані з інфекціями нижніх дихальних шляхів (пневмонією, бронхіолітом), мають більше ризиків на розвиток астми у подальшому. При специфічному дослідженні патогенів не було виявлено різниці у розвитку астми, тобто подальший розвиток БА може бути пов'язаний із тяжкістю інфекції нижніх дихальних шляхів, а не з конкретним збудником. [188]

Різні алергени сенсibiliзують дихальні шляхи у дітей, створюючи у схильних осіб умови для розвитку бронхіальної астми. Оцінка поширеності сенсibiliзації у дітей продемонстрована в різних дослідженнях, наприклад, відомі результати роботи, в якій показано, що найпоширенішим харчовим алергеном у дітей є молоко, на другому місці – яйце. Що стосується аероалергену, то найбільшу частку займає кліщ домашнього пилу. [112]

Відомо дослідження, де був проведений ретроспективний аналіз хворих на БА дітей віком 6-18 років у м. Львів. Переважала сенсibiliзація до алергенів кліщів домашнього пилу, на другому місці – сенсibiliзація до епідермальних алергенів, частіше шерсть kota. [3]

Без сумніву, важливо вивчати структуру сенсibiliзації, котра характеризується індивідуальними особливостями. [3, 15] У цілому ж, після кліщів домашнього пилу друге місце за причетністю до виникнення алергічних респіраторних захворювань займають коти. Так, у західних країнах поширеність сенсibiliзації до алергенів котів досягає 10-30% у загальній популяції, а у осіб з atopією – 20-40%. [39] Відомий консенсусний документ щодо алергії на собак і котів, де підкреслено, що 26% дорослих європейців, які звертаються до клініки з підозрою на алергію на інгаляційні алергени, мають чутливість до котів. [62] Тяжкість викликаних симптомів дуже різна, включаючи важку БА. Розробка компонентної діагностики, що

використовує молекулярні алергени, отримані за допомогою генної інженерії, пропонує нові можливості для розуміння алергії на котів. [15, 39]

В останні роки все більше уваги приділяється якості життя пацієнтів з БА. Не викликає сумніву, що діти з астмою мають значно нижчу ЯЖ порівняно зі здоровими дітьми того ж віку. Астма впливає на різні аспекти життя дітей, такі як фізичні, емоційні, соціальні та освітні. [104]

БА впливає на якість життя як дитини, так і всієї родини, де є дитина, хвора на астму. [161] Самі ж діти з БА мають гірші результати в навчанні, більшу кількість пропусків занять. [75] При вивченні взаємозалежності між ЯЖ та тяжкістю БА показано, що діти з важкою астмою більш сильно страждають від порушення ЯЖ та поведінкових проблем. [121] ЯЖ дітей із частково контрольованою астмою більш порушена в усіх сферах порівняно з тими, хто мав добре контрольовану астму. [174] Вивчалася якість життя при БА у різних біопсихосоціальних сферах у дітей віком 7-17 років і показано, що 7-10-річні діти страждали сильніше. [25]

Під час лікування ЯЖ дітей із нещодавно діагностованою астмою та ЯЖ осіб, які за ними доглядають, продемонструвала значне покращення, але діти відставали у своїй емоційній сфері. [37] Загальні показники ЯЖ виявилися значно вищі в групі дітей, які отримували специфічну імунотерапію, ніж у хворих без цієї терапії. Окрім оцінки емоційної функції, котра була подібною в обох групах, показники оцінки симптомів і обмеження активності були вищими в групі специфічної імунотерапії. [82]

Без сумніву, своєчасна діагностика сенсibiliзації до аероалергенів є основою для індивідуальних планів лікування, які можуть включати стратегії усунення алергенів та АІТ як єдину імуномодулюючу терапію алергічної астми. [50] Саме молекулярна діагностика дозволяє виявити сенсibiliзацію до компонентів алергенів, відрізнити первинну сенсibiliзацію від перехресної та раціонально призначити алерген-специфічну імунотерапію. [167]

1.2. Роль алергенів котів в генезі бронхіальної астми

Домашні пухнасті ссавці є важливим джерелом алергенів та розглядаються як фактори ризику розвитку алергічного риніту та БА [102]. Коти асоціюються з людьми вже понад 9500 років і сьогодні вважаються найпопулярнішими домашніми тваринами у світі. [138] В Європі та Сполучених Штатах Америки до 60% домогосподарств мають домашніх тварин. [93] Взагалі, згідно зі статистикою, приблизно 50% сімей у розвинених країнах мають домашнього улюбленця, і це стосується також сімей з алергією. При цьому родини мають котів стільки ж, скільки собак, хоча коти вважаються більш алергенними, ніж собаки. [142]

Стосовно алергенів котів, треба пам'ятати, що ці алергенні частинки малі, розміром від 2 до 10 мкм, і це дозволяє їм залишатися у повітрі, вони прилипають до поверхонь та одягу. Відтак, уникати котячих алергенів важко, ці алергени є всюдишними. [78] Вони розсіюються по різних приміщеннях та громадських місцях, навіть там, де не мешкають тварини. Результати досліджень свідчать про їх присутність у школах, дитячих садках, громадському транспорті та домогосподарствах, котрі не є власниками домашніх тварин. [186]

Поширеність сенсibiliзації до алергенів тварин зростає з віком. Так, сенсibiliзація зростає з 5,7% у дітей 3-6 років до 17,2% у підлітків 14-17 років. Показано зростання поширеності сенсibiliзації до алергенів тварин у осіб віком від 4 до 24 років, досягаючи 19,6% щодо сенсibiliзації до алергенів котів. [119]

У дітей шкільного віку контакт з котячими алергенами в школі може призвести до загострення астми, при умові, що така дитина чутлива до алергенів котів. У класах з високою чисельністю власників котів виміряні рівні алергенів є достатньо високими, щоб викликати сенсibiliзацію до котів. [93]

Зв'язок між алергією на котів і БА не викликає сумніву. Приблизно 30% хворих на алергічну астму мають алергію на котів. Більш того, понад 50% осіб, які мають сенсibilізацію до алергенів котів, мають діагноз БА, починаючи від легкої форми до потенційно небезпечних для життя загострень. [184] Особи з високими концентраціями специфічного IgE до котячих алергенів піддаються більшому ризику окулоназальних симптомів та/або БА. [131, 134]

Дослідження вивчали взаємозв'язок володіння котом в ранньому віці з БА у більш старшому віці. Так, було продемонстровано, що володіння котом в ранньому віці становило від 12% до 45%. Не було загального зв'язку між володінням котом та БА ([OR] = 0,97 [95% ДІ = 0,87-1,09]). Проте, специфічна алергічна сенсibilізація до алергенів котів була сильно пов'язана з астмою шкільного віку (OR = 6,69 [95% ДІ = 4,91-9,10]). Тобто, в цілому не підтверджено, що володіння котами в ранньому віці само по собі підвищує ризик астми у шкільному віці, але володіння цими домашніми тваринами може потенційно посилити ризики, котрі пов'язані з алергічною сенсibilізацією. [135]

Треба відмітити, що взагалі інформація про зазначений взаємозв'язок вкрай суперечлива. Наприклад, відомі результати дослідження, що життя в домі з котом у дитинстві, особливо протягом першого року життя дитини, може бути захистом від алергічних захворювань. [65] В іншому дослідженні володіння котом під час вагітності та раннього дитинства асоціювалося зі зниженим ризиком сенсibilізації до аероалергенів і атопічної БА у віці 7 років, але асоціювалося із підвищеним ризиком неатопічної БА. [56, 57] Навпаки, дослідження у Франції під назвою PARIS із включенням 1860 немовлят показало, що наявність kota в приміщенні, котра мала місце в ранньому віці дитини, сильно пов'язувалася із сенсibilізацією до аероалергенів, особливо основного алергену котів Fel d 1 (OR = 3,21, 95% ДІ 1,29–8,01). [77]

До речі, немає наукових доказів щодо існування гіпоалергенних котів, собак, великої рогатої худоби або породи коней. [42, 185, 187]

Крім того, цікаво, що астма може бути і у самих котів, вона вражає 1-5% популяції домашніх котів, і ця проблема вивчається у ветеринарії, досліджуються нові діагностичні тести та методи лікування котів. [164]

1.2.1. Характеристика основних алергенів котів

У діагностиці алергії на котів використовують молекулярну компонентну діагностику із визначенням специфічного імуноглобуліну IgE. Підкреслюються переваги молекулярної діагностики алергії на котів, роль вже відомих компонентів рекомбінантних алергенів, а в майбутньому можуть бути виявлені нові молекули. Так, на сьогодні виявлено 10 котячих алергенів. У номенклатурі алергенів Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародного союзу імунологічних товариств зареєстровано 8 алергенів котів від Fel d 1 до Fel d 8. Відомий консенсусний документ щодо алергії на собак і котів, де зазначена основна характеристика алергенів котів. [62]

При цьому основним алергеном є секретоглобін Fel d 1, що робить ката особливим випадком серед ссавців, оскільки взагалі у ссавців переважають ліпокаліни. [39, 138] Специфічні IgE проти Fel d 1 є найбільш поширеними у порівнянні з іншими алергенами котів, вони виявляється у понад 80-95% осіб з алергією на котів. [39]

Мажорний алерген Fel d 1 – секретоглобін, утероглобіноподібний білок, глікопротеїн приблизно 38 kDa, складається з двох ідентичних гетеродимерів, кожен димер складається з двох поліпептидних ланцюгів, ланцюга 1 і ланцюга 2. Ланцюг 1 (або α) складається з 70 амінокислот і має помітну структурну ідентичність із кролячим ліпофіліном/секретоглобіном (Ory c 3) і гомологію з білком епітеліальних клітин бронхів людини, клітин Клара. Ланцюг 2 (або β) являє собою глікопротеїн з N-олігосахаридами. Fel d 1 є термостабільним білком, котрий міститься в слині, анальних залозах,

сальних залозах, шкірі та шерсті котів. З появою алергенів, отриманих рекомбінантними методами, велика панель рекомбінантних алергенних молекул, включаючи Fel d 1, стала доступною для імунологічних досліджень. Зараз відомо, що саме сальні залози, а не слина, є основним місцем його продукції. Його біологічна роль і до тепер повністю невідома, хоча припущено, що його роль полягає у захисті шкіри, можливо він відіграє роль у транспортуванні молекул ліпідів, особливо стероїдів, гормонів, феромонів. [39, 84, 90]

Усі коти виробляють цей основний алерген. Природні рівні алергену Fel d 1, що виробляється слинними, сальними, періанальними та слізними залозами кішки значно відрізняються між котами, більше, ніж в 100 разів, і навіть у однієї кішки. [41] Відомі результати дослідження, що показали середній показник рівня Fel d 1 у слині 0,4-35 мкг/мл, при цьому перший збір за день, як правило, є вищим, ніж збір після обіду; у більш старших котів рівень Fel d1 у слині є нижчим. [36]

Доведено, що самці виробляють Fel d 1 більше, ніж самки; кастровані самці виробляють менше, ніж некастровані; його продукція більше на голові, ніж на грудях kota; цікаво, що довжина шерсті тварини не впливає на цей процес. Зменшує кількість Fel d 1 миття котів, але цей ефект є короткотривалим і кількість даного секретоглобіну повертається до початкового рівня вже через 2 доби, а у навколишньому середовищі, повітрі кількість Fel d 1 відновлюється вже через добу. [39, 125]

Годування котів дієтою з інгредієнтом яєчного продукту, що містить анти-Fel d 1 IgY знижує активний Fel d 1 у котячій слині та шерсті. Показано, що це приводить до зниження на 47% Fel d 1. [150, 151]

Відомий принцип редагування генів CRISPR для алергену. Аналіз послідовності та структури Fel d 1 домашніх котів виявив збережені кодуючі ділянки в генах CH1 і CH2, придатні для редагування CRISPR. Нокауту *in vitro* Fel d 1 за допомогою CRISPR-Cas9 дали ефективність редагування до

55%. Ці дані вказують на те, що Fel d 1 є кандидатом на видалення гена, що може принести велику користь людям, які страждають на алергію на котів, видаливши головний алерген у джерелі. [41]

У Сполучених Штатах Америки дослідження виявило Fel d 1 у понад 99% будинків, причому як у будинках з котами, також і у будинках без kota. [147] Fel d 1 може зберігатися при цьому від місяців до років. [184] Високі рівні основного котячого алергену знайдені в класах, автомобілях, кабінетах алергологів і торгових центрах. [39, 95] Fel d 1 переносяться малими частинками, з яких 75% мають діаметр більше 5 мкм і 25% менше 2,5 мкм. Одяг власника тварини є важливим джерелом розповсюдження алергену. [138]

Було показано, що коли діти після прибуття до школи перевдягалися в шкільний одяг, який зберігався в школі, концентрація Fel d 1 у повітрі в класах зменшувалася в 4-6 разів. [97]

Відомо дослідження, де вивчався рівень Fel d 1 в автомобілях, школах і будинках. Найбільшу кількість цього алергену виявлено в помешканнях з домашніми тваринами, причому, що важливо, концентрація алергену корелювала з кількістю тварин, які утримувалися вдома. Хоча концентрації на сидіннях автомобілів були нижчими, рівні Fel d 1 перевищували 8 мкг/г у 23,5% автомобілів. Автомобілі власників домашніх тварин можуть бути резервуарами котячих алергенів, навіть якщо тварини в них не перевозяться. У школах концентрації домашніх алергенів не досягали високих рівнів, але помірні рівні Fel d 1 ($\geq 1-8$ мкг/г) були виявлені у 42,9% досліджуваних кабінетів. Важливо, що концентрація алергену у школах була навіть вищою, ніж у будинках без домашніх тварин. Концентрація алергену в житлових приміщеннях в осілому пилу та повітрі корелювала. Отже, класні кімнати та автомобілі власників домашніх тварин можуть бути важливими місцями впливу котячих алергенів, хоча найвищі концентрації Fel d 1 знаходяться все ж таки у будинках власників домашніх тварин. [129]

Вивчалася кореляція між рівнем Fel d 1 та тяжкістю симптомів у осіб різного віку, які страждають на астму та/або ринокон'юнктивіт – ці рівні у дітей з БА були значно вищими, ніж у дітей з ринокон'юнктивітом і дорослих з астмою. Відомо дослідження, котре порівнювало дітей з важкою БА і хворих на контрольовану астму, при цьому було продемонстровано, що діти з важкою астмою мали більш високі рівні антитіл IgE до Fel d 1. [103, 134]

Відома можливість перехресної реакції алергену котів Fel d 1 з алергенами більшості «великих кішок» (леопарда, пантери, пуми, тигра). Так, особи з алергією на котів можуть піддаватися впливу таких перехресно-реактивних алергенів, пов'язаних з Fel d 1, в особливих умовах, таких як зоопарк, цирк, але лише в дуже небагатьох випадках розвиваються важкі алергічні реакції. Маса тіла «великих кішок» набагато більша, ніж у звичайних домашніх котів, тому, ймовірно, вони виробляють велику кількість аероалергенів. [71, 139]

Вважається, що анафілаксія після контакту з тваринами є рідкісним явищем, однак вона описана як анафілактична реакція, спричинена контактом з котом у дитини з винятковою чутливістю до основного котячого алергену Fel d 1. [49]

Мінорний алерген котів Fel d 2 відноситься до сироваткових альбумінів, котрий міститься в лупі, сироватці, сечі тварин. Він є у всіх котів. Це великий глобулярний неглікозильований білок 69 kDa із α -спіральними структурами, стабілізованими дисульфідними містками. Щодо клінічної значущості, сенсibilізація до Fel d 2 пов'язана з алергічним ринітом та БА. Крім того, високі рівні IgE проти Fel d 2 можуть бути пов'язані з atopічним дерматитом у дітей з алергією на котів. Є пацієнти з респіраторною алергією, у яких виявляється виняткова сенсibilізація IgE до сироваткових альбумінів пухнастих тварин. [138, 165, 170, 172] Відома робота, де показано, що рівень

IgE проти Fel d 2 незалежно пов'язаний з FeNO ($p = 0,012$) і загальним IgE ($p < 0,001$). [165]

Поширеність до сенсibilізації до Fel d 2 у осіб з алергією на котів нижче, ніж до Fel d 1, в різних дослідженнях зазначаються різні цифри, 15-25%, одне з них надає відомості щодо 16,03%. Є роботи, що саме у європейських пацієнтів з алергією моносенсibilізація до Fel d 2 виявляється у 3,2-7%. [54, 101, 138]

Цей сироватковий альбумін може бути перехресно-реактивним компонентом для пухнастих тварин, таких як миші, вівці, коні, щури, корови. Тобто пацієнти, сенсibilізовані сироватковим альбуміном, мають значно вищий ризик сенсibilізації до інших тварин. [94] Відома перехресна реактивність Fel d 2 зі свинячим алергеном та сироватковими альбумінами інших ссавців. Ідентичність амінокислот між котячим сироватковим альбуміном і альбуміном свині Sus s 1, собаки Can f 3, великої рогатої худоби Bos d 6, коня Equ c 3 висока, у середньому 75-85%. [138]

Відомий «pork-cat syndrome» – незвичайна алергічна реакція на свинячий сироватковий альбумін внаслідок сенсibilізації до алергену котів Fel d 2, тобто це алергія на м'ясо, спричинена перехресною реакцією на алергени ссавців. Оскільки сироватковий альбумін є термолабільним, добре проварене м'ясо є менш алергенним. Симптоми можуть бути різного ступеня важкості, коли розвивається реакція на свинину протягом години після її вживання. Клінічна картина варіює від сверблячки в ротовій порожнині та кропив'янки до анафілаксії. Лише 1-3% пацієнтів з алергією на котів схильні до алергічних реакцій на споживання свинини, і одна третина осіб, чутливих до свинячого сироваткового альбуміну, ймовірно, матиме харчову алергію до свинини. [100, 138]

Чутливість до сироваткових альбумінів зазвичай починається з контакту з аероалергеном, а потім може призвести до перехресної сенсibilізації до сироваткових альбумінів, присутніх у їжі. [54]

Fel d 3 цистатин є другорядним алергеном, недоступним у комерційних імунологічних аналізах. Поширеність реактивності IgE на rFel d 3 становить приблизно 10%. Він належить до суперсімейства цистатинів інгібіторів цистеїнової протеази (CPI), будучи частиною сімейства стефінів. Це невеликий кислий білок без залишків цистеїну або дисульфідних зв'язків, який на 80% ідентичний бичачому цистатину. Ще один цистатин тваринного походження з подібною низькою молекулярною масою – Can f 8. Крім Fel d 3 з котячої шерсті, IgE-реактивні цистатини були виявлені в плодах ківі *Actinidia deliciosa* (Act d 4), пилку бур'янів *Ambrosia artemisifolia* (Amb a CPI) і паразитичній нематоді *Anisakis simplex* (Ani s 4). Подібність послідовності між фітоцистатином Act d 4 та іншими цистатинами до Fel d 3 становить 13%. [138]

Мінорний алерген Fel d 3 – цистатин 11 kDa, що міститься в лупі. Поширеність сенсibilізації до нього розглядається як 10%. [62] Він належить до суперсімейства інгібіторів цистеїнової протеази, будучи частиною сімейства стефінів. Це невеликий кислий білок без залишків цистеїну або дисульфідних зв'язків, який на 80% ідентичний бичачому цистатину. Крім Fel d 3 кота, IgE-реактивні цистатини були виявлені в плодах ківі *Actinidia deliciosa* (Act d 4), пилку бур'янів *Ambrosia artemisifolia* (Amb a CPI), паразитичній нематоді *Anisakis simplex* (Ani s 4). Наприклад, подібність між Act d 4 та Fel d 3 становить 13%. [138, 141]

Алерген котів Fel d 4 – ліпокалін 38 kDa, що синтезується в котячих слинних залозах і міститься головним чином у слині. Рівні Fel d 4 вищі у стерилізованих, ніж у інтактних самок. [33, 62, 98, 140] До 63% осіб, чутливих до котів мають IgE до Fel d 4, але зазвичай на низькому рівні. [62, 154] Цікаво, що у дітей шкільного віку дослідження вказують на нижчу поширеність сенсibilізації до Fel d 4 – 31,3%. [38]

Більшість дітей, чутливих до Fel d 4, також чутливі до Fel d 1, але не навпаки. У центральноєвропейських пацієнтів з алергією на котів рівень

сенсibilізації до Fel d 4 нижчий, ніж до Fel d 1, але вищий порівняно з Fel d 2. Сенсibilізація до цієї молекули алергену має значення для клінічної картини, оскільки Fel d 4 асоціюється з наявністю БА. Крім того, високі рівні IgE до Fel d 4 також пов'язані з atopічним дерматитом у дітей з алергією на котів. [51, 102, 138, 166, 170, 172]

Відомо, що ліпокаліни представляють найбільше сімейство алергенів ссавців. [175] Вони мають спільну третинну структуру, спільні біологічні властивості, такі як зв'язування та транспорт малих гідрофобних молекул. [91] Це обумовлює перехресну реактивність. Так, молекула котячого алергену Fel d 4 має ідентичність послідовності на 67% із собачим ліпокаліном Can f 6 і подібність до кінського ліпокаліну Equ c 1, що пояснює ризик перехресних реакцій. Специфічні антитіла IgE до Can f 6 присутні майже у 40% пацієнтів, чутливих до собак, і вони присутні у 60% пацієнтів, чутливих як до кішок, так і до собак, що може бути пов'язано з ідентичністю послідовності з Fel d 4. Цікаво, що є пацієнти із селективною реактивністю до Fel d 4, але не до Equ c 1, і пацієнти з реактивністю до Fel d 4, але не до Can f 6. Крім того, Fel d 4 демонструє слабку перехресну реактивність з іншим собачим ліпокаліном Can f 2, оскільки менше 22% їх послідовностей є ідентичними. Щодо ліпокалінів кролика Ory c 4, домашньої морської свинки Cav p 6, щура Rat n 1, миші Mus m 1, то доведена ідентичність в межах 47-52%. [92, 102, 138, 183]

Fel d 5 і Fel d 6 – імуноглобуліни IgA 38 kDa і IgM 800-1000 kDa відповідно. Вони присутні в високих концентраціях у котячій слині і сироватці крові. Поширеність сенсibilізації до Fel d 5 і Fel d 6 – 24-38% та 38% відповідно. Було виявлено, що реактивність спрямована і на IgM інших тварин (кроля, миші, собаки, свині, корови та коня), але не на імуноглобуліни людини. Саме α -Gal є IgE-зв'язуючим епітопом цих обох алергенів котів, що перехресно реагують один з одним. [22, 51, 60, 62, 83]

Сироваткові специфічні антитіла IgE до вуглеводного епітопу α -Gal викликають порушення діагностичної оцінки *in vitro* алергії на котів. Ці специфічні імуноглобуліни можуть бути присутні у пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів котів, але вони не пов'язані з алергічним ринітом чи БА. [30,102] Епітоп α -Gal присутній не тільки на Fel d 5 і Fel d 6, але також і на паразитах. Крім того, антитіла IgE проти α -Gal індукуються укусами кліщів. Таким чином, Fel d 5 і Fel d 6 не є надійними маркерами для діагностики алергії на котів. [30, 138]

Відомий так званий синдром α -Gal. У світі алергології відкриття цього синдрому є одним із найцікавіших за останні 15 років, оскільки він викликається специфічним IgE, спрямованим проти імуногенного цукру галактози- α -1,3-галактози (альфа-гал), знайденого головним чином у м'ясі ссавців, молоці та продуктах, отриманих з них. [72]

Цей синдром, тобто IgE-опосередкована алергія на α -Gal, проявляється у вигляді анафілаксії з пізнім початком після вживання свинячого, яловичого чи баранячого м'яса чи нутрощів, або анафілаксії з негайним початком після парентерального введення препаратів, що містять α -Gal, таких як цетуксимаб, зміїна протиотрута, замінники об'єму желатину в плазмі та деякі вакцини. [89, 137] Що стосується індукції антитіл IgE проти α -Gal у людей, то укуси твердих кліщів із родини іксодових є найважливішим первинним джерелом сенсibilізації. При цьому поширеність цієї сенсibilізації залежить від ступеня контакту з кліщами. [89, 181] Наприклад, особи з сільської місцевості або які мають роботи, пов'язані з лісом, мають вищий ризик цього, але синдром α -Gal зустрічається у менше 10% з них. [43, 73, 136, 159]

Мінорний алерген котів Fel d 7 – ліпокалін 17,5 kDa, білок залози фон Ебнера, виділений із задньої частини котячого язика, який, як відомо, містить язикові слинні залози. Оскільки концентрація Fel d 7 у котячій слині становить приблизно 4 мг/мл, вірогідно, що котяче облизування може бути шляхом сенсibilізації до Fel d 7 разом із вдиханням аерозольного алергену.

Він має високу ідентичність послідовності (62%) з основним собачим алергеном Can f 1, що дає йому високий потенціал перехресної реактивності. Відомо дослідження, проведене в Австралії, де поширеність сенсibilізації до Fel d 7 склала 38% серед пацієнтів з алергією на котів. Майже 20% пацієнтів із Fel d 7-специфічним IgE не мають виявленого IgE проти Fel d 1. [62, 155] Відомо дослідження сенсibilізації до Fel d 7 у шведській популяції щодо його ролі у перехресній реактивності з Can f 1 на епітопному рівні. [29] В цілому ж, досліджень щодо ролі Fel d 7 і до тепер бракує.

Міnorний алерген Fel d 8 – латериноподібний білок 24 kDa. Належить до сімейства білків, котрі зв'язують ліпополісахариди. Частота сенсibilізації до Fel d 8 у пацієнтів з респіраторною алергією на котів становить 19-20%. При цьому зв'язування IgE з Fel d 8 сильно корелює зі зв'язуванням з Fel d 1. Fel d 8 виявляють у слині котів і виділяють з їхньої підщелепної слинної залози. Він має високий ступінь гомології з алергенами коня Equ c 4 і Equ c 5. [62, 86, 138, 155, 185]

Слід визнати, що розподіл алергенів на мажорні (головні) та міnorні (другорядні) є дещо спрощеним. Вважається, що мажорний алерген – це алерген, який розпізнається антитілами IgE у понад 50% пацієнтів з алергією на джерело алергену, а міnorний – у менш, ніж 50% пацієнтів. У більшості випадків мажорні алергени зв'язують велику частину джерела алергену, а міnorні зазвичай зв'язують лише малу його частину. [48, 93]

До інших алергенів котів, крім вищезазначених, відносять Fel d S100 – білок, що зв'язує кальцій, котрий виявлений у котячій слині, а також Fel d Hp – гаптоглобін, виявлений у крові. [86, 138] Описано новий алерген Cat-NPC2 (Cat-Niemann pick type C2) – білок, що має перехресну реактивність з Can f 7. 14,5% пацієнтів з алергією на котів мають високий рівень специфічного IgE для розпізнавання Cat-NPC2. На основі подібності структури та послідовності було продемонстровано перехресну реактивність IgE між Cat-

NPC2 та Can f 7, Der f 2. Так, Can f 7 має 78% ідентичності послідовності з Cat-NPC2, і це чітко вказує на можливу перехресну реакцію між ними. [189]

Обговорюючи алергію на котів, у клінічній практиці використовують шкірний прик-тест та IgE-тестування, причому загальний IgE не має додаткової цінності в цьому контексті, потрібно тестування щодо окремих компонентів задля визначення первинного джерела сенсibilізації. [93] Актуальним є перехресна реактивність, насамперед, між алергенами котів і собак, наприклад, між ліпокалінами Fel d 4 і Can f 6, альбумінами Fel d 2 і Can f 3, Cat-NPC2 і Can f 7, ліпокалінами Fel d 7 і Can f 1. [138]

Особливо важливо визначити первинний алерген, якщо передбачається специфічна імунотерапія. Слід підкреслити, що ко-сенсibilізацію необхідно відрізнити від перехресної сенсibilізації, а IgE-перехресна реактивність не завжди означає клінічну перехресну реакцію. Наприклад, якщо перехресно-реактивні IgE проти алергенів з низьким або помірним ступенем гомології, то пацієнт може не відчувати симптомів, пов'язаних з цих джерелом алергенів. Якщо ж алергени мають високу гомологію, то пацієнти можуть мати клінічні прояви, котрі пов'язані з всіма цими алергенами. Відомо, що деякі ліпокаліни (Can f 6, Fel d 4, Equ c 1; Fel d 7 і Can f 1) мають високу ідентичність та є маркерами перехресної сенсibilізації. Прикладом перехресно реактивних алергенів тварин з високою гомологією є сироваткові альбуміни. [93]

Молекулярна алергологія надає суттєві нові можливості для клінічної практики. Так, до маркерів важкої БА відносяться високий рівень специфічних IgE до алергенів котів, собак і коней; полісенсibilізація до всіх цих трьох тварин; сенсibilізація до ліпокаліну собак Can f 2; сенсibilізація до калікреїну собак Can f 5; полісенсibilізація до трьох і більше ліпокалінів, при цьому сенсibilізація до будь-якого ліпокаліну не надає тяжкості, але комбінована сенсibilізація до трьох або більше ліпокалінів надає. Більш того, відомо, що сенсibilізація до двох або більше алергенів або сенсibilізація до альбумінів пов'язана з більш серйозними респіраторними

симптомами. [62, 103, 170] При дослідженні дітей шкільного віку показано, що сенсibilізація до більш ніж одного компонента однієї тварини створює найбільший ризик щодо БА. [38]

1.3. Сучасні погляди на лікування бронхіальної астми у дітей

Лікування БА у дітей удосконалюється на засадах доказової медицини. Зокрема, оновлені керівництва National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великої Британії у 2021 році, Глобальна ініціатива з астми (GINA) у 2022 році, Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та клінічна настанова, заснована на доказах «Бронхіальна астма» Міністерства охорони здоров'я України у 2021 році. [20, 81, 126]

Як відомо, метою лікування БА має бути контроль над цим захворюванням. При цьому розглядаються освітні заходи та партнерські відносини «пацієнт – сім'я – лікар», визначення факторів ризику захворювання і елімінаційні заходи, фармакотерапія з оцінкою, досягненням і моніторингом контролю астми, лікування її загострень, проведення алерген-специфічної імунотерапії. Серед медикаментозних методів інгаляційні бета 2-агоністи короткої дії використовуються як короткострокова терапія для полегшення симптомів. Бета 2-агоністи тривалої дії не повинні застосовуватися без глюкокортикоїдів. Інгаляційний глюкокортикостероїд розглядається як препарат вибору для превентивного лікування БА. Альтернативою в базисному лікуванні легкої БА можуть бути антагоністи лейкотрієнових рецепторів. [20]

Відомо дослідження, що підтвердило вплив лікування інгаляційним глюкокортикостероїдом на зменшення загострення БА в групі дітей дошкільного віку, які мали сенсibilізацію через перебування домашніх тварин у приміщенні. [74]

Під час пандемії на COVID-19 важливо продовжувати лікування БА. Використовують інгаляційні глюкокортикостероїди як монотерапію або у поєднанні з бета-2-агоністом тривалої дії, а також додаткову терапію, включаючи біологічну терапію важкої БА. Слід пам'ятати, що небулайзери можуть передавати респіраторні вірусні частинки, тому їх використання слід обмежити, використовувати дозований інгалятор, спейсер з мундштуком чи щільно прилягаючою маскою. Якщо ж використання небулайзера все ж таки необхідне, слід суворо дотримуватися вимог інфекційного контролю. [18, 76, 81, 160]

Стратегія Глобальної ініціативи з астми (GINA), починаючи з 1993 року, постійно зазнає еволюцію, оновлення. [7] Використання бета-агоністів короткої дії не рекомендується як єдиний варіант лікування астми навіть легкої, – підкреслює GINA 2019 року. Доцільно розділити алгоритм лікування астми на переважний шлях 1 та альтернативний шлях 2, – пропонує GINA 2021 року. GINA 2022 року підкреслює доцільність використання за потребою інгаляційного глюкокортикоїда та формотерола. У підлітків низькі дози інгаляційного глюкокортикоїда та формотерола за потребою є найкращим варіантом, при цьому рекомендується використання одного інгалятора як для полегшення симптомів, так і для забезпечення базисної терапії. Треба надавати не лише усні, а задокументовані інструкції щодо базисної терапії, полегшення симптомів, звернення за медичною допомогою, тобто пацієнти повинні мати саме письмовий план дій щодо БА. [18, 81]

На кроці 5 лікування важкої астми розглядається біологічна терапія антитимічним стромальним лімфопоетином, тезепелумабом у осіб з 12-річного віку із вираженою еозинофілією чи високим рівнем FeNO. Розглядається анти-IL4R препарат для хворих з 12-річного віку без ознак запалення типу 2, а для дітей 6-11 років – додатково дупілумаб як анти-IL4R

препарат. Оральні глюкокортикоїди мають ризик серйозних довгострокових побічних ефектів і можливі лише як крайній засіб. [18, 81]

Вивчаються нові біологічні препарати для лікування БА, такі як анти-IL-5, анти-IL-5R α , анти-IL-6, анти-IL-33 препарати, α -субодиниця рецептора анти-IL-4, анти-імуноглобулін E та ін. Вважається перспективним імунне ендотипування хворих на БА, розробка біомаркерів з метою впровадження прецизійного таргетного лікування астми. [148]

Окрім фармакологічного лікування, треба розглядати і інші стратегії, щоб допомогти покращити контроль симптомів захворювання. При астмі у дітей, чутливих до домашніх тварин, є обмежені докази клінічної користі стратегії уникнення. Однак, повне уникнення алергенів домашніх тварин неможливо для сенсibilізованих пацієнтів, оскільки ці алергени всюдишні, існують і поза домом дитини. І хоча видалення таких тварин із дому при наявності сенсibilізованого пацієнта заохочується, може пройти багато місяців, перш ніж рівень цих алергенів знизиться. На сьогодні клінічна ефективність видалення тварини із дому залишається недоведеною, а докази впливу на рівень алергену цієї рекомендації розглядаються як слабкі (рівень доказовості C). [69, 81, 153]

Слід зауважити, що існує думка, що значення елімінаційних заходів як важливої складової комплексного підходу до лікування та профілактики алергічних захворювань часто недооцінюється. [8] Видалення kota з дому зменшує вплив Fel d 1 як прямий, тобто за рахунок самого kota, також і непрямий, тобто за рахунок довкілля. Все ж таки домівки з домашніми котами мають найбільший тягар Fel d 1, зазвичай у 80-300 разів вище, ніж без котів. При цьому, навіть якщо це рекомендовано, лише 4-35% власників готові розлучитися зі своїм котом, а в одній публікації зазначено, що 70% власників замінили тварину після того, як вона померла, незважаючи на наявність алергії. Це підкреслює важливість альтернативних заходів, що допомагають контролювати Fel d 1 у навколишньому середовищі. [158]

Зазвичай рекомендується миття рук після дотику до kota, регулярна зміна та прання одягу. [62, 114, 144, 177]

Рекомендація не допускати домашніх тварин до основних житлових зон, спалень має рівень доказовості С. Щодо очисників повітря з HEPA (High Efficiency Particulate Air) фільтрами – рівень доказовості В. Пилососи з вбудованим фільтром HEPA та мішками подвійної товщини – рівень доказовості D. Миття домашнього улюбленця має рівень доказовості С. Рекомендація замінити килими на тверду підлогу має рівень доказовості D. [81] В цілому ж, у будинках, де вже немає котів, але ще виявляється котячий алерген, можна отримати користь від вживання додаткових засобів для їх усунення, таких, як повітряні фільтри та високоефективні пилососи з високим ступенем очистки повітря. [20]

Крім того, вважається, що поєднання кількох заходів контролю навколишнього середовища можуть дати кращі результати і, отже, більшу клінічну ефективність. [158]

Надзвичайно важливим є комплаєнс, прихильність щодо лікування БА. Існують дослідження, які зазначають, що з наближенням до підліткового віку у дітей комплаєнс погіршується. Так, наприклад, у віці 7-16 років зазначена краща прихильність до лікування, ніж у дітей віком 10-16 років. Факторами, що впливають на це, зокрема, є режим призначення ліків, обговорення узгодженого плану лікування та наявність саме письмового плану лікування, навчання. [67]

Не викликає сумнівів, що в лікуванні БА конкорданс між дітьми, опікунами та клініцистами є вкрай важливим. [31] У фокусі особливої уваги має бути правильний вибір інгалятора та правильна техніка інгаляції, ефективне спілкування між пацієнтом і медичним працівником. [96]

Взагалі, погана прихильність до базисної терапії БА, інгаляційного лікування є поширеною проблемою серед дітей. Дослідження, що були проведені у Сполучених Штатах Америки, Канаді та Великій Британії

показали, що рівень прихильності коливається від 28 до 67%, а після залучення додаткових, наприклад, спеціалізованих веб-втручань, – 49-81%. [40]

Надзвичайно важливими є освітні програми з астми, зокрема для дітей віком від 5 до 18 років, це впливає на якість їх життя та частоту загострень. У Сполучених Штатах Америки створена Національна програма освіти та профілактики астми. Вважається, що школа є найкращим місцем для цієї освітньої програми з астми, оскільки вона забезпечує доступ до значної кількості дітей. Підкреслюється важливість залучення до цього навчання вихователів, опікунів, психологів. GINA в травні кожного року організовує Всесвітній день боротьби з астмою для підвищення обізнаності щодо астми в усьому світі. [178]

Національний інститут серця, легенів і крові в Сполучених Штатах Америки настійно рекомендує медичним працівникам навчати дітей та їхніх опікунів самоконтролю астми. При цьому проведений метааналіз оцінки впливу освіти щодо астми у дітей віком від 2 до 17 років, котрий демонструє її важливу роль. [55] В Україні добре відомий досвід навчання, що залучає груповий метод, який реалізується в «Астма-школах» для дітей від 7 років та для батьків. [178]

1.3.1. Алерген-специфічна імунотерапія при сенсibiliзації до алергенів котів

Від перших намірів проведення АІТ минуло вже понад 100 років, коли у 1911 році були описані спроби її застосування при сінній лихоманці у лікарні Святої Марії в Лондоні. У 50-60-х роках були здійснені перші контрольовані випробування підшкірного застосування АІТ та опубліковані їх результати, а з 1986 року відома ефективність і сублінгвальної терапії. [109]

АІТ може бути варіантом лікування, коли алергія відіграє значну роль, включаючи астму з алергічним ринокон'юнктивітом. [81, 111, 145] Це –

єдиний метод лікування, що модифікує природний перебіг алергічного процесу. АІТ сприяє не лише ефективному усуненню симптомів алергії, але й дозволяє отримати тривалий ефект після завершення лікування та попереджає прогресування хвороби. [20]

Цей підхід включає ідентифікацію та використання клінічно значущих алергенів, введення екстрактів у поступово вищих дозах для індукції десенсибілізації, толерантності. Використовують два підходи до АІТ, це – підшкірна та сублінгвальна імуноterapia. [81] Відоме дослідження з аналізом клінічних симптомів не виявило відмінностей у лікуванні за допомогою сублінгвальної та підшкірної імуноterapiї. [99] Крім того, існує досвід інтралімфатичної імуноterapiї алергії на котів. [152]

Алергени, що найчастіше включалися у дослідження – кліщі домашнього пилу та пилок трав. Немає достатніх доказів щодо безпеки та ефективності цієї терапії у пацієнтів, чутливих до цвілі. [66] Європейські лікарі, як правило, віддають перевагу імуноterapiї з одним алергеном, тоді як лікарі Північної Америки часто призначають лікування декількома алергенами. [21]

Зазначені ефекти сублінгвальної імуноterapiї в низці досліджень, присвячених лікуванню астми у дорослих і дітей. [45, 111, 182] Наприклад, сублінгвальна імуноterapia проти кліщів домашнього пилу у пацієнтів з астмою

та алергічним ринітом дозволила зменшити дозу інгаляційного глюкокортикоїда. [123] Для дорослих пацієнтів з алергічним ринітом і чутливістю до кліщів домашнього пилу, з персистуючими симптомами астми, незважаючи на терапію, що містить низькі або середні дози ІКС, рекомендовано розглядати можливість додаткового використання сублінгвальної імуноterapiї, за умови, що ОФВ₁ становить >70% від прогнозованого (рівень доказовості В). [81]

Основні механізми АІТ включають ранню десенсибілізацію ефекторних клітин і прогресуючий початок толерантності через регуляторну реакцію, яка потребує щонайменше 3 років для консолідації. [34, 35, 173]

Вивчена блокуюча активність ІgЕ-опосередкованих відповідей ІgG4. Крім того, показано, що індукція антитіл ІgG з блокуючою активністю може відігравати захисну роль не лише через інгібування індукованого алергеном ІgЕ-опосередкованого вивільнення медіаторів запалення з тучних клітин і базофілів, але також через інгібування ІgЕ-спрощеної презентації антигену Т-клітинам. [176] Доведено, що збільшення співвідношення ІgG/ІgЕ зменшує алергічну відповідь у пацієнтів з алергією на котів. [132]

Десенсибілізація алерген-специфічних ефекторних клітин відіграє вирішальну роль для ефекту АІТ протягом перших двох років втручання, тоді як регуляторна відповідь матиме значущу клінічну користь через принаймні 2-3 роки втручання. [156]

Дослідження свідчать про те, що відповідь ІgЕ починається з мономолекулярної стадії, а потім через олігомолекулярну сенсибілізацію вона стає полімолекулярною, тобто відбувається «молекулярне поширення». [34, 88] Вважається, що раннє використання АІТ, тобто на моно- або олігомолекулярній стадії сенсибілізації, може бути більш ефективним, ніж на пізніх стадіях. [118]

Для проведення АІТ необхідно точно ідентифікувати алерген, що стало можливим завдяки розвитку сучасної молекулярної алергодіагностики. Показано, що використання цих методів змушує відкоригувати АІТ, підібрану лише за результатами шкірних прик-тестів, більше ніж у 50% випадків. [19]

У тепер можливості компонентної алергодіагностики для різних алергенів котів та собак дозволяють відрізнити первинну сенсибілізацію від перехресної сенсибілізації, вибрати джерело первинного сенсибілізуючого алергену для АІТ. Вважається, що АІТ з котячими екстрактами дає кращі клінічні результати,

ніж з собачими. Можливо, патерн сенсibilізації на алергени собак відрізняється більш високою складністю. [168, 169, 171] Обговорюючи АІТ при алергії на котів у хворих з БА, підкреслюється, зокрема, його користь у хворих з моносенсibilізацією до Fel d 1. [64]

Дослідження свідчать про клінічні ефекти та добру переносимість сублінгвальної імунотерапії з натуральним екстрактом алергенів котячої лупи протягом року. [149] Також показано, що синтетичні котячі пептиди при АІТ виявилися ефективніші, ніж плацебо. [85] При вивченні оцінки ефективності сублінгвальної АІТ стандартизованим екстрактом котячої лупи у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показано помітне зменшення (62%) симптомів протягом року. [26] В іншому дослідженні також більше половини пацієнтів відчули поліпшення на ранній стадії терапії, тобто на першому році лікування, щодо тяжкості проявів алергічного риніту, кон'юнктивіту та БА. При цьому зменшилося використання фармакотерапевтичних засобів. [128]

Саме специфічна імунотерапія мономерними алергоїдами має високу цінність, особливо при алергії на котів, оскільки вони мають низький алергенний потенціал, тоді як їхня імуногенність залишається постійною, що і забезпечує гарний профіль безпеки на тлі ефективності. [128] Звичайно, стандартизовані екстракти мають кращу безпеку та ефективність порівняно зі своїми нестандартизованими попередниками. [127]

Європейська академія алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) розробила настанову з клінічної практики АІТ, засновану на доказах. [87] Не викликає сумнівів, що АІТ є наріжним каменем у лікуванні дітей з алергією. [27] АІТ може бути призначена у дітей як доповнення до фармакотерапії при легкому або середньоважкому перебігу БА. [20] Хоча, без сумніву, практика АІТ потребує ще доопрацювання та подальшої оцінки. [46] Так, сучасне керівництво з імунотерапії алергенами у дітей підкреслює існуючу потребу в її вдосконаленні, зокрема, необхідні біомаркери для прогнозування успіху

лікування. [27] В цілому ж, накопичується все більша доказова база використання АІТ, і GINA 2022 року зазначає, що планує оновити свої рекомендації щодо АІТ на основі отриманих даних. [81]

Слід зазначити, що терапія алергії на котів потребує мультимодального підходу із залученням АІТ як лікування, що впливає на причину захворювання. АІТ має потенціал стати еталонним втручанням при алергії. При цьому використання саме молекулярної алергології все більше буде пов'язане з ідентифікацією фенотипів та ендотипів пацієнтів з БА для вдосконаленого терапевтичного підходу на засадах прецизійної алергології. [47, 117]

Таким чином, аналітичний огляд літератури свідчить високу медико-соціальну значущість проблеми та обґрунтованість подальшого пошуку та впровадження нових підходів для покращення результатів лікування БА у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів із залученням сучасних можливостей молекулярної алергології.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою. Здоров'я дитини. 2021;16(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885>.
2. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.

РОЗДІЛ 2.

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та матеріали дослідження

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (20.10.2020 р., протокол №137). Дослідження проводилося з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами належної клінічної практики. Діагностичні і лікувальні заходи, що проводилися під час даного дослідження, не супроводжувалися ризиками.

Особливостями оформлення поінформованої письмової згоди під час залучення пацієнтів до дослідження є врахування віку пацієнтів. Поінформовану згоду щодо осіб до досягнення віку 14 років надавали їхні батьки або їх законні представники, для дітей від 14 до 18 років – вони самі та їх батьки або їх законні представники.

Дослідження проводилось з 2020 р. по 2022 р. на базі КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2» та клініки сімейної та функціональної медицини «FхMed», що є клінічними базами Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

В цілому, до дослідження було залучено 430 дітей обох статей, які мали діагноз бронхіальної астми, вік на момент включення до дослідження від 6 до 17 років, сенсibilізацію до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7.

Дослідження складалося з 2 підготовчих та 5 основних етапів.

Підготовчий етап №1 – вивчення сучасних поглядів на проблему, аналітичний огляд джерел інформації, ключові слова для пошуку: алергени

котів, алерген-специфічна імунотерапія, бронхіальна астма, діти шкільного віку, молекулярна діагностика алергії.

Підготовчий етап №2 – визначення мети та завдань дослідження, об'єкта та предмета дослідження, створення методологічної бази дослідження, обґрунтування методів дослідження та їх обсягу, розробка критеріїв включення, невключення та виключення пацієнтів.

Основний етап №1 – ретроспективний аналіз клінічного перебігу БА у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Була проаналізована медична документація 302 дітей, які відповідали наступним критеріям включення: встановлений діагноз бронхіальної астми; діти обох статей; вік дитини 6-17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7. Критерії невключення: відсутність задокументованого діагнозу бронхіальної астми; вік дитини молодший 6 років; вік пацієнта старше 17 років; відсутність сенсibilізації щонайменше до одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність важкої коморбідної патології.

У всіх дітей був вивчений індивідуальної профіль сенсibilізації.

Основний етап №2 – розробка моделі прогнозування ймовірності контролю БА у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів на підставі поглибленого вивчення анамнезу, клінічного перебігу та лабораторно-інструментального обстеження.

Основний етап №3 – проспективне дослідження клінічного перебігу БА у 128 дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів, які відповідали наступним критеріям включення: встановлений діагноз бронхіальної астми; діти обох статей; вік дитини 6-17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії невключення: відсутність задокументованого діагнозу бронхіальної астми; вік дитини молодший 6 років; вік пацієнта старше 17 років; відсутність

сенсibilізації щонайменше до одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність важкої коморбідної патології; відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення із дослідження: відмова дитини, батьків дитини або її законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Усі діти мали поглиблене алергологічне обстеження, включаючи багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику та спостерігалися протягом 12 місяців з контрольними візитами кожні 3 місяці. Здійснювалася також оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів в динаміці лікування.

Основний етап №4 – вивчення сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму на підставі аналізу сенсibilізації 430 дітей, включених до ретроспективного та проспективного досліджень. Визначення Fel d 7 в профілі сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою.

Основний етап №5 – порівняльний аналіз ефективності лікування дітей шкільного віку, хворих на БА та сенсibilізованих до алергенів котів з проведенням (32 дитини) та без проведення АІТ (96 дітей). При цьому була сформована терапевтична група №1 (96 дітей, які отримували базисну терапію без АІТ), терапевтична група №2 (32 дитини, які отримували базисну терапію та АІТ) та терапевтична група №3 (40 дітей, які отримували базисну терапію без АІТ і яка за клінічним перебігом була порівняльна з терапевтичною групою №2). Розробка рекомендацій лікування дітей шкільного віку, хворих на БА та сенсibilізованих до алергенів котів. Тривалість дослідження – 12 місяців.

2.1.1. Клінічна характеристика хворих

До дисертаційного дослідження було включено 430 дітей віком 6-17 років, які мали встановлений діагноз бронхіальної астми та сенсibilізацію до

щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7.

Серед 430 дітей – 302 дитини були проаналізовані ретроспективно. 128 дітей були включені до проспективного дослідження, з яких 32 отримували АІТ.

Усі 430 дітей мали поглиблене алергологічне обстеження, включаючи багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику. Серед них – 256 хлопчиків (59,53%) та 174 дівчинки (40,47%). Середній вік дітей склав $9,96 \pm 0,16$ років.

В анамнезі звертала на себе увагу наявність харчової алергії у 127 (29,53%) хворих, причому в 29,98% мала місце алергія саме до білків коров'ячого молока (116 дітей). У 56,74% було відомо про алергічні захворювання у батьків чи інших близьких родичів (244 особи). Із коморбідностей домінувала наявність алергічного риніту – у 336 (78,14%) та atopічного дерматиту – у 125 (29,07%). Про активне або пасивне тютюнопаління була отримана інформація відносно 33 дітей (7,67%).

Критеріям важкої БА відповідали 26 з 430 хворих (6,05%). Перебіг астми був інтермітуючим у 124 (28,84%) хворих, легким персистуючим – у 192 (44,65%), середньоважким персистуючим – у 88 (20,47%). Діагноз встановлювався у відповідності до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868) та уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 23.12.2021 № 2856).

Як контрольована астма через 12 місяців розглядалася у 287 (66,74%), тобто в 33,26% (143 дитини), на жаль, мала місце частково контрольована та неконтрольована БА.

Під час поглибленого збору анамнезу та пошуку причинно-значущого алергену та тригерів астми до проведення молекулярної алергодіагностики з'ясувалося, що у 332 дітей (77,21%) був постійний контакт з котом. Серед них – 311 (93,67%) елімінували kota з приміщення, де мешкала дитина.

Показаний зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та наявністю atopічних захворювань – atopічним дерматитом в анамнезі та наявним алергічним ринітом у школярів – $r = -0,189$; $p < 0,001$ та $r = -0,123$; $p = 0,011$ відповідно. При цьому не виявлено кореляційного зв'язку контролю астми із рівнем загального Ig E ($r = -0,060$; $p = 0,216$). Показаний кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та наявністю тяжкої БА ($r = -0,252$; $p < 0,001$), показником ОФВ₁ ($r = 0,249$; $p < 0,001$).

Серед біомаркерів БА аналізували фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається (FeNO) – спостерігалось його підвищення (> 20 ppb) у всіх дітей як віддзеркалення еозинофільного запалення в дихальних шляхах. Усі діти з важкою астмою мали цей показник 35 ppb та вище. В цілому, при інтермітуючому та легкому персистуючому перебігу показник FeNO складав $30,47$ (95% ДІ $30,10$ – $30,84$) ppb, при середньоважкому – $33,67$ (95% ДІ $32,32$ – $35,02$) ppb, при важкому – $39,65$ (95% ДІ $37,21$ – $42,10$) ppb. Спостерігалась статистично значуща різниця між показником для важкої та середньоважкої астми ($p = 0,009$), для важкої та інтермітуючої або легкої персистуючої ($p < 0,001$), для середньоважкої та інтермітуючої або легкої персистуючої БА ($p = 0,007$).

Усім пацієнтам проводилася шкірна алергологічна проба прик-тест (skin prick test) з екстрактом, стандартизованим за Fel d 1 ($5,000$ ВАУ/mL) задля виявлення сенсibiliзації до алергенів котів. Так, папула 3 - 7 мм спостерігалась у 136 пацієнтів ($31,63\%$), 8 - 12 мм – у 179 дітей ($41,63\%$), ≥ 13 мм – у 115 осіб ($26,74\%$).

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю БА через 12 місяців лікування та тютюнопалінням ($r = -0,243$; $p < 0,001$), що

підтверджує загальновідомі дані про тютюновий дим, котрий подразнює слизову оболонку дихальних шляхів як потужний тригер астми, особливо в дитячому віці, в тому числі при пасивному курінні.

Показаний кореляційний зв'язок між наявністю важкої БА та наявним її контролем ($r = -0,251$; $p < 0,001$), значеннями FeNO – початковими ($r = 0,289$; $p < 0,001$) та їх динамікою ($r = -0,286$; $p < 0,001$), показником ОФВ₁ ($r = -0,319$; $p < 0,001$), тютюнопалінням ($r = 0,188$; $p < 0,001$), масою тіла дитини ($r = 0,107$; $p = 0,027$), наявним алергічним ринітом ($r = 0,146$; $p = 0,002$), atopічним дерматитом в анамнезі ($r = 0,205$; $p < 0,001$), кількістю алергенів котів ($r = 0,264$; $p < 0,001$), сенсibiliзацією до трьох та більше алергенів котів ($r = 0,374$; $p < 0,001$), до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 ($r = 0,373$; $p < 0,001$).

Що важливо для досягнення контролю БА через 12 місяців лікування – динаміка вираженості еозинофільного запалення в дихальних шляхах ($r = 0,619$; $p < 0,001$), а не лише початкове значення вмісту оксиду азоту у повітрі, що дитина видихає FeNO ($r = -0,172$; $p < 0,001$).

Знайдено кореляційний зв'язок між динамікою FeNO та початковим його значенням ($r = -0,112$; $p = 0,020$), проведенням базисної терапії ($r = 0,299$; $p < 0,001$), кількістю алергенів котів ($r = -0,213$; $p < 0,001$), сенсibiliзацією до трьох та більше алергенів котів ($r = -0,384$; $p < 0,001$), часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина ($r = -0,333$; $p < 0,001$).

Базисну терапію отримували усі 430 дітей, виявлений прямий кореляційний зв'язок між контролем астми через 12 місяців та проведенням базисної терапії ($r = 0,267$; $p < 0,001$). 61 дитина (14,19%) мала додатково і АІТ, з'ясований прямий кореляційний зв'язок між наявністю контролю БА через 12 місяців лікування та проведенням АІТ ($r = 0,245$; $p < 0,001$).

Важко переоцінити проведення адекватної терапії та наявність комплаєнсу. І, що особливо важливо, – усунення подальшого постійного

контакту з причинним фактором, здійснення в найкоротший термін після проведення молекулярної алергодіагностики елімінаційних заходів, елімінації kota з приміщення.

Аналізувалася тривалість знаходження kota вдома після лабораторного обстеження та надання рекомендацій. Кореляційний зв'язок між часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина та досягненням контролю астми – $r = -0,295$; $p < 0,001$, між елімінацією kota та динамікою FeNO – $r = -0,333$; $p < 0,001$.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Клінічне обстеження

Крім анамнезу хвороби, анамнезу життя дитини важлива роль відводилася ретельному збору сімейного та персонального алергологічного анамнезу. З'ясовувалася наявність у найближчих родичів алергічних захворювань, наявність у дитини харчової алергії, алергії на білки коров'ячого молока, atopічного дерматиту у тепер або в анамнезі, медикаментозної алергії, час встановлення діагнозу бронхіальної астми, відомості про клінічні симптоми, загострення, важкість астми, наявність супутнього алергічного риніту, масу тіла, зріст, проживання в місті або селі, наявність активного чи пасивного тютюнопаління, наявність вдома котів або інших тварин, тривалість контакту з котом вдома, час відсутності в школі через астму, лікування.

За загальноприйнятою методикою здійснювали клінічний огляд дитини, включаючи огляд грудної клітки, перкусію, аускультацию легень, оцінку частоти дихання, наявності задишки, свистячого дихання. За показаннями здійснювали огляд дитини дитячим оториноларингологом та іншими спеціалістами.

Задля для оцінки та моніторингу в динаміці контролю астми використовували астма-контроль тест диференційовано для дітей від 4 до 11 років та для дітей старше 12 років. [20]

АКТ у дітей від 4 до 11 років включав наступні запитання: Як у тебе справи сьогодні з астмою? (0 – дуже погано, 1 – погано, 2 – добре, 3 – дуже добре); Як сильно астма заважає тобі бігати, займатись фізичним навантаженням або грати в спортивні ігри? (0 – дуже заважає, я зовсім не можу робити те, що я хочу, 1 – заважає і це мене засмучує, 2 – не дуже заважає, але це нічого, 3 – не заважає); Внаслідок астми у тебе є кашель? (0 – так, весь час, 1 – так, часто, 2 – так, інколи, 3 – ні, ніколи); Ти прокидаєшся вночі внаслідок астми? (0 – так, весь час, 1 – так, часто, 2 – так, інколи, 3 – ні, ніколи). Також є запитання для батьків: Як часто за останні 4 тижні Ваша дитина мала будь-які симптоми астми вдень? Як часто за останні 4 тижні у Вашої дитини було свистюче дихання внаслідок астми вдень? Як часто за останні 4 тижні Ваша дитина прокидалася вночі внаслідок астми? (5 – ні жодного разу, 4 – 1-3 дня, 3 – 4-10 днів, 2 – 11-18 днів, 1 – 19-24 дня, 0 – кожний день). Після підрахунку загальної кількості балів робиться висновок про контроль БА. При оцінці сума 19 балів та менше свідчить про неконтрольовану бронхіальну астму. Якщо сума 20 балів і більше – бронхіальна астма контролюється ефективно.

АКТ у дітей старше 12 років включав наступні запитання: Як часто протягом останніх 4-х тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)? (1 – весь час, 2 – дуже часто, 3 – іноді, 4 – зрідка, 5 – ніколи); Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання? (1 – частіше, ніж 1 раз на день, 2 – 1 раз на день, 3 – від 3 до 6 разів на тиждень, 4 – 1-2 рази на тиждень, 5 – жодного разу); Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви прокидалися вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистючого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?

1 – ≥ 4 ночей за тиждень, 2 – 2-3 ночі за тиждень, 3 – раз на тиждень, 4 – 1-2 рази, 5 – жодного разу); Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор швидкої допомоги або небулайзер (такі як сальбутамол)? 1 – ≥ 3 рази на день, 2 – 1-2 рази на день, 3 – 2-3 рази на день, 4 – ≤ 1 раз на тиждень, 5 – жодного разу); Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдавалося контролювати астму протягом останніх 4-х тижнів? (1 – зовсім не вдавалося, 2 – погано, 3 – в деякій мірі, 4 – добре, 5 – повністю вдавалось контролювати). Після підрахунку загальної кількості балів робиться висновок про контроль БА. При оцінці сума в 25 балів означає повний контроль БА, 20-24 бали – астма контролюється не повністю, а сума 19 балів і менше свідчить неконтрольовану БА.

2.2.2. Оцінювання якості життя

З метою оцінки якості життя дітей шкільного віку, хворих на БА та включених до дисертаційного дослідження, був використаний «Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ)» українською мовою, версія від 21 липня 2011 року (Qol Technologies Limited), за отриманим дозволом від професора Elizabeth F. Juniper (McMaster University, Канада). [120]

MiniPAQLQ заповнювався лікарем до початку лікування та через 12 місяців після початку терапії, який просив дитину відповісти на 13 запитань стосовно того як сильно турбувала бронхіальна астма дитину упродовж останніх 7 днів. Дуже важливо пояснити дитині що таке проміжок часу «упродовж останніх 7 днів», залучити якусь подію минулого тижня; пояснити дитині, що немає правильних чи неправильних відповідей; дітей, які вже вміють читати, просити самих читати варіанти відповідей вголос, а дітям більш молодшого віку читати та переконатися, що дитина зрозуміла градацію від 1 (надзвичайно турбувало / весь час) до 7 (не турбувало / ніколи) для того, щоб обрати 1 варіант відповіді на запитання.

Аналізувалися 6 клінічних симптомів (питання №1 – як сильно турбував кашель упродовж останніх 7 днів; питання №2 – як сильно турбувало свистяче дихання упродовж останніх 7 днів; питання №3 – як сильно турбувало відчуття стиснення у грудях упродовж останніх 7 днів; питання №4 – як часто відчував, що не вистачає повітря упродовж останніх 7 днів; питання №5 – як часто почувався втомленим упродовж останніх 7 днів; питання №6 – як часто були труднощі з нічним сном упродовж останніх 7 днів). Наступні 4 запитання стосувалися оцінки емоційної функції: питання №7 – як часто почувався засмученим та сердитим, бо через астму не міг займатися тим, чим хочеш упродовж останніх 7 днів; питання №8 – як часто почувався наляканим або стурбованим через астму упродовж останніх 7 днів; питання №9 – як часто через астму почувався роздратованим, у поганому настрої, незадоволеним упродовж останніх 7 днів; питання №10 – як часто через астму почувався не таким як усі або зайвим упродовж останніх 7 днів. Обмеження активності з'ясовувалось за допомогою 3 питань, а саме питання №11 – як сильно турбувала астма при фізичних навантаженнях, таких як біг, плавання, спорт, підймання угору, по сходах та катання на велосипеді упродовж останніх 7 днів; питання №12 – як сильно турбувала астма коли знаходився з тваринами, грав з тваринами або дивився за тваринами упродовж останніх 7 днів; питання №13 – як сильно турбувала астма при зайнятті справами з друзями та родиною упродовж останніх 7 днів. Надзвичайно важливо бути впевненим, що дитина добре розуміє питання та термін «упродовж останніх 7 днів».

Для вибору відповіді на запитання використовували дві картки. Зелена картка (для запитань 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) мала наступну градацію: 1 – весь час, 2 – більшість часу, 3 – досить часто, 4 – деякий час, 5 – іноді, 6 – майже ніколи, 7 – ніколи. Блакитна картка (для запитань 1, 2, 3, 11, 12, 13) мала наступну градацію: 1 – надзвичайно турбувало, 2 – сильно турбувало,

3 – досить турбувало, 4 – дещо турбувало, 5 – трохи турбувало, 6 – майже не турбувало, 7 – не турбувало.

2.2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження

Для проведення специфічного алергологічного тестування шкірного прик-тесту використовувався гліцеринований нативний екстракт алергену kota, що містить в собі всі алергени, стандартизований за вмістом головного алергену kota у концентрації 50 NEP/мл виробництва Immunotek, S.L. (Іспанія) та алерген із шерсті кішки виробництва ТОВ «Імунолог» (Україна). Прик-тест проводився шляхом нанесення невеликої краплі розчину, що містив екстракт алергену kota, на суху чисту попередньо оброблену 70% спиртом шкіру передньої поверхні передпліччя. Після цього шкіру, а саме епідерміс, проколюють стерильним ланцетом, котрий проходить через краплю розчину алергену, а надлишок алергенного розчину видаляється серветкою.

Крім екстракту алергену kota, прик-тест проводиться з використанням позитивного та негативного контролю, щоб переконатися, що жоден інший компонент, крім алергену, який тестується, не викликає реакції у пацієнта. Реакція оцінювалася через 15 хвилин після нанесення позитивного контролю за розміром папули: негативний 0 мм – -, слабо позитивний 1-2 мм – +, позитивний 3-7 мм – ++, різко позитивний 8-12 мм – +++, гіперергічний 13 мм і більше – +++++.

Для визначення у сироватці крові пацієнтів рівня специфічних IgE та загального IgE використовували чіпову багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику – тест ALEX² (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія), який визначає сенсibiliзацію до 295 алергенів. Аналізатор ALEX² є системою для проведення твердофазного імуноферментного аналізу. Вимірювання рівнів специфічного IgE є кількісним та подається у kUA/L, загального IgE є напівкількісним – у UA/L. Екстракти алергенів або молекулярні алергени, приєднані до наночастинок, осідають, за певною системою, на тверду фазу та

утворюють макроскопічну структуру. В першу чергу алергени, зв'язані з частинками, вступають у реакцію із специфічними IgE, присутніми у зразку пацієнта. Після інкубації неспецифічні IgE вимивають. Процедуру продовжують доданням ферменту, маркованого антитілом для детектування IgE людини, який утворює комплекс із специфічним IgE, зв'язаним з частинкою. Після другої промивки додають субстрат, який перетворюється на нерозчинний, забарвлений осад через реакцію із ферментом, зв'язаним з антитілом. Зрештою, реакцію фермент-субстрат зупиняють доданням реактиву для припинення реакції. Кількість осаду є пропорційною до концентрації специфічних IgE у зразку пацієнта. Процедура лабораторного тестування продовжується формуванням зображення та його аналізом із використанням приладу ImageXplorer. Аналіз отриманих даних здійснюється програмою MADx's Raptor.

Для оцінки функції зовнішнього дихання, а саме спірометрії використовували спірограф BTL-08 SPIRO (Велика Британія) за загальноприйнятою методикою з аналізом низки об'ємних та швидкісних характеристик відповідно до інструкції щодо його проведення. Використовувався тест на зворотність обструкції дихальних шляхів із проби з бета 2-агоністом короткої дії салбутамолом, при цьому приріст ОФВ₁ та ПОШ_{вид} через 15 хвилин після інгаляції на 12% та вище свідчить про позитивний тест. Для оцінки показників спірометрії в динаміці використовували ОФВ₁ та ПОШ_{вид}.

При оцінці фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається дитиною (FeNO) використовували прилад NIOX VERO (Швеція) з 6-секундним режимом видиху. Для кожного пацієнта використовувався індивідуальний одноразовий фільтр. Перед проведенням тесту потрібно зробити видих, надалі дитина охоплює мундштук фільтра губами, щоб повітря не виходило. Дитина глибоко вдихає через фільтр, під час вдихання, хмарка на екрані рухається вгору. Дитина повільно видихає через фільтр, утримуючи хмарку в межах, вказаних на

екрані. Прилад аналізує зразок і видає результат значення FeNO в ppb (частинок на мільярд) приблизно через одну хвилину, що відображається на екрані.

2.2.4. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз результатів даного дослідження проведений у статистичному пакеті IBM SPSS Statistics Base (версія 22). Результати вважалися статистично значущими при значенні $p < 0,05$. Кількісні дані наведені як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення (SD), якщо інше не зазначене. За допомогою тесту χ^2 -квадрат перевірялась нормальність розподілу даних. Якщо результат тесту був $p > 0,05$, дані вважалися такими, що відповідають нормальному розподілу. В залежності від розподілу даних, – порівняння проводилося за допомогою критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок та критерію знакових рангів Уїлкоксона для пов'язаних вибірок для даних, коли розподіл відрізнявся від нормального. Порівняння проводилось за допомогою t-критерію Стьюдента для непов'язаних вибірок та парного t-критерію Стьюдента для пов'язаних вибірок для даних, розподіл яких не відрізнявся від нормального.

За допомогою розрахунку показника відносного ризику (ВР) та його довірчого інтервалу (95% ДІ) проводилась кількісна оцінка клінічного ефекту.

Для оцінки кореляційного зв'язку між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального або коефіцієнт кореляції Пірсона для даних, розподіл яких не відрізнявся від нормального.

Для інтерпретації результатів кореляційного аналізу використовувались шкала Чеддока: сила зв'язку визначалася за значенням коефіцієнту кореляції r (0,00-0,29 – «дуже слабкий», 0,30-0,49 – «слабкий», 0,50-0,69 – «середній», 0,70-0,89 – «сильний», 0,90-1,0 – «дуже сильний»); напрямок кореляційного

зв'язку визначався за знаком при коефіцієнті кореляції (негативний чи позитивний).

Для аналізу ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів було використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. Силу вираженості зв'язку факторної ознаки оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) та розраховувався 95% ДІ. Для порівняння якості прогнозування за виділеними значимими факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих). Оптимізацію порогу прийняття рішення було проведено за допомогою Youden Index тесту. Для оцінки прогностичних характеристик логістичних моделей регресії розраховувались площа під кривою операційних характеристик (AUC), чутливість, специфічність, прогностичність позитивного результату тесту (PPV), прогностичність негативного результату тесту (NPV) та їх 95% ДІ. [6]

Таким чином, зазначений дизайн роботи, методи дослідження, що використовувалися, відповідали завданням дисертаційної роботи та її меті.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Kryvopustova MV. Prediction of asthma control status in school-age children sensitized to cat allergens. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1481-5. doi: 10.36740/WLek202206110.
2. Кривоустова МВ. Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(1):7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.
3. Кривоустова МВ. Аналіз результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Вісн.*

- проблем біології і медицини. 2022;(2 Т 2):196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-192-200.
4. Кривоустова МВ. Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів. Здоров'я дитини. 2022;17(2):91-4. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1500.
 5. Kryvopustova M. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(3):76-82. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82).
 6. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою. Здоров'я дитини. 2021;16(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885>.
 7. Kryvopustova M, Volosovets O, Yuriev S, Moskoenko O. Prevalence of sensitization to recombinant cat allergens in schoolchildren. Allergy. 2021;76(Suppl 110):75.
 8. Кривоустова МВ. Аналіз сенсibilізації до алергенів котів у дітей з алергічними захворюваннями в шкільному віці. Імунологія та алергологія. 2021;(Дод 1, IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Трав 19-21):20-1.
 9. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.
 10. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до Fel d 7 та Can f 1 у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. В: Гончарь МО, Саніна ІО, Стрелкова МІ, Власенко ОВ, редактори. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня орг. першої

каф. педіатрії в м. Харкові Педіатричні здобутки сьогодення; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 44-5.

- 11.Кривопуста МВ. Ко-сенсібілізація у школярів з бронхіальною астмою та алергією до котів. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(Suppl 1, Наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті акад. В.Г.Майданника ІРІР-2022: International platform for integrative pediatrics/ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2022 Бер 3-4):33.

РОЗДІЛ 3.
МОЛЕКУЛЯРНА БАГАТОКОМПОНЕНТНА
ЧПОВА АЛЕРГОДІАГНОСТИКА У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ,
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ
ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ

3.1. Вивчення специфічних IgE-антитіл до алергенів котів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів

За допомогою багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики конкретизувався профіль сенсibilізації дитини, хворої на БА до алергенів котів – вивчалися Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7. Так, частіше сенсibilізація мала місце до Fel d 1 – у 413 з 430 дітей з БА (96,05%), до Fel d 7 – у 111 з 430 хворих (25,81%), до Fel d 4 – у 93 дітей (21,63%), рідше спостерігалася сенсibilізація до Fel d 2 – у 29 осіб (6,74%) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Профіль сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму

Алерген	Кількість дітей	%%
Утероглобін Fel d 1	413	96,05%
Сироватковий альбумін Fel d 2	29	6,74%
Ліпокалін Fel d 4	93	21,63%
Ліпокалін Fel d 7	111	25,81%

Частіше мала місце сенсibilізація до однієї з вище зазначених молекул – у 288 (66,98%). Рідше – до двох, а саме у 86 дітей (20,0%), трьох – 38 (8,84%) та чотирьох алергенів котів – 18 (4,19%).

Проаналізовано поєднання у одного пацієнта сенсibilізації до різних алергенів котів. Так, переважала комбінація підвищеної чутливості до утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 – у 48 (11,16%). Поєднання Fel d 1 та Fel d 4 мало місце у 33 (7,67%). Поєднання Fel d 1 та Fel d 2 – у 4 (0,93%). Комбінація трьох алергенів Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 спостерігалася у 33 (7,67%), комбінація Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 – у 1 (0,23%), Fel d 1, Fel d 2 та Fel d 4 – у 1 (0,23%), Fel d 1, Fel d 2 та Fel d 7 – у 3 (0,7%), а чотирьох Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 – у 18 (4,19%) дітей.

Для оцінки кореляційного зв'язку між наявністю контрольованої БА та сенсibilізацією до алергенів котів використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, оскільки для цих даних розподіл відрізняється від нормального. Доведений зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та кількістю алергенів kota, до яких сенсibilізована дитина ($r = -0,337$; $p < 0,001$), наявною сенсibilізацією до Fel d 2 ($r = -0,282$; $p < 0,001$), до Fel d 4 ($r = -0,273$; $p < 0,001$), до Fel d 7 ($r = -0,341$; $p < 0,001$).

Аналізуючи молекули, до яких були сенсibilізовані пацієнти, звертає на себе увагу кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 1 та сенсibilізацією до Fel d 7 ($r = 0,254$; $p < 0,001$), Fel d 4 ($r = 0,190$; $p < 0,001$), показником ОФВ₁ ($r = -0,478$; $p = 0,019$).

Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 2 та сенсibilізацією до Fel d 7 – $r = 0,324$; $p < 0,001$, сенсibilізацією до Fel d 4 – $r = 0,355$; $p < 0,001$, кількістю алергенів котів – $r = 0,462$; $p < 0,001$. Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 4 та сенсibilізацією до Fel d 7 – $r = 0,418$; $p < 0,001$, кількістю алергенів котів – $r = 0,750$; $p < 0,001$, до трьох та більше алергенів котів – $r = 0,491$; $p < 0,001$, показником ОФВ₁ – $r = -0,386$; $p < 0,001$. Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та кількістю алергенів котів – $r = 0,788$; $p < 0,001$, до трьох та більше алергенів котів – $r = 0,531$; $p < 0,001$, показником ОФВ₁ – $r = -0,397$; $p < 0,001$.

Таким чином, переважала сенсibilізація до такого алергена котів як утероглобін Fel d 1 (96,05%).

3.2. Аналіз супутньої сенсibilізації у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів

Сенсibilізацію до основного собачого алергену ліпокаліна Can f 1 виявили у 127 пацієнтів (29,53%). Поєднана підвищена чутливість до алергену котів Fel d 7 та алергену собак Can f 1 спостерігалася у 100 (23,26 %) хворих, що віддзеркалює перехресну реактивність Fel d 7 з Can f 1, їх структурну схожість. Важливо, що показаний прямий сильний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$).

У фокусі особливої уваги при дослідженні був аналіз сенсibilізації до трьох ліпокалінів – поєднаної сенсibilізації до алергенів котів Fel d 4, Fel d 7 та алергену собак Can f 1, з огляду на відомості Dávila I. et al. (2018) про те, що поєднання сенсibilізації до трьох ліпокалінів є предиктором більш важкого фенотипу БА. [62]

Так, поєднана сенсibilізація до Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 мала місце у 46 дітей (10,7%). Показаний зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та сенсibilізацією до зазначених трьох ліпокалінів ($r = -0,299$; $p < 0,001$), між наявністю контролю астми та сенсibilізацією Can f 1 ($r = -0,257$; $p < 0,001$).

Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 4 та сенсibilізацією до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 прямий та сильний ($r = 0,705$; $p < 0,001$), кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 – $r = 0,619$; $p < 0,001$.

Крім того, при вивченні профілю сенсibilізації у 430 дітей з БА виявлено сенсibilізацію до пилку, побутових алергенів пилу, плісняви, харчових алергенів, отрути перетинчастокрилих, алергенів тварин, крім kota,

що розглядалося вище та було критерієм включення пацієнтів до дослідження, (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Профіль супутньої сенсibilізації дітей шкільного віку
хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів**

Алерген	Кількість дітей	%%
1	2	3
Вільхи Aln g 1	150	34,88%
Амброзії Amb a 1	210	48,84%
Амброзії Amb a 4	71	16,51%
Полину Art v 1	102	23,72%
Полину Art v 3	19	4,42%
Берези Bet v 1	211	49,07%
Берези Bet v 2	81	18,84%
Берези Bet v 6	23	5,35%
Тимофіївки лучної Phl p 1	188	43,72%
Тимофіївки лучної Phl p 12	81	18,84%
Тимофіївки лучної Phl p 2	98	22,79%
Тимофіївки лучної Phl p 5.0101	74	17,21%
Тимофіївки лучної Phl p 6	49	11,40%
Тимофіївки лучної Phl p 7	13	3,02%
Aspergillus fumigatus Asp f 3	31	7,21%
Aspergillus fumigatus Asp f 4	5	1,16%
Aspergillus fumigatus Asp f 6	4	0,93%
Німецького таргану Bla g 1	1	0,23%
Німецького таргану Bla g 2	5	1,16%

Продовження табл. 3.2

1	2	3
Німецького таргану Bla g 4	18	4,19%
Німецького таргану Bla g 5	3	0,70%
Німецького таргану Bla g 9	9	2,09%
Cladosporium herbarum Cla h	11	2,56%
Cladosporium herbarum Cla h 8	17	3,95%
Кліщів домашнього пилу Der f 1	118	27,44%
Кліщів домашнього пилу Der f 2	148	34,42%
Кліщів домашнього пилу Der p 1	113	26,28%
Кліщів домашнього пилу Der p 10	15	3,49%
Кліщів домашнього пилу Der p 11	0	0,00%
Кліщів домашнього пилу Der p 2	146	33,95%
Кліщів домашнього пилу Der p 20	10	2,33%
Кліщів домашнього пилу Der p 21	56	13,02%
Кліщів домашнього пилу Der p 23	120	27,91%
Кліщів домашнього пилу Der p 5	68	15,81%
Кліщів домашнього пилу Der p 7	54	12,56%
Грибів роду Malassezia Mala s 6	24	5,58%
Миші Mus m 1	39	9,07%
Кролику Ory c 1	6	1,40%
Кролику Ory c 2	6	1,40%
Кролику Ory c 3	66	15,35%
Penicilium chrysogenum Pen m 1	16	3,72%
Penicilium chrysogenum Pen m 2	5	1,16%
Penicilium chrysogenum Pen m 3	1	0,23%
Penicilium chrysogenum Pen m 4	7	1,63%
Собаки Can f 1	127	29,53%

Продовження табл. 3.2

1	2	3
Собаки Can f 2	38	8,84%
Собаки Can f 3	24	5,58%
Собаки Can f 4	41	9,53%
Собаки Can f 6	73	16,98%
Собаки Can f_Fd1	150	34,88%
Собаки Can f_male urine	81	18,84%
Морської свинки Cav p 1	23	5,35%
Коня Equ c 1	68	15,81%
Коня Equ c 3	25	5,81%
Коня Equ c 4	1	0,23%
Джунгарського хом'яка Rhod s 1	31	7,21%
Селера Api g 1	95	22,09%
Арахіс Ara h 1	36	8,37%
Арахіс Ara h 15	3	0,70%
Арахіс Ara h 2	11	2,56%
Арахіс Ara h 3	8	1,86%
Арахіс Ara h 6	15	3,49%
Арахіс Ara h 8	94	21,86%
Арахіс Ara h 9	23	5,35%
Корів Bos d 2	6	1,40%
Коров'ячого молока Bos d 4	5	1,16%
Коров'ячого молока Bos d 5	3	0,70%
Яловичини, молока Bos d 6	10	2,33%
Коров'ячого молока Bos d 8	4	0,93%
Яловичини Bos d_meat	5	1,16%
Полуниці Fra a 1+3	143	33,26%

Продовження табл. 3.2

1	2	3
Курячого яйця Gal d 1	6	1,40%
Курячого яйця Gal d 2	8	1,86%
Курячого яйця Gal d 3	9	2,09%
Курячого яйця Gal d 4	15	3,49%
Курячого яйця Gal d 5	9	2,09%
Яблука Mal d 1	135	31,40%
Яблука Mal d 2	2	0,47%
Яблука Mal d 3	27	6,28%
Атлантичної тріски Gad m 1	36	8,37%
Атлантичної тріски Gad m 2+3	8	1,86%
Пшениці Tri a 14	4	0,93%
Пшениці Tri a 19	1	0,23%
Бджоли Ari m	20	4,65%
Бджоли Ari m 1	11	2,56%
Бджоли Ari m 10	17	3,95%

Таким чином, у дітей з БА та сенсibilізацією до алергенів котів необхідно виявляти не тільки моновалентну сенсibilізацію, але й наявну поєднану та полівалентну сенсibilізацію, з'ясувати її клінічну значущість. Так, домінувала супутня підвищена чутливість до Amb a 1 (амброзії), Bet v 1 (берези), Phl p 1 (тимофіївки лучної), Aln g 1 (вільхи), Der p 2 (кліщів домашнього пилу), Fra a 1+3 (полуниці), Mal d 1 (яблука). Особливо важливо оцінити ко-сенсibilізацію до основного собачого алергену Can f 1, що має місце у 29,53% школярів та виявити випадки сенсibilізації до трьох ліпокалінів – поєднаної сенсibilізації до алергенів котів Fel d 4, Fel d 7 та алергену собак Can f 1, що має місце у 10,7% та розглядається як предиктор більш важкого клінічного перебігу БА. [10, 11, 13, 16, 105]

3.3. Ліпокалін Fel d 7 у профілі сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою

Як відомо, алерген котів ліпокалін Fel d 7 і до тепер вивчений недостатньо, на відміну від інших алергенів котів (Fel d 1, Fel d 2 та Fel d 4), хоча нами за допомогою багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики сенсibilізація до нього виявлена у 111 з 430 осіб (25,81%). Наявність сенсibilізації до щонайменше одного з алергенів котів, зокрема Fel d 7, є одним з критеріїв включення пацієнтів в дане дослідження, при цьому сенсibilізація до нього спостерігалася частіше, ніж до Fel d 4 та до Fel d 2.

Кореляційний зв'язок між наявністю контролю БА та Fel d 7 – $r = -0,341$; $p < 0,001$, що треба враховувати в межах обговорення клінічного значення Fel d 7.

Крім того, Fel d 7 зустрічається в комбінації з іншими алергенами котів. У 11,16% спостерігали його поєднання з Fel d 1, у 7,67% з Fel d 4. Лише у 0,23% дітей сенсibilізація до Fel d 7 поєднувалася із сенсibilізацією до Fel d 2 та Fel d 4.

Нечастою (4,19%) була і комбінація поєднаної підвищеної чутливості до Fel d 7 з сенсibilізацією до Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4. Таким чином, у профілі сенсibilізації у дітей з астмою домінувала комбінація Fel d 7 з іншим ліпокаліном Fel d 4 і, звичайно, з найбільш частим алергеном котів Fel d 1 (кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 1 та до Fel d 7 – $r = 0,254$; $p < 0,001$).

Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до інших алергенів котів наведено в табл. 3.3. Так, найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок спостерігається між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Fel d 4 та Can f 1, що пояснюється структурною схожістю цих ліпокалінів.

Таблиця 3.3

**Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до ліпокаліну Fel d 7
та сенсibilізацією до інших алергенів котів**

Алерген	r	p
Утероглобін Fel d 1	0,254	<0,001
Сироватковий альбумін Fel d 2	0,324	<0,001
Ліпокалін Fel d 4	0,418	<0,001
Ліпокалін Can f 1	0,784	<0,001

Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та кількістю алергенів котів – $r = 0,788$; $p < 0,001$, сенсibilізацією до трьох та більше алергенів котів – $r = 0,531$; $p < 0,001$, сенсibilізацією до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, показником $ОФВ_1$ – $r = -0,397$; $p < 0,001$.

Як відомо, важливою особливістю Fel d 7 є його крос-реактивність з ліпокалінами інших тварин, що треба враховувати в клінічній практиці. Так, сенсibilізація до ліпокалінів Fel d 7 та Can f 1 мала місце у 23,26%, наявний сильний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$).

При клінічному спостереженні протягом 12 місяців в групі 128 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів зазначено зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю БА та Fel d 7 ($r = -0,295$; $p = 0,001$).

Таким чином, сенсibilізація до ліпокаліну Fel d 7 зустрічається у кожної четвертої дитини шкільного віку з БА та сенсibilізацією до алергенів котів, і це треба враховувати в клінічній практиці, особливо в межах перехресної реактивності з іншими ліпокалінами як котів, так і собак.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Кривоустова МВ. Структура сенсibiliзації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibiliзованих до алергенів котів. *Здоров'я дитини*. 2022;17(1):7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.
2. Kryvopustova M, Volosovets O, Yuriev S, Moskovento O. Prevalence of sensitization to recombinant cat allergens in schoolchildren. *Allergy*. 2021;76(Suppl 110):75.
3. Кривоустова МВ. Аналіз сенсibiliзації до алергенів котів у дітей з алергічними захворюваннями в шкільному віці. *Імунологія та алергологія*. 2021;(Дод 1, IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Трав 19-21):20-1.
4. Кривоустова МВ. Сенсibiliзація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: *Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.
5. Кривоустова МВ. Сенсibiliзація до Fel d 7 та Can f 1 у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. В: Гончарь МО, Саніна ІО, Стрелкова МІ, Власенко ОВ, редактори. *Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня орг. першої каф. педіатрії в м. Харкові Педіатричні здобутки сьогодення; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 44-5.*
6. Кривоустова МВ. Ко-сенсibiliзація у школярів з бронхіальною астмою та алергією до котів. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн*. 2022;(Suppl 1, Наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті акад. В.Г. Майданника ІРІР-2022: International platform for integrative pediatrics/ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2022 Бер 3-4):33.

РОЗДІЛ 4.
ПРОГНОЗУВАННЯ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ
ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ

4.1. Ретроспективний аналіз сенсibilізації до алергенів котів та клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку

Ретроспективний аналіз був використаний задля розробки прогнозування ймовірності контролю БА у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Були проаналізовані пацієнти, які відповідали наступним критеріям включення: установлений діагноз бронхіальної астми; діти обох статей; вік дитини 6-17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7.

В цілому, здійснено ретельний аналіз медичних карт 302 пацієнтів, що мали поглиблене алергологічне обстеження, включаючи багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику. Серед них 187 хлопчиків (61,92%) та 115 дівчаток (38,08%). Середній вік склав $9,96 \pm 3,30$ років.

В анамнезі звертала на себе увагу наявність харчової алергії у 84 (27,81%) хворих, причому в 92,86% мала місце алергія саме до білків коров'ячого молока (78 дітей). У 58,28% повідомлялося про алергологічні захворювання у батьків чи інших близьких родичів (176 осіб). З коморбідностей домінувала наявність алергічного риніту – у 239 (79,14%) та atopічного дерматиту – у 81 (26,82%).

Перебіг астми був інтермітуючим у 84 (27,81%) дітей, легким персистуючим – у 134 (44,37%) та середньоважким персистуючим – у 65 (21,52%). Критеріям важкої БА відповідали 19 з 302 хворих (6,29%). Контрольованою астма була у 185 (61,26%), тобто в 38,74% (117 дітей), на

жаль, мала місце частково контрольована та неконтрольована БА, що підкреслює високу медико-соціальну значущість проблеми.

З огляду на відомий факт, що до факторів, котрі впливають на розвиток та вираженість астми, відносяться алергени домашніх тварин, цьому питанню приділялася особлива увага. Так, під час пошуку причинно-значущого алергену та тригерів астми з'ясувалося, що 226 дітей (74,83%) мали постійний контакт з котом вдома до проведення молекулярної алергодіагностики.

Приймаючи до уваги гетерогенність бронхіальної астми та важливість виділення її фенотипів, зокрема алергічної, атопічної астми, в дитячому віці, серед біомаркерів був досліджений фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається (FeNO). Спостерігалось його підвищення > 20 ppb у всіх дітей як віддзеркалення еозинофільного запалення в дихальних шляхах.

Усім пацієнтам проводилася шкірна алергологічна проба прик-тест (skin prick test) з екстрактом, стандартизованим за Fel d 1 (5,000 BAU/mL) задля виявлення сенсibilізації до алергенів котів. Так, папула 3-7 мм спостерігалася у 96 пацієнтів (31,79%), 8-12 мм – у 128 дітей (42,38%), ≥ 13 мм – у 78 осіб (25,83%).

За допомогою багатокомпонентного молекулярного алерготесту конкретизувався профіль сенсibilізації дитини до алергенів котів: утероглобіну Fel d 1, сироваткового альбуміну Fel d 2, ліпокаліну Fel d 4 та ліпокаліну Fel d 7. Частіше мала місце сенсibilізація до однієї з вище зазначених молекул – у 209 (69,21%). Рідше – до двох, а саме у 57 дітей (18,87%), трьох – 24 (7,95%) та чотирьох алергенів котів – 12 (3,97%). Серед алергенів котів, без сумніву, переважала сенсibilізація до Fel d 1 – у 291 з 302 дітей з БА (96,36%). Сенсibilізація до Fel d 4 мала місце у 59 дітей (19,54%). Сенсibilізація до Fel d 7 виявлена у 75 з 302 хворих (24,83%). Відома перехресна реактивність Fel d 7 з основним алергеном собаки Can f 1. Так, сенсibilізацію до Can f 1 виявили у 83 пацієнтів (27,48%).

Сенсибілізація до ліпокалінів Fel d 7 та Can f 1 мала місце у 66 дітей (21,85%).

Проаналізовано поєднання у одного пацієнта різних алергенів котів. Так, переважала комбінація сенсибілізації до утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 – у 32 (10,60%). Поєднання Fel d 1 та Fel d 4 мало місце у 22 (7,28%). Комбінація трьох алергенів Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 мала місце у 22 (7,28%), а чотирьох Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 – у 12 (3,97%) дітей.

Окремо було з'ясовано поєднання сенсибілізації до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7 та Can f 1, оскільки відома думка Dávila I. et al. (2018), що це може бути предиктором більш важкого фенотипу астми. [62] Так, була виявлена поєднана сенсибілізація до трьох зазначених ліпокалінів котів та собак у 29 дітей (9,6%).

Для оцінки кореляційного зв'язку між наявністю контролю БА та сенсибілізацією до алергенів котів використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, оскільки для цих даних розподіл відрізняється від нормального. Так, виявлено зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та кількістю алергенів котів, до яких сенсибілізована дитина ($r = -0,382$; $p < 0,001$), що підкреслює значення множинної сенсибілізації. Аналізуючи структуру сенсибілізації, з'ясовано зворотній кореляційний зв'язок із сенсибілізацією до Fel d 4 ($r = -0,321$; $p < 0,001$) та Fel d 7 ($r = -0,384$; $p < 0,001$).

Обговорюючи сенсибілізацію до комбінації декількох алергенів, кореляційний зв'язок знайдено для поєднання у одного хворого Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 ($r = -0,326$; $p < 0,001$). Звертає на себе увагу одночасна сенсибілізація до 3-х ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7 та Can f 1 ($r = -0,364$; $p < 0,001$). Щодо комбінації 4-х алергенів котів, а саме Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 – $r = 0,221$; $p < 0,001$. Виявлений кореляційний зв'язок між наявністю важкої БА та одночасною сенсибілізацією до 3-х ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7 та Can f 1 ($r = 0,459$; $p < 0,001$). Сама по собі сенсибілізація до

ліпокаліну Fel d 7 мала сильний кореляційний зв'язок з сенсibilізацією до ліпокаліну Can f 1 ($r = 0,781$; $p < 0,001$) та слабкий щодо ліпокаліну Fel d 4 ($r = 0,422$; $p < 0,001$).

Встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між наявністю у пацієнта контролю БА та динамікою рівня FeNO через 3 місяці лікування ($r = 0,677$; $p < 0,001$), що підкреслює значення протизапальної базисної терапії у зазначених пацієнтів та прихильності до неї. При цьому початкові значення рівня FeNO мали дуже слабкий зворотній кореляційний зв'язок між наявним у пацієнта контролем БА ($r = -0,178$; $p = 0,002$). Виявлено кореляційний зв'язок між наявністю у пацієнта контролю БА та часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина ($r = -0,344$; $p < 0,001$).

4.2. Аналіз ймовірності досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів

Для аналізу ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів було використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. В аналіз було включено результати обстеження 302 хворих, які відповідали вище зазначеним критеріям включення.

У якості факторних ознак було піддано аналізу 21 змінну: стать, вік, маса тіла, зріст, наявність харчової алергії, наявність харчової алергії на білки коров'ячого молока, обтяжений сімейний алергологічний анамнез, проживання в місті, проживання в селі, наявність активного чи пасивного тютюнопаління, діагноз атопічного дерматиту наявний або в анамнезі, супутній діагноз алергічного риніту, шкірний прик-тест, рівень загального IgE, початковий рівень FeNO, динаміка рівня FeNO через 3 місяці, початковий рівень ОФВ₁, кількість алергенів котів, до яких дитина має сенсibilізацію, наявність важкої астми, проведення базисної терапії,

тривалість контакту з котом вдома після проведення молекулярної алергодіагностики.

В якості результуючої ознаки прогнозувалася ймовірність досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, $Y=0$ у випадку недосягнення контролю БА та $Y=1$ у випадку досягнення контролю БА.

Серед 302 хворих дітей на БА у 185 (61,3%) через 12 місяців був досягнутий контроль клінічних симптомів астми, у 117 (38,7%) хворих контроль через 12 місяців не був досягнутий.

В табл. 4.1 наведено результати аналізу зв'язку ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів з факторними ознаками.

Можна зробити висновок про наявність зв'язку ($p < 0,05$) ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців із значенням показника активного та пасивного тютюнопаління (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,001$), діагнозу atopічного дерматиту наявного або в анамнезі (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,05$), початкового рівня FeNO (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,001$), динаміки рівня FeNO через 3 місяці (збільшення ймовірності при зростанні показника, $VШ > 1$ при $p < 0,001$), початкового показника OFV1 (збільшення ймовірності при зростанні показника, $VШ > 1$ при $p < 0,001$), кількістю алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,001$), наявністю важкої БА (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,001$), застосуванням базисної терапії астми (збільшення ймовірності при зростанні показника, $VШ > 1$ при $p < 0,05$), тривалості контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів (зниження ймовірності при зростанні показника, $VШ < 1$ при $p < 0,001$).

Таблиця 4.1

**Аналіз однофакторних логістичних моделей регресії
прогнозування досягнення контролю БА у дітей шкільного віку
з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Площа під ROC-кривою моделі, AUC (95% ДІ)	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)	Рівень значимості відмінності ВШ від 0, p
1	2	3	4	5	6
Стать (чол. – 1, жін. – 2)	0,09±0,24	0,73	0,51 (0,45–0,57)	1,09 (0,68–1,75)	0,73
Вік, роки	0,03±0,04	0,48	0,53 (0,46–0,60)	1,03 (0,96–1,10)	0,48
Маса тіла, кг	0,01±0,1	0,55	0,54 (0,47–0,61)	1,01 (0,98–1,03)	0,55
Зріст, см	0,006±0,007	0,42	0,54 (0,47–0,60)	1,01 (0,99–1,02)	0,42

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
Харчова алергія (так – 1, ні – 0)	0,04±0,26	0,87	0,50 (0,45–0,56)	1,04 (0,62–1,74)	0,89
Алергія на молоко (так – 1, ні – 0)	0,16±0,27	0,55	0,52 (0,47–0,57)	1,18 (0,69–2,01)	0,55
Обтяжений алергологічний сімейний анамнез (так – 1, ні – 0)	-0,05±0,24	0,85	0,51 (0,49–0,56)	0,95 (0,60–1,53)	0,85
Проживання в місті (так – 1, ні – 0)	0,30±0,38	0,44	0,51 (0,48–0,55)	1,34 (0,64–2,84)	0,44
Проживання в селі (так – 1, ні – 0)	-0,30±0,38	0,44	0,51 (0,48–0,55)	0,74 (0,35–1,57)	0,44
Тютюнопаління (так – 1, ні – 0)	-2,33±0,64	<0,001	0,57 (0,53–0,60)	0,10 (0,03–0,34)	<0,001
Алергічний риніт (так – 1, ні – 0)	-0,48±0,30	0,12	0,54 (0,49–0,58)	0,62 (0,34–1,13)	0,12
Атопічний дерматит (так – 1, ні – 0)	-0,81±0,26	<0,05	0,58 (0,53–0,63)	0,45 (0,27–0,75)	<0,05

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
Шкірний прик-тест (папула) з екстрактом Standardized Based on Fel d 1 (5,000 BAU/mL). 0 – негативний; 1 – слабо позитивний 1-2 мм; 2 – позитивний 3-7 мм; 3 – різко позитивний 8-12 мм; 4 – гіперергічний 13 мм і більше	-0,07±0,16	0,64	0,52 (0,45–0,58)	0,93 (0,69–1,26)	0,64
Рівень загального IgE	-0,0004±0,0002	0,07	0,56 (0,50–0,62)	1,00 (1,00–1,00)	0,07
Початковий FeNO, ppb	-0,12±0,03	<0,001	0,61 (0,54–0,67)	0,89 (0,84–0,94)	<0,001

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
Динаміка рівня FeNO через 3 місяці, %	0,26±0,03	<0,001	0,90 (0,86–0,94)	1,30 (1,24–1,37)	<0,001
Початковий ОФВ ₁ , %	0,05±0,01	<0,001	0,66 (0,59–0,73)	1,05 (1,03–1,07)	<0,001
Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibiliзація, шт.	-1,24±0,20	<0,001	0,68 (0,63–0,74)	0,29 (0,20–0,43)	<0,001
Важка БА (так – 1, ні – 0)	-0,68±0,15	<0,001	0,64 (0,58–0,70)	0,51 (0,38–0,68)	<0,001
Базисна терапія (так – 1, ні – 0)	1,39±0,47	<0,05	0,55 (0,52–0,58)	4,03 (1,60–10,10)	<0,05
Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibiliзації до алергенів котів, міс.	-0,33±0,04	<0,001	0,70 (0,63–0,77)	0,72 (0,66–0,80)	<0,001

Для показників статі, віку, маси тіла, зросту, наявності харчової алергії, харчової алергії на молоко, обтяженого сімейного анамнезу, проживання в місті, проживання в селі, наявності алергічного риніту, показників шкірного прик-тесту, рівня загального IgE, зв'язку з ймовірністю досягнення контролю БА через 12 місяців не виявлено (площа під ROC-кривою не відрізняється від 0,5 та показник ВШ не відрізняється від 1 при $p > 0,05$).

При побудові моделі, що включала 21 факторну ознаку виявлено залежність ймовірності контролю БА від факторних ознак, площа під ROC-кривою $AUC=0,95$ (95% ДІ 0,92–0,97), статистично значимо ($p<0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі.

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з досягненням контролю БА було використано метод покрокового включення/виключення змінних (Stepwise). Було виділено 3 факторні ознаки, що пов'язані із ймовірністю досягнення контролю БА: «Динаміка рівня FeNO через 3 місяці», «Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibiliзація» та «Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibiliзації до алергенів котів» (табл. 4.2).

На виділених факторних ознаках була побудована трьохфакторна логістична модель прогнозування $AUC=0,93$ (95% ДІ 0,90–0,97), статистично значимо ($p<0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі (рис. 4.1). При порівнянні прогностичних характеристик трьохфакторної моделі з якістю моделі, що побудована на всіх 21 змінних, не виявлено їхнього погіршення ($p = 0,0961$) (рис. 4.2).

Серед значимих факторних ознак трьохфакторної моделі найбільш значимою виявилася динаміка рівня FeNO, $AUC=0,90$ (95% ДІ 0,86–0,93), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі. Для порівняння моделей прогнозування ймовірності досягання контролю БА за трьохфакторною та

однофакторною моделями за динамікою рівня FeNO через 3 місяці, встановлено, що саме трьохфакторна модель є статистично значуще кращою ($p = 0,007$). Для двох інших значимих факторних ознак, а саме «Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація» та «Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів» прогностичні характеристики є гіршими.

У табл. 4.2 наведені результати оцінки трьохфакторної моделі.

Таблиця 4.2

**Аналіз багатофакторної логістичної моделі регресії
прогнозування досягнення контролю БА у дітей шкільного віку
з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Динаміка рівня FeNO через 3 місяці, %	0,23±0,03	<0,0001	1,26 (1,19–1,34)
Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, шт.	-1,24±0,33	0,0002	0,29 (0,15–0,56)
Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, міс.	-0,20±0,06	0,0013	0,82 (0,73–0,93)

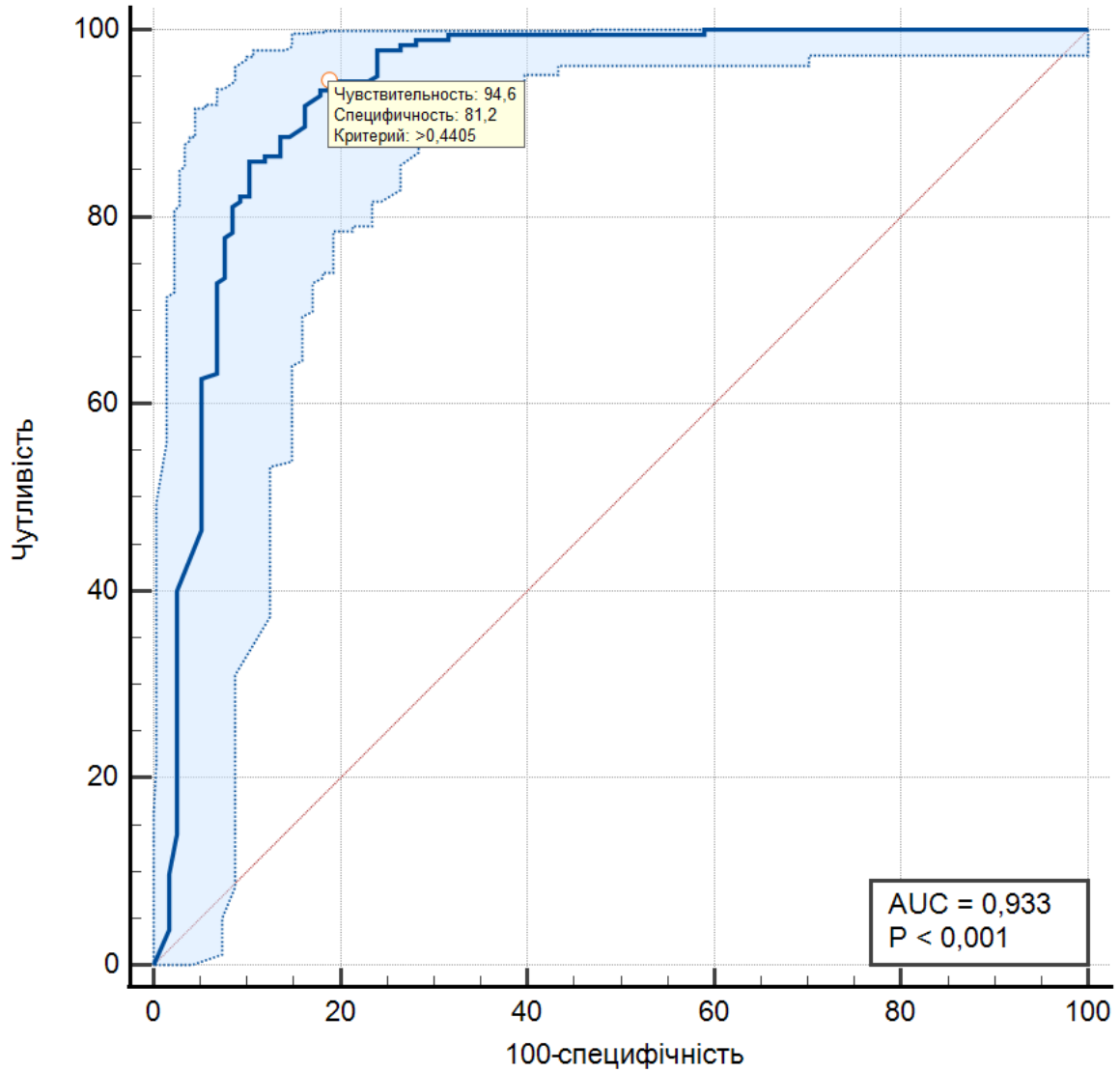


Рис. 4.1. Крива операційних характеристик з 95% довірчим інтервалом для трьохфакторної моделі прогнозування ймовірності досягнення контролю БА через 12 місяців.

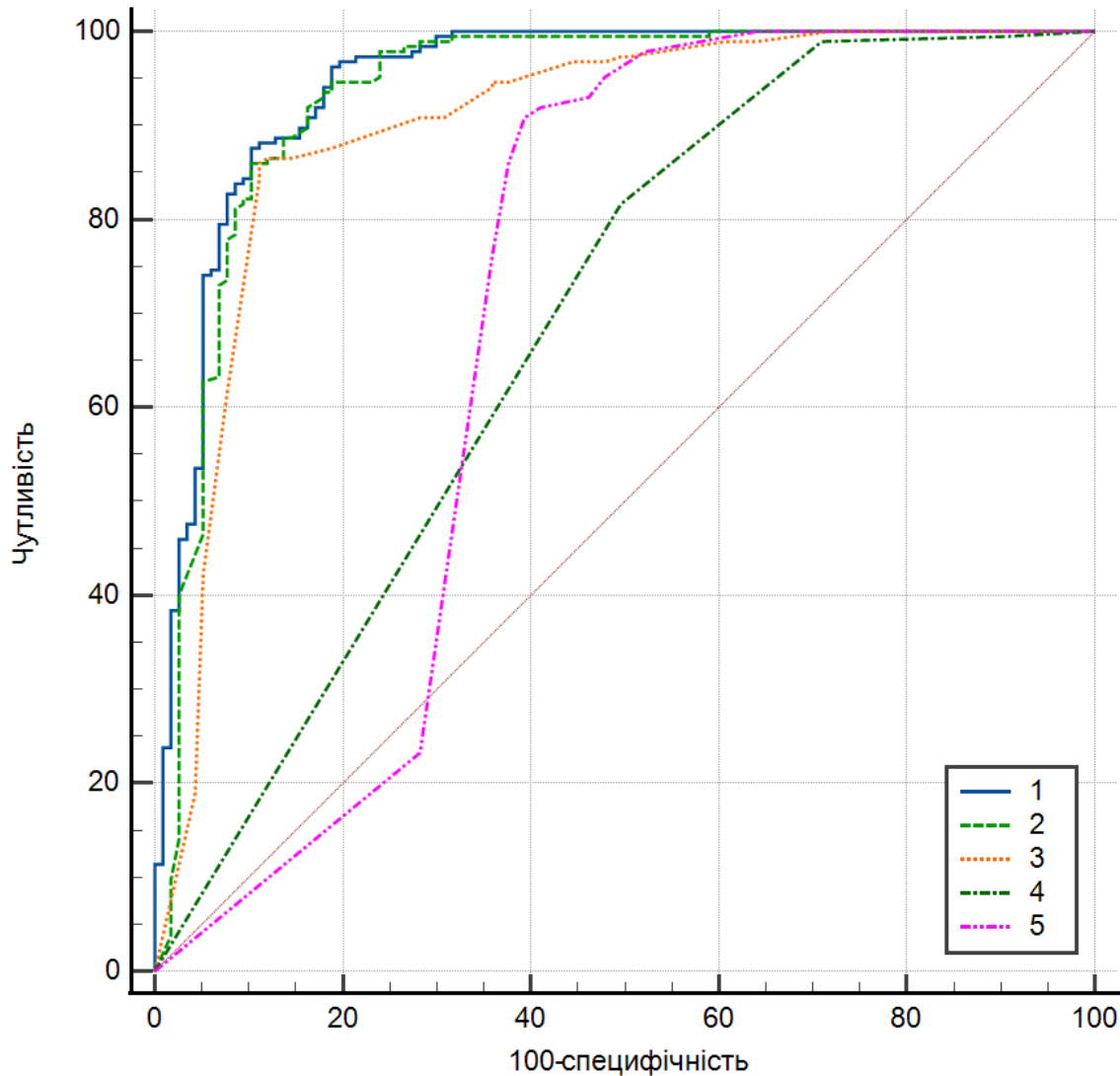


Рис. 4.2. Криві операційних характеристик тестів прогнозування ймовірності досягнення контролю БА через 12 місяців для показників:

- 1 – модель, що включала 21 факторну ознаку;
- 2 – модель з мінімальною кількістю факторних ознак, що включала 3 ознаки;
- 3 – динаміка рівня FeNO через 3 місяці, %;
- 4 – кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibiliзація, шт.;
- 5 – тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibiliзації до алергенів котів, міс.

Таким чином, встановлено, що ймовірність контролю БА пов'язана ($p < 0,05$) з «Динамікою рівня FeNO через 3 місяці», «Кількістю алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація», «Тривалістю контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів».

Встановлено, що зі збільшенням значення динаміки FeNO через 3 місяці на 1% зростає ймовірність контролю БА в 1,3 рази (ВШ=1,26 (95% ДІ 1,19–1,34)) ($p < 0,0001$).

Зі збільшенням кількості алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина на 1 алерген, знижується ймовірність досягнення контролю БА в 3,4 рази (ВШ=0,29 (95% ДІ 0,15–0,56) ($p = 0,0002$)).

Зі збільшенням тривалості контакту вдома з котом на 1 місяць, після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, знижується ймовірність досягнення контролю БА в 1,2 рази (ВШ=0,82 (95% ДІ 0,73–0,93) ($p = 0,0013$)).

Отримана математична модель прогнозування ймовірності контролю БА може бути виражена формулою:

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = -0,4 + 0,23 \times X1 + (-1,24 \times X2) + (-0,2 \times X3)$$

де

X1 – динаміка рівня FeNO через 3 місяці, %,

X2 – кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, шт.,

X3 – тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, міс.

Для вибору оптимального порогу тесту прогнозування ймовірності контролю БА через 12 місяців було використано оптимізацію тесту за Youden Index. Оптимальне граничне значення для тесту визначено рівнем $P_{гр.} > 0,44$: для P (пацієнта) $> P_{гр.}$ прогнозується ризик «випадку», тобто досягнення контролю БА, для P (пацієнта) $\leq P_{гр.}$ прогнозується «не випадок», тобто недосягнення контролю БА.

При виборі оптимального порогу тесту його чутливість складає 94,6 (95% ДІ 90,3–97,4) %, специфічність – 81,2 (95% ДІ 72,9–87,8) %, прогностичність позитивного результату тесту PPV = 88,8 (95% ДІ 84,5– 92,1) %, прогностичність негативного результату тесту NPV = 90,5 (95% ДІ 83,8–94,6) %.

Таким чином, якщо P (пацієнта) $> 0,44$, то можна прогнозувати досягнення контролю БА через 12 місяців і у 88,8 % випадків цей контроль дійсно буде досягнута через 12 місяців. [106]

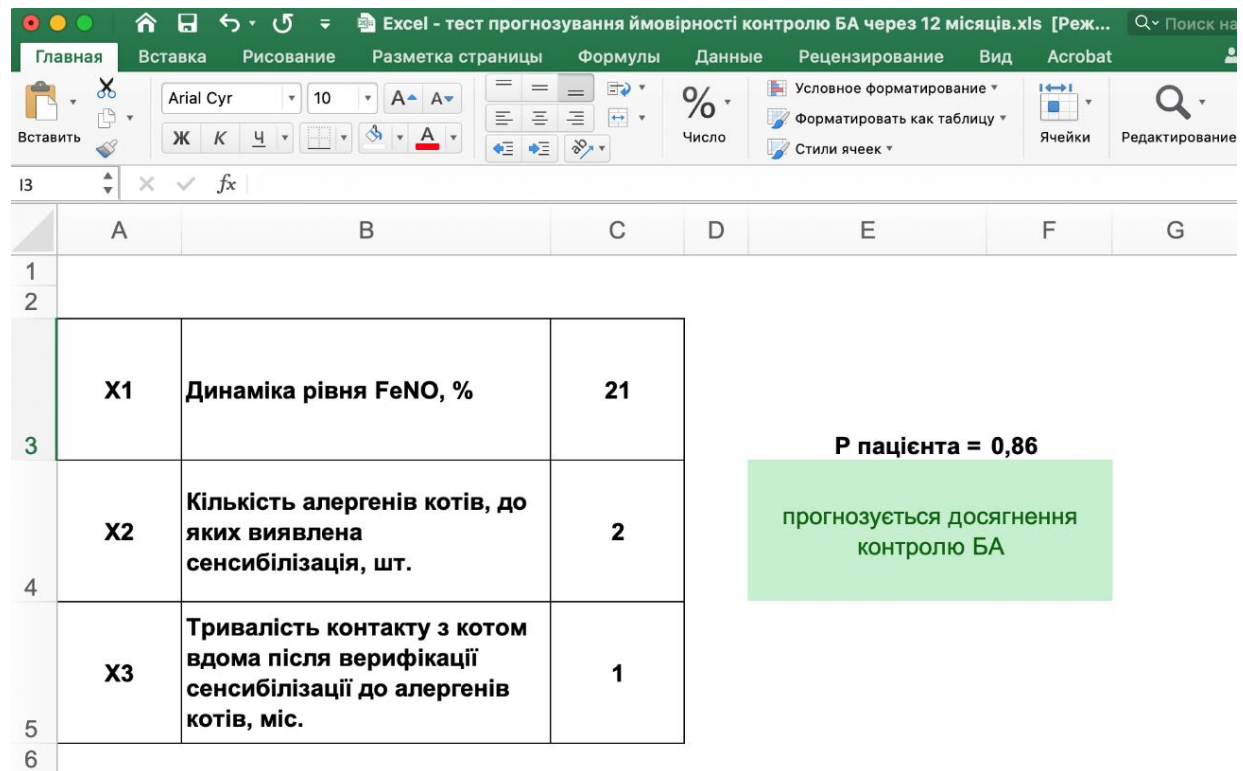
Розроблено, згідно вище зазначеної формули, візуальний калькулятор у програмі Microsoft Excel (рисунки 4.3, 4.4).

Клінічний випадок 1. Хлопчик, 7 років. Діагноз бронхіальної астми (легка персистуюча) вперше встановлений у віці 5 років. З анамнезу відомо, що має денні симптоми 1-2 рази на тиждень, нічні симптоми батьки відмічають 2-3 рази на місяць. Він не має обмеження у фізичній активності та порушення сну. Сімейний алергологічний анамнез обтяжений: у батька алергічний риніт. Має супутній діагноз – цілорічний алергічний риніт, персистуючий перебіг. Мешкає у місті. Має постійний контакт з котом вдома, проте після проведення комплексного алергологічного обстеження, включаючи прик-тести та багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику, здійснили елімінацію kota з дому впродовж 1 місяця. Рівень загального Ig E 448 kUA/L. Початковий рівень FeNO 29 ppb, через 3 місяці лікування – FeNO 23 ppb. ОФВ₁ = 89%. Сенсibilізація до Fel d 1 та Fel d 4 за даними молекулярної алергодіагностики. Також виявлена сенсibilізація до алергенів кліщів домашнього пилу Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2. Отримував базисну терапію з включенням інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Згідно розробленої програми, P (пацієнта) = 0,86, тобто $> 0,44$, прогнозується ризик «випадку», тобто прогнозується досягнення контролю БА. Для цього клінічного випадку прогностичність позитивного результату

тесту PPV = 94,1 (95% ДІ 89,5–96,8) %, прогностичність негативного результату тесту NPV = 72,5 (95% ДІ 66,7–77,6) %.

Таким чином, прогнозується, що контроль БА дійсно буде досягнуто через 12 місяців з вірогідністю 94,1%.



	A	B	C	D	E	F	G
1							
2							
3	X1	Динаміка рівня FeNO, %	21				
4	X2	Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibiliзація, шт.	2				
5	X3	Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibiliзації до алергенів котів, міс.	1				
6							

P пацієнта = 0,86

прогнозується досягнення контролю БА

Рис. 4.3 Скріншот Excel прогнозування ймовірності досягнення контролю бронхіальної астми у дитини (хлопчик 7 років, клінічний випадок 1).

Клінічний випадок 2. Дівчинка, 9 років. Діагноз бронхіальної астми (середньоважка персистуюча) вперше встановлений у віці 5 років. З анамнезу відомо, що має денні симптоми щоденно, нічні симптоми батьки відмічають 1-2 рази на тиждень. Дитина має деякі порушення активності. Сімейний алергологічний анамнез обтяжений: у бабусі бронхіальна астма. Має супутні діагнози – цілорічний алергічний риніт, персистуючий перебіг та atopічний дерматит. Мешкає у місті. Має постійний контакт з котом вдома, після проведення комплексного алергологічного обстеження, включаючи прик-

тести та багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику, здійснили елімінацію кота з дому лише через 6 місяців. Рівень загального IgE 682kUA/L. Початковий рівень FeNO 30 ppb, через 3 місяці лікування – FeNO 27 ppb. ОФВ1 = 73%. Сенсibiliзація до Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 за даними молекулярної алергодіагностики. Також виявлена сенсibiliзація до алергенів собаки, а саме Can f 1, кліщів домашнього пилу Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2, берези Bet v 1. Отримувала базисну терапію з включенням інгаляційних глюкокортикостероїдів, бета-агоністів пролонгованої дії.

Згідно розробленої моделі, P (пацієнта) = 0,05, тобто $< 0,44$, прогнозується «не випадок», тобто недосягнення контролю БА.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2							
3	X1	Динаміка рівня FeNO, %	10				
4	X2	Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibiliзація, шт.	3				
5	X3	Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibiliзації до алергенів котів, міс.	6				
6							

P пацієнта = 0,05
прогнозується недосягнення контролю БА

Рис. 4.4. Скріншот Excel прогнозування ймовірності досягнення контролю бронхіальної астми у дитини (дівчинка 9 років, клінічний випадок 2).

Таким чином, запропонована та обґрунтована математична модель прогнозування ймовірності контролю БА через 12 місяців у дітей шкільного

віку з сенсibiliзацією до алергенів котів, що враховує динаміку рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibiliзація, тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibiliзації до алергенів котів. Чутливість – 94,6 (95% ДІ 90,3–97,4) %, специфічність – 81,2 (95% ДІ 72,9–87,8) %, PPV = 88,8 (95% ДІ 84,5–92,1) %, NPV = 90,5 (95% ДІ 83,8–94,6) %.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Kryvopustova MV. Prediction of asthma control status in school-age children sensitized to cat allergens. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1481-5. doi: 10.36740/WLek202206110.

РОЗДІЛ 5.
РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ
ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ТА СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ДО АЛЕРГЕНІВ КОТІВ

5.1. Клініко-анамнестична характеристика хворих та профіль їх сенсibilізації (проспективне дослідження)

У проспективне дослідження з динамічним спостереженням протягом 12 місяців було включено 128 пацієнтів, які відповідали наступним критеріям включення: встановлений діагноз бронхіальної астми; діти обох статей; вік дитини 6-17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність інформованої згоди дітей від 14 років, батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії невключення: відсутність задокументованого діагнозу бронхіальної астми; вік дитини молодший 6 років; відсутність сенсibilізації щонайменше до одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність важкої коморбідної патології; відсутність інформованої згоди дітей від 14 років, батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні. Критерії виключення із дослідження: відмова дитини, батьків дитини або її законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Серед 128 пацієнтів – 69 хлопчиків (53,91%) та 59 дівчаток (46,09%). Середній вік дітей склав $9,95 \pm 0,28$ років. В анамнезі звертала на себе увагу наявність харчової алергії у 43 (33,59%) хворих, причому в 29,69% мала місце алергія саме до білків коров'ячого молока (38 дітей). У 53,13% було відомо про алергічні захворювання у батьків чи інших близьких родичів (68 осіб). З коморбідностей домінувала наявність алергічного риніту – у 97

(75,78%) та atopічного дерматиту – у 44 (34,38%). Про активне або пасивне тютюнопаління отримана інформація відносно 13 дітей (10,16%).

Критеріям важкої БА відповідали 7 з 128 хворих (5,47%). Перебіг астми був інтермітуючим у 40 (31,25%) хворих, легким персистуючим – 58 (45,31%), середньоважким персистуючим – 23 (17,97%).

Як контрольована астма на початку спостереження за дітьми розглядалася у 72 (56,25%), тобто в 43,75% (56 дітей), на жаль, мала місце частково контрольована та неконтрольована БА. Через 12 місяців спостереження та лікування контрольованою астма стала у 79,69% (102 дитини), таким чином частково контрольована та неконтрольована астма залишилася у 20,31% (26 дітей), що підкреслює важливість подальшого вдосконалення ефективних шляхів комплаєнсу та конкордансу під час лікування.

Під час поглибленого збору анамнезу та пошуку причинно-значущого алергену та тригерів астми до проведення молекулярної алергодіагностики з'ясувалося, що у 106 дітей (82,81%) був постійний контакт з котом вдома.

Усім пацієнтам проводилася шкірна алергологічна проба прик-тест (skin prick test) з екстрактом, стандартизованим за Fel d 1 (5,000 ВАU/mL) задля виявлення сенсibilізації до алергенів котів. Так, папула 3-7 мм спостерігалася у 40 пацієнтів (31,25%), 8-12 мм – у 51 дитини (39,84%), ≥ 13 мм – у 37 осіб (28,91%).

За допомогою багатокомпонентного молекулярного алерготесту конкретизувався індивідуальний профіль сенсibilізації дитини, хворої на БА до алергенів котів – вивчалися утероглобін Fel d 1, сироватковий альбумін Fel d 2, ліпокаліни Fel d 4 та Fel d 7. Частіше мала місце сенсibilізація до однієї з вищезазначених молекул – у 79 (61,71%). Рідше – до двох, а саме у 29 дітей (22,66%), до трьох – 14 (10,94%) та до чотирьох алергенів котів – 6 (4,69%). Серед алергенів котів, без сумніву, переважала сенсibilізація до Fel d 1 – у 122 з 128 дітей (95,31%). Сенсibilізація до Fel d 2 мала місце у 11

з 128 осіб (8,59%). Сенсibilізація до Fel d 4 – у 34 дітей (26,56%). Сенсibilізація до Fel d 7 виявлена у 36 з 128 хворих (28,13%). Сенсibilізацію до основного алергену собаки Can f 1 виявили у 44 пацієнтів (34,38%). Одночасна сенсibilізація до ліпокалінів Fel d 7 та Can f 1 мала місце у 34 дітей (26,56 %).

Проаналізовано поєднання у одного пацієнта сенсibilізації до різних алергенів котів. Так, переважала комбінація утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 – у 16 (12,5%). Поєднання Fel d 1 та Fel d 4 мало місце у 11 (8,59%). Поєднання Fel d 1 та Fel d 2 мало місце у 2 (1,56%). Комбінація трьох алергенів Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 спостерігалася у 11 (8,59%), комбінація Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 – у 1 (0,78%), Fel d 1, Fel d 2 та Fel d 7 – у 2 (1,56%), а чотирьох Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 – у 6 (6,69%) дітей. Поєднана сенсibilізація до трьох ліпокалінів, а саме до Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 мала місце у 17 дітей (13,28%).

Для оцінки кореляційного зв'язку між наявністю контрольованої БА та сенсibilізацією до алергенів котів використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, оскільки для цих даних розподіл відрізняється від нормального. Показаний кореляційний зв'язок між наявністю важкої БА та тютюнопалінням ($r = 0,236$; $p = 0,007$), сенсibilізацією до трьох та більше алергенів котів ($r = 0,414$; $p < 0,001$), до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 ($r = 0,207$; $p = 0,019$). Також виявлено зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми через 12 місяців лікування та тютюнопалінням ($r = -0,280$; $p = 0,001$). При цьому не виявлено кореляційного зв'язку між контролем астми та рівнем загального Ig E ($r = 0,027$; $p = 0,766$).

Аналізуючи молекули, до яких були сенсibilізовані пацієнти, звертає на себе увагу кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 1 та сенсibilізацією до Fel d 7 ($r = 0,299$; $p = 0,001$). Кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 2 та сенсibilізацією до Fel d 7 – $r = 0,385$; $p < 0,001$.

Кореляційний зв'язок між сенсibiliзацією до Fel d 4 та сенсibiliзацією до Fel d 7 – $r = 0,410$; $p < 0,001$, трьома ліпокалінами Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 – сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,715$; $p < 0,001$). Кореляційний зв'язок між сенсibiliзацією до Fel d 7 та кількістю алергенів котів – $r = 0,824$; $p < 0,001$, трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 – $r = 0,650$; $p < 0,001$. Важливо, що підтверджено сильний зв'язок між сенсibiliзацією до Fel d 7 та сенсibiliзацією до Can f 1 ($r = 0,789$; $p < 0,001$). Доведений зворотній кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та кількістю алергенів котів, до яких сенсibiliзована дитина ($r = -0,298$; $p = 0,001$), наявною сенсibiliзацією до Fel d 2 ($r = -0,402$; $p < 0,001$), Fel d 4 ($r = -0,222$; $p = 0,012$), Fel d 7 ($r = -0,295$; $p = 0,001$).

В терапевтичному плані – показано прямий кореляційний зв'язок середньої сили між контролем астми через 12 місяців та проведенням базисної терапії ($r = 0,563$; $p < 0,001$), часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина ($r = -0,614$; $p < 0,001$). В цілому, серед 106 дітей проспективної групи, у котрих мешкав вдома кіт, у 85 (80,19%) осіб кіт був елімінований з приміщення, де проживає дитина. Кореляційний зв'язок елімінації котів з динамікою FeNO – $r = -0,319$; $p < 0,001$. Кореляційний зв'язок між контролем астми через 12 місяців та проведенням АІТ – $r = 0,291$; $p < 0,001$.

5.2. Клінічна динаміка та аналіз функції зовнішнього дихання у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibiliзованих до алергенів котів

Отримані значення медіани АКТ у дітей 6-11 років в терапевтичній групі (№2), яка отримувала АІТ та в терапевтичній групі порівняння (№3), яка не отримувала АІТ, не мали статистично значущої різниці ($p = 0,074$) – 22,5 (95% ДІ 22–25) та 22 (95% ДІ 21–23).

Терапевтична група 1 без АІТ мала позитивну динаміку АКТ на тлі використання базисної терапії БА: початкове значення 15 (95% ДІ 14–19), через 3 місяці 16 (95% ДІ 14–20) ($p = 0,060$), через 6 місяців – 18 (95% ДІ 17–21) ($p < 0,001$), через 9 місяців – 20 (95% ДІ 19–21) ($p < 0,001$), через 12 місяців – 24 (95% ДІ 22–25) ($p < 0,001$) і, з урахуванням тяжкості БА, показань та протипоказань до АІТ, не порівнювалася.

При порівняльному аналізі терапевтичної групи №2, яка отримувала АІТ та терапевтичної групи порівняння №3, яка не отримувала АІТ, дослідження здійснювалося кожні 3 місяці і було показано, що спостерігалася позитивна динаміка приросту показнику АКТ для обох груп. При цьому саме на візиті через 6 місяців динаміка зазначеного показника досягла статистичної значущості в обох групах (табл. 5.1). Так, у дітей групи порівняння, які отримували базисну терапію, показник АКТ становив 22 (95% ДІ 21–23), через 3 місяці 22 (95% ДІ 21–23) ($p = 0,078$), через 6 місяців – 23 (95% ДІ 22–24) ($p < 0,001$), через 9 місяців – 23 (95% ДІ 22–24) ($p < 0,001$), через 12 місяців – 24 (95% ДІ 22–25) ($p < 0,001$). У дітей, в лікуванні яких застосовувалась також АІТ – показник АКТ становив 22,5 (95% ДІ 22–23), через 3 місяці 23 (95% ДІ 22–25) ($p = 0,156$), через 6 місяців – 24 (95% ДІ 23–25) ($p = 0,006$), через 9 місяців – 24,5 (95% ДІ 24–26) ($p < 0,001$), через 12 місяців – 25,5 (95% ДІ 25–26) ($p < 0,001$).

При цьому, що є принципово важливо, через 9 місяців різниця значення медіани АКТ між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,005$), як і на візиті в 12 місяців ($p < 0,001$). Це переконливо свідчить на користь використання АІТ в комплексній терапії зазначеного контингенту хворих.

Окремо проаналізувавши значення медіани АКТ у дітей 12-17 років, отримали тотожну клінічну картину. Так, терапевтична група 1 без АІТ дітей зазначеного більш старшого віку мала позитивну динаміку АКТ

на тлі використання лише базисної терапії БА: початкове значення 16 (95% ДІ 15–20), через 3 місяці 16 (95% ДІ 15–20) ($p = 0,206$), через 6 місяців – 20 (95% ДІ 19–21) ($p < 0,001$), через 9 місяців – 21 (95% ДІ 20–22) ($p < 0,001$), через 12 місяців – 22 (95% ДІ 21–23) ($p < 0,001$) і вона не порівнювалася з іншими клінічними групами.

При дослідженні кожні 3 місяці в динаміці був також здійснений порівняльний аналіз терапевтичної групи №2, яка отримувала АІТ та терапевтичної групи порівняння №3, яка не отримувала АІТ. Так, спостерігалася позитивна динаміка приросту показника АКТ для обох груп. При цьому саме на візиті через 6 місяців динаміка зазначеного показника досягла статистичної значущості в обох групах (табл. 5.2). Так, у дітей групи порівняння, які отримували базисну терапію, показник АКТ становив 20 (95% ДІ 20–21), через 3 місяці 20,5 (95% ДІ 20–22) ($p = 1,000$), через 6 місяців – 21,5 (95% ДІ 21–23) ($p < 0,001$), через 9 місяців – 22 (95% ДІ 21–23) ($p = 0,002$), через 12 місяців – 23 (95% ДІ 22–24) ($p < 0,001$). У дітей, в лікуванні яких застосовувалась також АІТ – показник АКТ становив 22 (95% ДІ 20–23), через 3 місяці 22 (95% ДІ 21–23) ($p = 0,125$), через 6 місяців – 23 (95% ДІ 21–24) ($p = 0,016$), через 9 місяців – 23,5 (95% ДІ 22–24) ($p = 0,002$), через 12 місяців – 24 (95% ДІ 23–25) ($p = 0,002$).

Також, як і при спостереженні дітей більш молодшого шкільного віку, через 9 місяців різниця значення медіани АКТ між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,031$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,008$). Це також підкреслює терапевтичний вигравш від клінічного використання АІТ як патогенетичного напрямку лікування задля зниження чутливості дитини до причинно-значущого алергену.

Таблиця 5.1

**Динаміка астма-контроль тесту у дітей віком 6-11 років з бронхіальною астмою
та сенсibiliзацією до алергенів котів на тлі терапії**

	0	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс
Терапевтична група №1, n = 65	15 [13; 21]	16 [13; 21] p = 0,060 #	18 [16; 22] p < 0,001 #	20 [18; 23] p < 0,001 #	24 [19; 25] p < 0,001 #
Терапевтична група №2, n = 22	22,5 [22; 25]	23 [22; 25] p = 0,156 #	24 [23; 25] p = 0,006 #	24,5 [24; 26] p < 0,001 #	25,5 [25; 26] p < 0,001 #
Терапевтична група №3, n = 40	22 [21; 23]	22 [21; 23] p = 0,078 *	23 [21; 24] p < 0,001 *	23,0 [21; 24] p < 0,001 *	24 [22; 24] p < 0,001 *
p між групами №2 та №3	0,074 #	0,055 #	0,070 *	0,005 *	< 0,001 #

Примітки:

– в одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона;

* – в обох групах розподіл даних не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Таблиця 5.2

**Динаміка астма-контроль тесту у дітей віком 12-17 років з бронхіальною астмою
та сенсibiliзацією до алергенів котів на тлі терапії**

	0	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс
Терапевтична група №1, n = 31	16 [14; 20]	16 [14; 20] p = 0,206	20 [17; 21] p < 0,001	21 [18; 22] p < 0,001	22 [19; 23] p < 0,001
Терапевтична група №2, n = 10	22 [20; 23]	22 [21; 23] p = 0,125	23 [22; 24] p = 0,016	23,5 [23; 24] p = 0,002	24 [23; 24] p = 0,002
Терапевтична група №3, n = 14	20 [20; 21]	20,5 [20; 22] p = 1,000	21,5 [21; 23] p < 0,001	22,0 [22; 23] p = 0,002	23 [22; 23] p < 0,001
p між групами №2 та №3	0,313	0,098	0,109	0,031	0,008

Примітка.

В одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона.

Серед біомаркерів БА ми аналізували рівень фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) – спостерігалось його підвищення (> 20 ppb) у всіх дітей як віддзеркалення еозинофільного запалення в дихальних шляхах. При цьому при інтермітуючому та легкому персистуючому перебігу показник FeNO складав $31,10$ (95% ДІ $30,42-31,78$) ppb, при середньоважкому – $34,65$ (95% ДІ $31,71-37,60$) ppb, при важкому – $37,14$ (95% ДІ $32,96-41,33$) ppb. Спостерігалася статистично значуща різниця між показником для важкої та інтермітуючої або легкої персистуючої БА ($p < 0,001$), між показником для середньоважкої та інтермітуючої або легкої персистуючої БА ($p=0,026$), а для важкої та середньоважкої астми – відсутня статистично значуща різниця ($p = 0,133$).

Що важливо для досягнення контролю БА через 12 місяців лікування – динаміка рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) ($r = 0,510$; $p < 0,001$), а не лише початкове значення FeNO ($r = -0,216$; $p = 0,015$). Без сумніву, сам показник FeNO не слід розглядати як маркер астми, проте він важливий для аналізу відповіді на терапію, котра проводиться. Знайдено кореляційний зв'язок між динамікою FeNO та часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає хвора дитина ($r = -0,319$; $p < 0,001$), сенсibiliзацією до трьох та більше алергенів котів ($r = -0,368$; $p < 0,001$), проведенням базисної терапії астми ($r = 0,384$; $p < 0,001$).

Аналізуючи динаміку FeNO в різних терапевтичних групах при проспективному дослідженні (табл. 5.3), показано, що, в цілому, спостерігалася статистично значуща різниця між початковим показником FeNO та його значенням через 12 міс лікування ($p < 0,001$). Проте, і через 12 місяців спостерігалось значення FeNO > 20 ppb у 127 дітей (99,22%), у 1 хворого (0,78%) цей показник дорівнював 20 ppb. При інтермітуючому та легкому персистуючому перебігу БА показник FeNO складав $24,47$ (95% ДІ $23,92-25,02$) ppb, при середньоважкому – $28,57$ (95% ДІ $26,34-30,79$) ppb, при важкому – $33,29$ (95% ДІ $30,01-36,56$) ppb. Спостерігалася статистично

значуща різниця між показником для важкої та інтермітуючої або легкої персистоуючої астми ($p < 0,001$), для середньоважкої та інтермітуючої або легкої персистоуючої БА ($p < 0,001$), для важкої та середньоважкої БА ($p=0,023$).

Таблиця 5.3

**Динамічна оцінка показника FeNO у дітей шкільного віку
з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до алергенів котів**

	0	12 міс
Терапевтична група №1, n=96	32,59 ± 4,95	26,59 ± 4,27 $p < 0,001$
Терапевтична група №2, n=32	30,50 ± 2,92	22,97 ± 1,56 $p < 0,001$
Терапевтична група №3, n=40	31,18 ± 4,36	24,80 ± 3,72 $p < 0,001$
p між групами №2 та №3	$p = 0,703$	$p = 0,012$

Примітка.

В одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона.

За початковим показником FeNO терапевтична група (№2), яка отримувала АІТ та терапевтична група порівняння (№3), яка не отримувала АІТ, не мали статистично значущої різниці ($p = 0,703$), тобто були порівняні – на початковому візиті 30,50 (95% ДІ 29,45–31,55) ppb та 31,18 (95% ДІ 29,78–32,57) ppb відповідно. При динамічному спостереженні через 12 місяців зазначено зниження цього показника до 22,97 (95% ДІ 22,41–23,53) ppb та 24,80 (95% ДІ 23,61–25,99) ppb відповідно ($p < 0,001$ для обох терапевтичних груп порівняно з початковим вимірюванням FeNO). Стосовно терапевтичної

групи порівняння №1, яка не отримувала АІТ – середнє значення показника FeNO через 12 міс становило 26,59 (95% ДІ 25,73–27,46) % ($p < 0,001$), порівняно з початковим 32,59 (95% ДІ 31,59–33,60) %.

Важливо, що різниця значення середнього показника FeNO між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,012$) на візиті в 12 місяців, свідчить про внесок АІТ в схему комплексної терапії школярів з БА, сенсibiliзованих до алергенів котів, які отримують базисну терапію. Кореляційний зв'язок між елімінацією kota та динамікою FeNO – $r = -0,319$; $p < 0,001$. Тобто, елімінаційні заходи, базисна терапія та АІТ є тими терапевтичними стратегіями, що мають доведений ефект на показник еозинофільного запалення при БА. [107]

Зазначений кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми на початку лікування та показником ОФВ₁ ($r = 0,251$; $p = 0,004$). Показаний кореляційний зв'язок між наявністю важкої БА та наявним контролем астми на початку спостереження за дитиною ($r = -0,381$; $p < 0,001$), значеннями FeNO – початковими ($r = 0,287$; $p = 0,001$) та його динамікою ($r = -0,327$; $p < 0,001$), показником ОФВ₁ ($r = -0,553$; $p < 0,001$).

Вивчення клініко-функціональних показників у дітей шкільного віку з БА, сенсibiliзованих до алергенів котів, включало аналіз спірометричних показників функції зовнішнього дихання, зокрема, динаміку середнього показника об'єму форсованого видиху за 1 секунду (табл. 5.4). При цьому за середнім показником ОФВ₁ терапевтична група (№2), яка отримувала АІТ та терапевтична група порівняння (№3), яка не отримувала АІТ, не мали статистично значущої різниці ($p = 0,516$), тобто були порівняні – на початковому візиті 85,47 (95% ДІ 83,04–87,89) % та 84,70 (95% ДІ 81,72–87,68) % відповідно.

При динамічному спостереженні через кожні 3 місяці виявлено зростання показника ОФВ₁ у дітей обох зазначених терапевтичних груп. У

дітей, які отримували АІТ в комплексному лікуванні, середнє значення показника ОФВ₁ через 3 міс становило 85,81 (95% ДІ 83,46–88,17) % ($p = 0,118$), через 6 місяців – 88,63 (95% ДІ 86,90–90,35) % ($p < 0,001$), через 9 місяців – 90,69 (95% ДІ 89,22–92,16) % ($p < 0,001$), через 12 місяців – 91,78 (95% ДІ 90,4–93,16) % ($p < 0,001$), порівняно з початковим 85,47 (95% ДІ 83,04–87,89) %.

Стосовно терапевтичної групи порівняння №3, яка не отримувала АІТ – середнє значення показника ОФВ₁ через 3 міс становило 85,05 (95% ДІ 82,24–87,86) % ($p = 0,119$), через 6 місяців – 86,72 (95% ДІ 84,13–89,32) % ($p < 0,001$), через 9 місяців – 88,53 (95% ДІ 86,33–90,72) % ($p < 0,001$), через 12 місяців – 90,15 (95% ДІ 88,55–91,75) % ($p < 0,001$), порівняно з початковим 84,70 (95% ДІ 81,72–87,68) %.

Терапевтична група №1 без АІТ також мала позитивну динаміку середнього показника об'єму форсованого видиху за 1 секунду, але, приймаючи до уваги наявну тяжкість БА, відомі показання та протипоказання до АІТ, вона не порівнювалася. Зазначений показник ОФВ₁ початковий був 79,83 (95% ДІ 76,08–83,57) %, через 3 міс становив 79,92 (95% ДІ 76,32–83,53) % ($p = 0,527$), через 6 місяців – 82,33 (95% ДІ 79,17–85,48) % ($p < 0,001$), через 9 місяців – 84,17 (95% ДІ 81,05–87,30) % ($p < 0,001$), через 12 місяців – 86,17 (95% ДІ 83,25–89,10) % ($p < 0,001$).

При цьому, як і при аналізі АКТ, через 9 місяців різниця значення середнього показника ОФВ₁ між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,043$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,018$), що віддзеркалює динаміку цього показника функції зовнішнього дихання за умов використання та не використання АІТ.

Тотожною була динаміка ПОШ_{вид} (табл. 5.5). За його середнім показником терапевтична група №2, яка отримувала АІТ та терапевтична група порівняння №3, яка не отримувала АІТ, також не мали статистично

значущої різниці ($p = 0,368$), тобто були порівняні – на початковому візиті 89,44 (95% ДІ 87,48–91,40) % та 88,15 (95% ДІ 85,54–90,76) % відповідно.

На тлі терапії, що проводилася, при спостереженні через кожні 3 місяці, виявлено зростання середнього значення ПОШ_{вид} у дітей обох зазначених терапевтичних груп. У дітей, які отримували АІТ в комплексному лікуванні, його середнє значення через 3 міс становило 89,59 (95% ДІ 87,61–91,58) % ($p = 0,090$), через 6 місяців – 90,56 (95% ДІ 89,05–92,08) % ($p = 0,004$), через 9 місяців – 92,41 (95% ДІ 91,18–93,63) % ($p < 0,001$), через 12 місяців – 94,31 (95% ДІ 93,17–95,45) % ($p < 0,001$), порівняно з із зазначеним початковим.

В терапевтичній групі порівняння №3, яка не отримувала АІТ – середнє значення показника ПОШ_{вид} через 3 місяці становило 88,38 (95% ДІ 85,71–91,04) % ($p = 0,067$), через 6 місяців – 89,22 (95% ДІ 87,01–91,44) % ($p = 0,012$), через 9 місяців – 90,75 (95% ДІ 89,25–92,25) % ($p < 0,001$), через 12 місяців – 92,72 (95% ДІ 91,34–94,11) % ($p < 0,001$), порівняно з початковим.

Терапевтична група №1 без АІТ також мала позитивну динаміку середнього показника ПОШ_{вид}, але, з тих же міркувань, вона не порівнювалася. Зазначений показник ПОШ_{вид} початковий був 84,13 (95% ДІ 81,73–86,52) %, через 3 міс становив 84,20 (95% ДІ 81,17–86,63) % ($p = 0,107$), через 6 місяців – 85,56 (95% ДІ 83,47–87,66) % ($p < 0,001$), через 9 місяців – 87,66 (95% ДІ 85,84–89,47) % ($p < 0,001$), через 12 місяців – 90,05 (95% ДІ 88,35–91,76) % ($p < 0,001$).

Як і для показника ОФВ₁, саме через 9 місяців різниця значення середнього значення ПОШ_{вид} між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,029$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,036$).

Таблиця 5.4

Середні значення ОФВ₁ у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до алергенів котів

	0	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс
Терапевтична група №1, n = 96	79,83 ± 11,72	79,92 ± 11,27 p = 0,527 *	82,33 ± 9,85 p < 0,001 #	84,17 ± 9,77 p < 0,001 #	86,17 ± 9,14 p < 0,001 #
Терапевтична група №2, n = 32	85,47 ± 6,73	85,81 ± 6,53 p = 0,118 #	88,63 ± 4,8 p < 0,001 #	90,69 ± 4,08 p < 0,001 #	91,78 ± 3,83 p < 0,001 #
Терапевтична група №3, n = 40	84,70 ± 9,31	85,05 ± 8,80 p = 0,119 #	86,72 ± 8,10 p < 0,001 #	88,53 ± 6,86 p < 0,001 #	90,15 ± 5,01 p < 0,001 #
p між групами №2 та №3	p = 0,516 #	p = 0,464 #	p = 0,192 #	p = 0,043 #	p = 0,018 #

Примітки:

– в одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона;

* – в обох групах розподіл даних не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стюдента.

Таблиця 5.5

Середні значення ПОШ_{вид} у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до алергенів котів

	0	3 міс	6 міс	9 міс	12 міс
Терапевтична група №1, n = 96	84,13 ± 11,84	84,20 ± 11,99 p = 0,107 #	85,56 ± 10,33 p < 0,001 #	87,66 ± 8,96 p < 0,001 #	90,05 ± 8,41 p < 0,001 #
Терапевтична група №2, n = 32	89,44 ± 5,43	89,59 ± 5,50 p = 0,090 *	90,56 ± 4,20 p = 0,004 *	92,41 ± 3,39 p < 0,001 #	94,31 ± 3,16 p < 0,001 #
Терапевтична група №3, n = 40	88,15 ± 8,15	88,38 ± 8,34 p = 0,067 #	89,22 ± 6,92 p = 0,012 #	90,75 ± 4,68 p < 0,001 #	92,72 ± 4,33 p < 0,001 #
p між групами №2 та №3	p = 0,368 #	p = 0,289 #	p = 0,252 #	p = 0,029 #	p = 0,036 #

Примітки:

– в одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона;

* – в обох групах розподіл даних не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Отже, це свідчить про тотожність динаміки $ОФВ_1$ та $ПОШ_{вид}$ і підкреслює роль алерген-специфічної імунотерапії як терапевтичної стратегії, котра є обґрунтованим доповненням до базисної терапії БА, зменшує клінічні симптоми захворювання, покращує реактивність бронхів та модифікує природний перебіг цього алергічного захворювання.

5.3. Оцінка якості життя дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibiliзованих до алергенів котів

Динамічна оцінка показників якості життя здійснювалася на початку та через 12 місяців спостереження і лікування хворого згідно опитувальника «Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ)», і загальний показник ЯЖ наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Динамічна оцінка показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до алергенів котів (загальна оцінка за опитувальником MiniPAQLQ)

	0	12 міс
Терапевтична група №1, n=96	4,63 ± 0,58	4,91 ± 0,64 p < 0,001
Терапевтична група №2, n=32	4,93 ± 0,30	5,64 ± 0,34 p < 0,001
Терапевтична група №3, n=40	4,83 ± 0,39	5,09 ± 0,41 p < 0,001
p між групами №2 та №3	p = 0,077	p < 0,001

Примітка. В одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона.

69 хворих з інтермітуючою та легкою персистуючою БА, які не отримували АІТ, мали загальний показник ЯЖ 4,96 (95% ДІ 4,91–5,01) напочатку та 5,28 (95% ДІ 5,24–5,33) через 12 місяців ($p < 0,001$). При аналізі окремих показників спостерігалася тотожна динаміка, причому для клінічних симптомів та емоцій їх різниця досягла статистичної значущості ($p < 0,001$) – для клінічних симптомів 4,96 (95% ДІ 4,90–5,10) напочатку та 5,38 (95% ДІ 5,31–5,45) через 12 місяців, для емоцій 5,01 (95% ДІ 4,94–5,09) напочатку та 5,32 (95% ДІ 5,24–5,40) через 12 місяців. Для активності – 4,89 (95% ДІ 4,81 – 4,98) напочатку та 5,04 (95% ДІ 4,95–5,13) через 12 місяців ($p < 0,001$).

В групі 29 хворих з інтермітуючою та легкою персистуючою БА, які отримували АІТ, динаміка загального показника ЯЖ та усіх трьох окремих показників досягла статистичної значущості ($p < 0,001$). Так, показник ЯЖ становив 5,01 (95% ДІ 4,95–5,07) напочатку та 5,73 (95% ДІ 5,66–5,79) через 12 місяців, при оцінці клінічних симптомів – 5,06 (95% ДІ 4,94–5,18) напочатку та 5,89 (95% ДІ 5,80–5,97) через 12 місяців, емоцій – 4,92 (95% ДІ 4,84–5,00) напочатку та 5,59 (95% ДІ 5,46–5,71) через 12 місяців, активності – 5,03 (95% ДІ 4,90–5,17) напочатку та 5,60 (95% ДІ 5,48–5,72) через 12 місяців.

20 дітей з середньотяжкою астмою, які не отримували АІТ та 3 дітей з середньотяжкою астмою, які отримували АІТ, покращили свої показники ЯЖ. Тотожна динаміка загального показника ЯЖ спостерігалася і в групі дітей з важкою БА (7 пацієнтів, які не отримували АІТ) – 3,24 (95% ДІ 3,13–3,35) напочатку та 3,47 (95% ДІ 3,36–3,59) через 12 місяців ($p < 0,001$). Однак, за клінічними симптомами зазначена різниця не була статистично значущою – 3,55 (95% ДІ 3,35–3,74) напочатку та 3,71 (95% ДІ 3,54–3,86) через 12 місяців ($p = 0,063$). Для емоцій та активності – 3,21 (95% ДІ 3,13–3,30) напочатку та 3,46 (95% ДІ 3,38–3,55) через 12 місяців ($p = 0,016$) та 2,67 (95% ДІ 2,36–2,98) напочатку та 3,00 (95% ДІ 2,75–3,25) через 12 місяців ($p = 0,031$) відповідно.

В цілому ж, було проаналізовано показник ЯЖ в терапевтичній групі №2, тобто 32 дітей, які отримували АІТ та терапевтичній групі порівняння №3, тобто 40 дітей, які не отримували АІТ і котрих згідно клінічної характеристики можна порівнювати с терапевтичною групою №2. Так, початкове значення показника ЯЖ на початку спостереження та лікування становило 4,93 (95% ДІ 4,83–5,04) та 4,83 (95% ДІ 4,70–4,95) відповідно, статистично значущої різниці не було ($p = 0,077$). Домінували відповіді «деякий час», «іноді», «дещо турбувало», «трохи турбувало».

Через 12 місяців цей загальний показник ЯЖ становив 5,64 (95% ДІ 5,51–5,76) ($p < 0,001$) в групі дітей, які отримували на тлі базисної терапії АІТ та 5,09 (95% ДІ 4,96–5,22) ($p < 0,001$) в терапевтичній групі №3. Принципово важливо – показана статистично значуща різниця в загальному показнику ЯЖ через 12 місяців лікування з АІТ та без АІТ. Домінували відповіді «іноді», «майже ніколи», «трохи турбувало», «майже не турбувало».

Терапевтична група №1 без АІТ не аналізувалася у порівнянні з іншими групами, а в динаміці цей показник на тлі базисної терапії збільшився від початкового 4,63 (95% ДІ 4,51–4,75) до 4,91 (95% ДІ 4,78–5,04) ($p < 0,001$) через 12 місяців.

Щодо аналізу якості життя за симптомами, емоційною функцією та активністю (табл. 5.7, 5.8, 5.9), отримана тотожна динаміка. Так, початкове значення оцінки клінічних симптомів за допомогою опитувальника якості життя MiniPAQLQ в терапевтичній групі №1 – 4,66 (95% ДІ 4,55–4,77), терапевтичній групі №2 – 4,98 (95% ДІ 4,83–5,12), терапевтичній групі №3 – 4,81 (95% ДІ 4,69–4,94). Через 12 місяців – 4,97 (95% ДІ 4,82–5,12) ($p < 0,001$), 5,78 (95% ДІ 5,64–5,93) ($p < 0,001$), 5,15 (95% ДІ 5,01–5,30) ($p < 0,001$) відповідно. Початкові значення між групами №2 та №3 статистично значуще не відрізнялися ($p = 0,087$). В двох порівняльних групах №2 та №3 показана статистично значуща різниця в

зазначеному показнику ЯЖ через 12 місяців лікування з АІТ та без АІТ ($p < 0,001$).

Таблиця 5.7

Динамічна оцінка симптомів при визначенні показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до алергенів котів (за опитувальником MiniPAQLQ)

	0	12 міс
Терапевтична група №1, n=96	4,66 ± 0,54	4,97 ± 0,74 $p < 0,001$
Терапевтична група №2, n=32	4,98 ± 0,40	5,78 ± 0,40 $p < 0,001$
Терапевтична група №3, n=40	4,81 ± 0,39	5,15 ± 0,45 $p < 0,001$
p між групами №2 та №3	$p = 0,087$	$p < 0,001$

Примітка. В одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона.

Початкове значення оцінки якості життя за емоційною функцією в терапевтичній групі №1 – 4,70 (95% ДІ 4,58–4,83), терапевтичній групі №2 – 4,85 (95% ДІ 4,74–4,96), терапевтичній групі №3 – 4,91 (95% ДІ 4,76–5,05). Через 12 місяців – 4,98 (95% ДІ 4,85–5,11) ($p < 0,001$), 5,78 (95% ДІ 5,34–5,66) ($p < 0,001$), 5,16 (95% ДІ 5,01–5,31) ($p < 0,001$) відповідно. Початкові значення між групами №2 та №3 статистично значуще не відрізнялися ($p = 0,687$). Для них показана статистично значуща різниця в зазначеному показнику ЯЖ через 12 місяців лікування з АІТ та без АІТ ($p = 0,007$).

Таблиця 5.8

Динамічна оцінка емоційної функції при визначенні показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до алергенів котів (за опитувальником MiniPAQLQ)

	0	12 міс
Терапевтична група №1, n=96	4,70 ± 0,62	4,98 ± 0,65 p < 0,001 #
Терапевтична група №2, n=32	4,85 ± 0,31	5,78 ± 0,40 p < 0,001 #
Терапевтична група №3, n=40	4,91 ± 0,44	5,16 ± 0,50 p < 0,001 *
p між групами 2 та 3	p = 0,687 #	p = 0,007 *

Примітки:

– в одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона;

* – в обох групах розподіл даних не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Щодо оцінки активності – початкове значення в терапевтичній групі №1 – 4,87 (95% ДІ 4,65–5,09), терапевтичній групі №2 – 4,95 (95% ДІ 4,74–5,11), терапевтичній групі №3 – 4,74 (95% ДІ 4,57–4,91). Через 12 місяців – 5,10 (95% ДІ 4,84–5,35) (p < 0,001), 5,52 (95% ДІ 5,38–5,67) (p < 0,001), 4,87 (95% ДІ 4,70–5,04) (p = 0,250) відповідно. Початкові значення між групами №2 та №3 статистично значуще не відрізнялися (p = 0,170). Для них показана статистично значуща різниця в зазначеному показнику ЯЖ через 12 місяців лікування з АІТ та без АІТ (p < 0,001).

Таблиця 5.9

Динамічна оцінка активності при визначенні показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibiliзованих до алергенів котів (за опитувальником MiniPAQLQ)

	0	12 міс
Терапевтична група №1, n=96	4,87 ± 1,08	5,10 ± 1,25 p < 0,001
Терапевтична група №2, n=32	4,95 ± 0,44	5,52 ± 0,40 p < 0,001 *
Терапевтична група №3, n=40	4,74 ± 0,53	4,87 ± 0,54 p = 0,250
p між групами №2 та №3	p = 0,170	p < 0,001 *

Примітки:

– в одній чи обох групах розподіл даних відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона;

* – в обох групах розподіл даних не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Показаний кореляційний зв'язок між показником ЯЖ на початку дослідження та ОФВ₁ (r = 0,526; p < 0,001), ПОШ_{вид} (r = 0,556; p < 0,001), початковим показником FeNO (r = -0,193; p = 0,029), тяжкістю БА (r = -0,629; p < 0,001).

Показаний кореляційний зв'язок між показником ЯЖ через 12 місяців та ОФВ₁ (r = 0,599; p < 0,001), ПОШ_{вид} (r = 0,545; p < 0,001), АКТ (r = 0,377; p < 0,001), часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з

приміщення, де мешкає дитина ($r = 0,234$; $p = 0,008$), тяжкістю БА ($r = -0,560$; $p < 0,001$), проведенням АІТ ($r = 0,620$; $p < 0,001$).

Таким чином, можна зробити висновок про початкове зниження показника ЯЖ дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до алергенів котів, причому як загального, так і за даними щодо симптомів, емоційної функції та активності. На тлі базисної терапії БА мала місце односпрямована позитивна динаміка зазначених показників, що мала статистичну значимість. При цьому аналіз зазначених показників між терапевтичними групами №2 та №3 через 12 місяців статистично значимо відрізнявся – для емоційної функції $p = 0,007$, для симптомів, активності та загального показника ЯЖ $p < 0,001$, що свідчить про важливість використання на тлі базисної терапії АІТ як терапевтичної стратегії, котра покращує якість життя цих дітей. [12]

5.4. Аналіз ефективності алерген-специфічної імунотерапії у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму та сенсibilізованих до алергенів котів

Як відомо, алерген-специфічна імунотерапія є єдиним хворобомодифікуючим методом, що впливає саме на перебіг алергічного захворювання. Серед 128 пацієнтів 32 (25%) дитини на тлі базисної терапії отримували АІТ, а саме 10 (31,25%) дівчаток та 22 (68,75%) хлопчика. Середній вік хворих склав $10,28 \pm 3,23$ роки.

Вибір методу проведення АІТ базувався на особливостях клінічного перебігу захворювання, прихильності до лікування, можливості відвідування лікаря та лікувального закладу, фармакоекономічного обґрунтування. Сьогодні екстракти алергенів для АІТ в Україні вводяться в організм у вигляді підшкірних ін'єкцій та сублінгвально у вигляді спрею або таблеток. Так, 13 дітей отримували АІТ з використанням Алксоїд полімеризованого екстракту алергену (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді суспензії для

підшкірного введення (2000 ТО/мл та 10000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів шерсті kota. 19 дітей – АІТ з використанням Оралтек (моноалерген) (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді сублінгвального спрею (30 000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів шерсті kota.

Клінічно характеризуючи дітей, які отримували АІТ, слід зазначити, що перебіг астми був інтермітуючим у 11 (34,38%) хворих, легким персистуючим – 18 (56,25%), середньоважким персистуючим – 3 (9,38%). 2 дітей з середньоважким персистуючим перебігом БА мали підшкірне введення Алксоїд, 1 дитина з середньоважким персистуючим перебігом – Оралтек сублінгвально. При легкому персистуючому перебігу БА – 7 пацієнтів отримували Алксоїд підшкірно, 11 – Оралтек сублінгвально. При інтермітуючому перебігу – 4 мали Алксоїд підшкірно, 7 – Оралтек сублінгвально.

Щодо коморбідності та алергічно обтяженого анамнезу – 23 (71,88%) дитини мали супутній алергійний риніт, 6 (18,75%) дітей – atopічний дерматит в анамнезі, тобто АР був поширеною супутньою патологією.

Рівень загального Іg Е складав 483,8 (95% ДІ 296,8 – 670,8) kUA/L.

При вивченні профілю сенсibilізації зазначено, що всі 32 дитини (100%) мали сенсibilізацію до Fel d 1, що відповідало критеріям включення пацієнтів до дослідження та лікування за допомогою АІТ. Сенсibilізації до Fel d 2 не було виявлено в жодному з випадків. Сенсibilізація до Fel d 4 та Fel d 7 спостерігалася у 11 (34,38%) та 10 (31,25%) пацієнтів відповідно. Комбінація Fel d 1 та Fel d 4 відмічена у 4 (12,5%) дітей, Fel d 1 та Fel d 7 – 3 (9,38%), Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 – у 7 (21,88%) дітей.

Всі діти на тлі АІТ отримували базисну терапію бронхіальної астми.

Щодо елімінації kota з приміщення, де мешкала дитина, слід зазначити наступне. У 6 хворих кіт взагалі дома не мешкав. Щодо решти 26 пацієнтів, то в динаміці клінічного спостереження та лікування, в усіх цих випадках відбулася елімінація kota з приміщення, де мешкала дитина: через 1 місяць

після включення пацієнта до дослідження – в 6 випадках, через 2 місяці – в 1 випадку, через 3 місяці – в 5 випадках, через 4 місяці – в 1 випадку, через 5 місяців – в 1 випадку, через 8 місяців – в 3 випадках, через 9 місяців – в 1 випадку, через 10 місяців – в 1 випадку, через 11 місяців – в 1 випадку, через 12 місяців – в 6 випадках. Проте нерідко контакт з котами у дітей продовжувався, зокрема, при відвідуванні бабусі, дідуся тощо. Крім того, відома наявність алергенів котів і в приміщеннях, де вони постійно не мешкають, наприклад, громадському транспорті.

Оцінка ефективності АІТ була проведена на основі комплексної оцінки ефективності лікування, а саме визначення в динаміці показників зовнішнього дихання, рівня FeNO, аналізу астма-контроль тесту та показників якості життя.

Аналіз астма-контроль тесту у дітей, які отримували АІТ, як було зазначено вище, здійснювався диференційовано для пацієнтів 6-11 років та 12-17 років, проте результати лікування були подібними. Так, у всіх дітей 6-17 років при клінічному огляді через 6 місяців від початку включення пацієнта до дослідження спостерігалася позитивна динаміка зазначеного показника АКТ і вона досягала ступеня статистичної значущості. Через 9 місяців різниця значення медіани АКТ між групою дітей, що отримувала АІТ та групою порівняння, досягла статистичної значущості ($p = 0,005$), підкреслюючи важливе клінічне АІТ як напрямку лікування дітей 6-17 річного віку з астмою та наявною сенсibiliзацією до алергенів котів (табл. 5.1, 5.2).

При динамічному вивченні рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO), зазначено, що мала місце статистично значуща різниця між середнім значенням показнику FeNO через 12 місяців 22,97 (95% ДІ 22,41–23,53) ppb в групі пацієнтів, котрі отримували АІТ на тлі базисної терапії та 24,80 (95% ДІ 23,61–25,99) ppb в групі дітей, котрі отримували

лише базисну терапію ($p = 0,012$). Отже, АІТ має доведений вплив на зазначений показник еозинофільного запалення (табл. 5.3).

Щодо показників функції зовнішнього дихання, – через 9 місяців різниця середнього показника $ОФВ_1$ між групою дітей, які мали базисну терапію і АІТ та терапевтичною групою дітей, які мали лише базисну терапію, досягла статистичної значущості ($p = 0,043$) (табл. 5.4). При аналізі кожні 3 місяці, також саме через 9 місяців різниця значення середнього значення ПОШвид між зазначеними групами пацієнтів досягла ступеня статистичної значущості ($p = 0,029$), що вказує на доцільність включення АІТ до комплексної терапії зазначених хворих, із урахуванням сенсibilізації до алергенів котів (табл. 5.5). Тобто, динаміка показників функції зовнішнього дихання була тотожною до клінічних показників за даними вивчення АКТ. [9]

Вказана позитивна клініко-лабораторна-інструментальна динаміка на тлі лікування із залученням АІТ обумовила і динаміку показника якості життя, що оцінювався за опитувальником MiniPAQLQ. Так, різниця в загальному показнику ЯЖ через 12 місяців лікування з АІТ та без АІТ ($p < 0,001$) свідчить на користь використання АІТ (табл. 5.6). При цьому була різниця і в показнику якості життя, котрий оцінював симптоми ($p < 0,001$), вивчав емоційну функцію ($p = 0,007$), аналізував активність дитини з БА ($p < 0,001$) (табл. 5.7, 5.8, 5.9).

Клінічний випадок: хлопчик А., 9 річного віку, має встановлений клінічний діагноз БА, легкий персистуючий перебіг, контрольована. Супутній діагноз: алергічний риніт персистуючий цілорічний; харчова алергія на молоко. Кіт мешкав вдома, його елімінували з приміщення, де проживала дитина, через 3 місяці після включення пацієнта до дослідження та проведення молекулярної алергодіагностики. Fel d 1 – 27,07 kU/l (4-й клас сенсibilізації), Fel d 2 – не виявлено, Fel d 4 – не виявлено, Fel d 7 – 8,75 kU/l

(3-й клас сенсibiliзації). Цей кіт був відданий бабусі, яка проживала в іншому будинку, проте дитина продовжувала мати з ним періодичний контакт. Рівень загального Ig E – 448 kUA/L. FeNO – 33 ppb, ОФВ₁ – 83%, АКТ – 23, загальна оцінка ЯЖ за опитувальником MiniPAQLQ – 4,77.

Дитина отримувала базисну терапію БА: флютиказону пропіонат (дозований аерозольний інгалятор зі спейсером). Також мав курси лікування алергічного риніту із використанням назального спрею мометазону фууроату. Отримував АІТ: Оралтек (моноалерген) (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді сублінгвального спрею (30 000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів шерсті кота по 2 вприскування 1 раз на добу (розпилення під язик та на спинку язика).

Тривалість спостереження на тлі застосування АІТ була 12 місяців, проте у подальшому дитина продовжувала призначену терапію. Переносимість лікування була доброю, побічні реакції у вигляді нежиті та незначного свербіж у роті спостерігалися тільки при першому введенні препарату та не потребували прийому протиалергічних препаратів. Динаміка захворювання була позитивною, протягом зазначеного періоду був 1 епізод загострення БА на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції. FeNO через 3 місяці – 25 ppb, через 12 місяців – 23 ppb. ОФВ₁ через 3 місяці – 85%, через 12 місяців – 91 %. АКТ через 3 місяці – 24, через 12 місяців – 25. Показник ЯЖ через 12 місяців – 5,69. Цей клінічний випадок ілюструє ефективність та профіль безпеки терапії, що використовувалася, її вплив на клінічні та лабораторно-інструментальні показники.

Згідно з існуючими рекомендаціями АІТ необхідно продовжувати терміном на 3-5 років. Однак, отримані дані свідчать про позитивний вплив алерген-специфічної імунотерапії вже наприкінці першого року лікування.

Таким чином, включення АІТ до комплексного лікування дітей шкільного віку з БА та сенсibiliзацією до алергенів котів призводить не лише до покращення окремих клінічних показників, функції зовнішнього

дихання, зменшення вираженості еозинофільного запалення, тобто впливає на патогенетичні ланки захворювання, але й сприяє покращенню якості життя цих пацієнтів, що є стратегічним завданням для клініциста.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Кривоустова МВ. Аналіз результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Вісн. проблем біології і медицини. 2022;(2 Т 2):196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-192-200.
2. Кривоустова МВ. Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів. Здоров'я дитини. 2022;17(2):91-4. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1500.
3. Kryvopustova M. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(3):76-82. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Медико-соціальна значущість проблеми бронхіальної астми у дітей, її актуальність до тепер залишаються вкрай високими. Її поширеність, особливо серед дітей, зростає в багатьох країнах, в тому числі в Україні. [5, 18, 75, 81] У віковому аспекті найбільша поширеність БА реєструється у шкільному віці. [1,17] Вона впливає на різні аспекти життя дітей, такі як фізичні, емоційні, соціальні та освітні. [104]

Різні алергени сенсibiliзують дихальні шляхи у дітей, створюючи у схильних осіб умови для розвитку БА. У цілому ж, після кліщів домашнього пилу, друге місце за причетністю до виникнення алергічних респіраторних захворювань займають коти. Приблизно 30% хворих на алергічну астму мають алергію саме на котів, а понад 50% осіб, у яких є сенсibiliзація до алергенів котів, – діагноз БА. [39, 184]

Виконано наукову роботу з прогнозування клінічного перебігу, досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів котів, оцінки ефективності їх лікування. Її мета – покращення результатів лікування БА у дітей шкільного віку, сенсibiliзованих до алергенів котів шляхом прогнозування клінічного перебігу та ефективності терапії. Задля її досягнення було проведено дослідження з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини. Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (20.10.2020 р., протокол №137).

Дослідження складалося з 2 підготовчих та 5 основних етапів.

Підготовчий етап №1 – вивчення сучасних поглядів на проблему, аналітичний огляд джерел інформації. Підготовчий етап №2 – визначення мети та завдань дослідження, об'єкта та предмета дослідження, створення

методологічної бази дослідження, обґрунтування методів дослідження та їх обсягу, розробка критеріїв включення, невключення та виключення пацієнтів.

Основний етап №1 – ретроспективний аналіз клінічного перебігу БА у 302 дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. У всіх дітей був вивчений індивідуальний профіль сенсibilізації. Основний етап №2 – розробка моделі прогнозування ймовірності контролю БА у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Основний етап №3 – проспективне дослідження клінічного перебігу БА у 128 дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Основний етап №4 – вивчення сенсibilізації до алергенів котів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму на підставі аналізу сенсibilізації 430 дітей, включених до ретроспективного та проспективного досліджень. Основний етап №5 – порівняльний аналіз ефективності лікування дітей шкільного віку, хворих на БА та сенсibilізованих до алергенів котів з проведенням та без проведення АІТ.

При цьому була сформована терапевтична група №1 (96 дітей, які отримували базисну терапію без АІТ), терапевтична група №2 (32 дитини, які отримували базисну терапію та АІТ) та терапевтична група №3 (40 дітей, які отримували базисну терапію без АІТ і яка за клінічним перебігом була порівняльна з терапевтичною групою №2). Тривалість дослідження – 12 місяців. Отже, серед 128 дітей, які були включені до проспективного дослідження, 32 отримували АІТ. Так, 13 дітей отримували АІТ з використанням Алксоїд полімеризованого екстракту алергену (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді суспензії для підшкірного введення (2000 ТО/мл та 10000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів шерсті kota. 19 дітей – АІТ з використанням Оралтек (моноалерген) (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді сублінгвального спрею (30 000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів

шерсті kota. Всі діти на тлі АІТ отримували базисну терапію бронхіальної астми.

Були розроблені критерії включення, невключення та виключення пацієнтів у дане дисертаційне дослідження. При ретроспективному аналізі критеріями включення були: встановлений діагноз БА; діти обох статей; вік дитини 6-17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7. Критерії невключення: відсутність задокументованого діагнозу БА; вік дитини молодший 6 років; вік пацієнта старше 17 років; відсутність сенсibilізації щонайменше до одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність важкої коморбідної патології.

При проспективному дослідженні критеріями включення були: встановлений діагноз БА; діти обох статей; вік дитини 6-17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії невключення: відсутність задокументованого діагнозу БА; вік дитини молодший 6 років; вік пацієнта старше 17 років; відсутність сенсibilізації щонайменше до одного з наступних алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність важкої коморбідної патології; відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення із дослідження: відмова дитини, батьків дитини або її законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Застосовувалися наступні методи дослідження: клінічні (анамнестичний, аналіз медичної документації, клінічне обстеження, астма-контроль тест), лабораторні (загальний аналіз крові, молекулярна алергодіагностика), інструментальні (спірометрія, оцінка фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається дитиною, шкірний прик-тест), анкетування за допомогою опитувальника «MiniPAQLQ» для оцінки якості життя,

статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22).

В цілому, до дисертаційного дослідження було включено 430 дітей віком 6-17 років з БА та сенсibilізацією до алергенів котів – 256 хлопчиків (59,53%) та 174 дівчаток (40,47%). У 244 (56,74%) було відомо про алергічні захворювання у батьків чи інших близьких родичів. Із коморбідностей домінувала наявність алергічного риніту – у 336 (78,14%). Критеріям важкої БА відповідали 26 (6,05%) хворих, інтермітуючої – 124 (28,84%), легкої персистуючої – 192 (44,65%), середньоважкої персистуючої – 88 (20,47%). У 332 (77,21%) дітей був постійний контакт з котом, серед них – 311 (93,67%) елімінували kota з приміщення, де мешкала дитина.

Для визначення у сироватці крові пацієнтів рівня специфічних IgE та загального IgE використовували чіпову багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику – тест ALEX² (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія), який визначає сенсibilізацію до 295 алергенів. Частіше спостерігалася сенсibilізація до Fel d 1 – у 413 (96,05%), до Fel d 7 – у 111 (25,81%), до Fel d 4 – у 93 (21,63%), рідше – до Fel d 2 – у 29 (6,74%), що узгоджується з даними Vonnet, B., et al. (2018) про найбільшу поширеність секретоглобіну. [39]

Частіше мала місце сенсibilізація до однієї з вище зазначених молекул – у 288 (66,98%). Рідше – до двох, а саме у 86 дітей (20,0%), трьох – 38 (8,84%) та чотирьох алергенів котів – 18 (4,19%). Переважала комбінація сенсibilізації до утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 – у 48 (11,16%).

Поеднана підвищена чутливість до алергену котів Fel d 7 та алергену собак Can f 1 спостерігалася у 100 (23,26%) хворих, що віддзеркалює перехресну реактивність Fel d 7 з Can f 1, їх структурну схожість. Важливо, що показаний прямий сильний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$), що узгоджується з

роботою Apostolovic D., et al. (2016) про перехресну реактивність Fel d 7 та Can f 1. [29]

У фокусі особливої уваги при дослідженні був аналіз сенсibilізації до трьох ліпокалінів – поєднаної сенсibilізації до алергенів котів Fel d 4, Fel d 7 та алергену собак Can f 1, з огляду на відомості Dávila I. et al. (2018) про те, що поєднання сенсibilізації до трьох ліпокалінів є предиктором більш важкого фенотипу БА. [62] Так, поєднана сенсibilізація до Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 мала місце у 46 дітей (10,7%).

В цілому, у дітей з БА та сенсibilізацією до алергенів котів необхідно виявляти не тільки моновалентну сенсibilізацію, але й наявну поєднану та полівалентну сенсibilізацію, при цьому важливо з'ясувати її клінічну значущість. Так, домінувала супутня підвищена чутливість до Amb a 1 (амброзії), Bet v 1 (берези), Phl p 1 (тимофіївки лучної), Aln g 1 (вільхи), Der p 2 (кліщів домашнього пилу), Fra a 1+3 (полуниці), Mal d 1 (яблука). Особливо важливо оцінити ко-сенсibilізацію до собачого алергену Can f 1 та виявити випадки сенсibilізації до трьох ліпокалінів (Fel d 4, Fel d 7, Can f 1).

Враховуючи, що алерген котів Fel d 7 і до тепер вивчений недостатньо, сенсibilізації до нього було приділено особливу увагу, в тому числі випадкам, коли він зустрічається в комбінації з іншими алергенами котів – у 11,16% з Fel d 1, у 7,67% з Fel d 4, у 7,67% – його поєднання з ними обома. Сенсibilізація до ліпокаліну Fel d 7 зустрічається у кожній четвертій дитини шкільного віку з БА та сенсibilізації до алергенів котів, і це треба враховувати в клінічній практиці, особливо в межах перехресної реактивності з іншими ліпокалінами як котів, так і собак. Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок спостерігається між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Fel d 4 та Can f 1, що пояснюється структурною схожістю цих ліпокалінів: $r = 0,418$; $p < 0,001$ та $r = 0,784$; $p < 0,001$ відповідно.

Усім пацієнтам проводилася шкірна алергологічна проба прик-тест (skin prick test) з екстрактом, стандартизованим за Fel d 1 (5,000 BAU/mL) задля виявлення сенсibiliзації до алергенів котів. Так, папула 3-7 мм спостерігалася у 136 пацієнта (31,63%), 8-12 мм – у 179 дитини (41,63%), ≥ 13 мм – у 115 осіб (26,74%).

При оцінці фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається дитиною (FeNO) використовували прилад NIOX VERO (Швеція) з 6-секундним режимом видиху. Спостерігалось підвищення рівня FeNO > 20 ppb у всіх дітей, а при важкій БА цей показник був 35 ppb. Це, як відомо, є віддзеркаленням еозинофільного запалення, що притаманна БА у дітей. [32,52]

Спостерігалася статистично значуща різниця між показником рівня FeNO для важкої та середньоважкої астми ($p = 0,009$), для важкої та інтермітуючої або легкої персистоуючої ($p < 0,001$), для середньоважкої та інтермітуючої або легкої персистоуючої БА ($p = 0,007$).

Ретроспективний аналіз був використаний задля розробки прогнозування ймовірності контролю БА у дітей шкільного віку, сенсibiliзованих до алергенів котів. В цілому, здійснено ретельний аналіз медичних карт 302 пацієнтів, що мали поглиблене алергологічне обстеження, включаючи багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику. Серед них – 187 хлопчиків (61,92%) та 115 дівчаток (38,08%). 226 дітей (74,83%) мали постійний контакт з котом вдома до проведення молекулярної алергодіагностики. У 185 (61,3%) пацієнтів через 12 місяців був досягнутий контроль клінічних симптомів астми, у 117 (38,7%) хворих контроль БА через 12 місяців не був досягнутий.

Для аналізу ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів котів було використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. У якості факторних ознак було піддано аналізу 21 змінну: стать, вік, маса тіла, зріст, наявність харчової алергії, наявність харчової алергії на білки коров'ячого молока,

обтяжений сімейний алергологічний анамнез, проживання в місті, проживання в селі, наявність активного чи пасивного тютюнопаління, діагноз atopічного дерматиту наявний або в анамнезі, супутній діагноз алергічного риніту, шкірний прик-тест, рівень загального IgE, початковий рівень FeNO, динаміка рівня FeNO через 3 місяці, початковий рівень ОФВ₁, кількість алергенів котів, до яких дитина має сенсibilізацію, наявність важкої астми, проведення базисної терапії, тривалість контакту з котом вдома після проведення молекулярної алергодіагностики. В якості результуючої ознаки прогнозувалася ймовірність досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців, Y=0 у випадку недосягнення контролю БА та Y=1 у випадку досягнення контролю БА.

Зроблено висновок про наявність зв'язку ($p < 0,05$) ймовірності досягнення контролю БА у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців із значенням показника активного та пасивного тютюнопаління (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), діагнозу atopічного дерматиту наявного або в анамнезі (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,05$), початкового рівня FeNO (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), динаміки рівня FeNO через 3 місяці (збільшення ймовірності при зростанні показника, ВШ > 1 при $p < 0,001$), початкового показника ОФВ₁ (збільшення ймовірності при зростанні показника, ВШ > 1 при $p < 0,001$), кількістю алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), наявністю важкої БА (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$), застосуванням базисної терапії астми (збільшення ймовірності при зростанні показника, ВШ > 1 при $p < 0,05$), тривалості контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів (зниження ймовірності при зростанні показника, ВШ < 1 при $p < 0,001$).

Для показників статі, віку, маси тіла, зросту, наявності харчової алергії, харчової алергії на молоко, обтяженого сімейного анамнезу, проживання в місті, проживання в селі, наявності алергічного риніту, показників шкірного прик-тесту, рівня загального IgE, зв'язку з ймовірністю досягнення контролю БА через 12 місяців не виявлено (площа під ROC-кривою не відрізняється від 0,5 та показник ВШ не відрізняється від 1 при $p > 0,05$).

При побудові моделі, що включала 21 факторну ознаку виявлено залежність ймовірності контролю БА від факторних ознак, площа під ROC-кривою $AUC=0,95$ (95% ДІ 0,92–0,97), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі.

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з досягненням контролю БА було використано метод покрокового включення/виключення змінних (Stepwise). Було виділено 3 факторні ознаки, що пов'язані із ймовірністю досягнення контролю БА: «Динаміка рівня FeNO через 3 місяці», «Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація» та «Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів».

На виділених факторних ознаках була побудована трьохфакторна логістична модель прогнозування $AUC=0,93$ (95% ДІ 0,90–0,97), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі. При порівнянні прогностичних характеристик трьохфакторної моделі з якістю моделі, що побудована на всіх 21 змінних, не виявлено їхнього погіршення ($p = 0,0961$).

Серед значимих факторних ознак трьохфакторної моделі найбільш значимою виявилася динаміка рівня FeNO, $AUC=0,90$ (95% ДІ 0,86–0,93), статистично значимо ($p < 0,0001$) перевищує 0,5, що свідчить про відмінну якість та адекватність побудованої моделі. Для порівняння моделей прогнозування ймовірності досягання контролю БА за трьохфакторною та

однофакторною моделями за динамікою рівня FeNO через 3 місяці, встановлено, що саме трьохфакторна модель є статистично значуще кращою ($p = 0,007$). Для двох інших значимих факторних ознак, а саме «Кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація» та «Тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів» прогностичні характеристики є гіршими.

Встановлено, що ймовірність контролю БА пов'язана ($p < 0,05$) з «Динамікою рівня FeNO через 3 місяці», «Кількістю алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація», «Тривалістю контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів». Зі збільшенням значення динаміки FeNO через 3 місяці на 1% зростає ймовірність контролю БА в 1,3 рази (ВШ=1,26 (95% ДІ 1,19–1,34)) ($p < 0,0001$). Зі збільшенням кількості алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина на 1 алерген, знижується ймовірність досягнення контролю БА в 3,4 рази (ВШ=0,29 (95% ДІ 0,15–0,56) ($p = 0,0002$)). Зі збільшенням тривалості контакту вдома з котом на 1 місяць, після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, знижується ймовірність досягнення контролю БА в 1,2 рази (ВШ=0,82 (95% ДІ 0,73–0,93) ($p = 0,0013$)).

Отримана математична модель прогнозування ймовірності контролю БА може бути виражена формулою:

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = -0,4 + 0,23 \times X1 + (-1,24 \times X2) + (-0,2 \times X3)$$

де

X1 – динаміка рівня FeNO через 3 місяці, %,

X2 – кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, шт.,

X3 – тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, міс.

Для вибору оптимального порогу тесту прогнозування ймовірності контролю БА через 12 місяців було використано оптимізацію тесту за Youden

Index. Оптимальне граничне значення для тесту визначено рівнем $P_{гр.} > 0,44$: для P (пацієнта) $> P_{гр.}$ прогнозується ризик «випадку», тобто досягнення контролю БА, для P (пацієнта) $\leq P_{гр.}$ прогнозується «не випадок», тобто недосягнення контролю БА.

При виборі оптимального порогу тесту його чутливість складає 94,6 (95% ДІ 90,3–97,4) %, специфічність – 81,2 (95% ДІ 72,9–87,8) %, прогностичність позитивного результату тесту $PPV = 88,8$ (95% ДІ 84,5–92,1) %, прогностичність негативного результату тесту $NPV = 90,5$ (95% ДІ 83,8–94,6) %.

Таким чином, якщо P (пацієнта) $> 0,44$, то можна прогнозувати досягнення контролю БА через 12 місяців і у 88,8% випадків цей контроль дійсно буде досягнутий через 12 місяців. Розроблено, згідно вищезазначеної формули, візуальний калькулятор у програмі Microsoft Excel.

У 128 пацієнтів проспективної групи для оцінки та моніторингу в динаміці контролю астми використовували астма-контроль тест диференційовано для дітей від 4 до 11 років та для дітей старше 12 років.

Так, у дітей 6-11 років при порівняльному аналізі терапевтичної групи №2, яка отримувала АІТ та терапевтичної групи порівняння №3, яка не отримувала АІТ, дослідження здійснювалося кожні 3 місяці і було показано, що спостерігалася позитивна динаміка приросту показника АКТ для обох груп. При цьому, що є принципово важливо, через 9 місяців різниця значення медіани АКТ між терапевтичною групою №2 та терапевтичною групою порівняння №3 досягла статистичної значущості ($p = 0,005$), як і на візиті в 12 місяців ($p < 0,001$). У дітей 12-17 років, як і при спостереженні дітей більш молодшого шкільного віку, через 9 місяців різниця значення медіани АКТ між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,031$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,008$). Це підкреслює терапевтичний вигравш від клінічного використання АІТ як патогенетичного

напрямку лікування задля зниження чутливості дитини до причинно-значущого алергену.

При аналізі рівня FeNO як біомаркера БА у всіх дітей проспективної групи спостерігалось його підвищення > 20 ppb. Що важливо для досягнення контролю БА через 12 місяців лікування – динаміка рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO) ($r = 0,510$; $p < 0,001$), а не лише початкове значення FeNO ($r = -0,216$; $p = 0,015$). Без сумніву, показник FeNO доцільно використовувати при моніторингу терапії кортикостероїдами, оцінки прихильності до лікування. [146, 179, 180] Це вивчалось, зокрема, для дітей шкільного віку. [61]

Знайдено кореляційний зв'язок між динамікою FeNO та часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає хвора дитина ($r = -0,319$; $p < 0,001$).

Аналізуючи динаміку FeNO в різних терапевтичних групах, показано, що різниця значення середнього показника FeNO між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,012$) на візиті в 12 місяців, свідчить про внесок АІТ в схему комплексної терапії школярів з БА, сенсibilізованих до алергенів котів, які отримують базисну терапію. Наведений вплив АІТ на показники FeNO узгоджується з результатами інших досліджень Ai T., et al. (2020), [23] проте отримані дані конкретизують їх для вікової групи 6-17 років та наявної сенсibilізації до алергенів котів

Вивчення клініко-функціональних показників у дітей шкільного віку з БА, сенсibilізованих до алергенів котів, включало аналіз спірометричних показників функції зовнішнього дихання за допомогою спірографа VTL-08 SPIRO (Велика Британія) за загальноприйнятою методикою.

Зазначений кореляційний зв'язок між наявністю важкої БА та показником $ОФВ_1$ ($r = -0,553$; $p < 0,001$). На сьогодні відомо, що зв'язок між симптомами астми, її тяжкістю погано корелює з одним виміром $ОФВ_1$,

однак вже при встановленні бронхіальної обструкції він важливий для оцінки зворотності цієї обструкції та відповіді на терапію.

При динамічному спостереженні через 9 місяців різниця значення середнього показника $ОФВ_1$ між терапевтичною групою №2, яка отримувала АІТ та терапевтичною групою порівняння №3, яка не отримувала АІТ, досягла статистичної значущості ($p = 0,043$), як і на візиті в 12 місяців ($p = 0,018$), що віддзеркалює динаміку цього показника функції зовнішнього дихання за умов використання та не використання АІТ. Без сумніву, приріст $ОФВ_1$ як відображення бронхіальної провідності сприяє досягненню контролю БА, свідчить про доцільність використання АІТ в схемі терапії школярів з БА, сенсibilізованих до алергенів котів. Тотожною була динаміка $ПОШ_{вид}$.

Динамічна оцінка показників якості життя здійснювалася на початку та через 12 місяців спостереження і лікування хворого згідно опитувальника «Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ)» українською мовою, версія від 21 липня 2011 року (QoL Technologies Limited), за отриманим дозволом від професора Elizabeth F. Juniper (McMaster University, Канада).

Можна зробити висновок про початкове зниження показника ЯЖ дітей шкільного віку з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до алергенів котів, причому як загального, так і за даними щодо симптомів, емоційної функції та активності. Це узгоджується з даними попередніх досліджень Monteiro F., et al. (2017), Montalbano L., et al. (2020). [121, 122] Крім того, відомо, що на показники ЯЖ впливає саме рівень контролю БА. [59]

На тлі базисної терапії БА мала місце односпрямована позитивна динаміка зазначених показників, що мала статистичну значимість. При цьому аналіз зазначених показників між терапевтичними групами №2 та №3 через 12 місяців статистично значимо відрізнявся – для емоційної функції $p = 0,007$, для симптомів, активності та загального показника ЯЖ $p < 0,001$,

що свідчить про важливість використання на тлі базисної терапії АІТ як терапевтичної стратегії, котра покращує якість життя цих дітей.

Отже, ефективність АІТ як хворобомодифікуючого метода, що впливає на перебіг алергічного захворювання, була підтверджена на основі комплексної оцінки ефективності лікування, а саме визначення в динаміці показників зовнішнього дихання, рівня FeNO, аналізу астма-контроль тесту та показників якості життя.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Kryvopustova MV. Prediction of asthma control status in school-age children sensitized to cat allergens. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1481-5. doi: 10.36740/WLek202206110.
2. Кривоустова МВ. Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(1):7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.
3. Кривоустова МВ. Аналіз результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2022;(2 Т 2):196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-192-200.
4. Кривоустова МВ. Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(2):91-4. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1500.
5. Kryvopustova M. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2022;(3):76-82. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82).

6. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою. Здоров'я дитини. 2021;16(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885>.
7. Kryvopustova M, Volosovets O, Yuriev S, Moskovento O. Prevalence of sensitization to recombinant cat allergens in schoolchildren. Allergy. 2021;76(Suppl 110):75.
8. Кривоустова МВ. Аналіз сенсibilізації до алергенів котів у дітей з алергічними захворюваннями в шкільному віці. Імунологія та алергологія. 2021;(Дод 1, IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Трав 19-21):20-1.
9. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.
10. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до Fel d 7 та Can f 1 у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. В: Гончарь МО, Саніна ІО, Стрелкова МІ, Власенко ОВ, редактори. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня орг. першої каф. педіатрії в м. Харкові Педіатричні здобутки сьогодення; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 44-5.
11. Кривоустова МВ. Ко-сенсibilізація у школярів з бронхіальною астмою та алергією до котів. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(Suppl 1, Наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті акад. В.Г. Майданника ІРІР-2022: International platform for integrative pediatrics/ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2022 Бер 3-4):33.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме покращення результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів шляхом прогнозування клінічного перебігу та ефективності терапії.

1. У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізованих до алергенів котів частота сенсibilізації до Fel d 1 становить 96,05%, Fel d 2 – 6,74%, Fel d 4 – 21,63%, Fel d 7 – 25,81%; частіше до однієї з зазначених молекул (66,98%), рідше – до двох (20,0%), трьох (8,84%) або чотирьох (4,19%) алергенів котів. Поєднана сенсibilізація до утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 спостерігається у 11,16%. Наявний сильний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$). Поєднана сенсibilізація до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 має місце у 10,7% дітей, що клінічно корелює з наявністю важкої астми ($r = 0,373$; $p < 0,001$).

2. Доведений зворотній кореляційний зв'язок між кількістю алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина та наявністю контролю астми ($r = -0,337$; $p < 0,001$). Зі збільшенням кількості алергенів котів, до яких сенсibilізована дитина на 1 алерген, знижується ймовірність досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців в 3,4 рази (ВШ=0,29 (95% ДІ 0,15–0,56) ($p=0,0002$)). Зі збільшенням тривалості контакту вдома з котом на 1 місяць, після верифікації сенсibilізації до алергенів котів, знижується ймовірність досягнення контролю астми в 1,2 рази (ВШ=0,82 (95% ДІ 0,73–0,93) ($p=0,0013$)).

3. Розроблена модель прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів

котів через 12 місяців, що включає динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів в місяцях, AUC=0,93 (95% ДІ 0,90–0,97). При P пацієнта $> 0,44$ прогнозується досягнення контролю астми, при P пацієнта $\leq 0,44$ прогнозується недосягнення цього контролю, чутливість 94,6 (95% ДІ 90,3–97,4) %, специфічність – 81,2 (95% ДІ 72,9–87,8) %, PPV = 88,8 (95% ДІ 84,5–92,1) %, NPV = 90,5 (95% ДІ 83,8–94,6) %.

4. Проведення алерген-специфічної імунотерапії у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів, на тлі базисної терапії бронхіальної астми, приводить до покращення результатів лікування за даними астма-контроль тесту, показників функції зовнішнього дихання та якості життя, має прямий кореляційний зв'язок з наявністю контролю бронхіальної астми через 12 місяців лікування ($r = 0,245$; $p < 0,001$).

5. За даними опитувальника MiniPAQLQ зазначено початкове зниження показника якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів, як загального, так і за аналізом симптомів, емоційної функції та активності. Показаний кореляційний зв'язок між показником якості життя та тяжкістю астми ($r = -0,629$; $p < 0,001$), часом проживання kota вдома у місяцях до його елімінації з приміщення, де мешкає дитина ($r = 0,234$; $p = 0,008$), проведенням алерген-специфічної імунотерапії ($r = 0,620$; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям шкільного віку з бронхіальною астмою при вивченні індивідуального профілю сенсibilізації необхідно аналізувати сенсibilізацію до алергенів котів Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7, а також вивчати перехресну сенсibilізацію до ліпокалінів.

2. При обстеженні дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів слід оцінювати фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається та динаміку цього показника через 3 місяці лікування.

3. Для прогнозування досягнення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку з сенсibilізацією до алергенів котів через 12 місяців рекомендовано використовувати розроблену модель, що враховує динаміку рівня FeNO через 3 місяці, кількість алергенів котів, до яких виявлена сенсibilізація, тривалість контакту з котом вдома після верифікації сенсibilізації до алергенів котів.

4. У комплексному лікуванні дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів рекомендовано на тлі базисної терапії застосовувати алерген-специфічну імунотерапію з використанням екстракту алергенів шерсті kota для підшкірного введення або у вигляді сублінгвального спрею.

5. З метою оцінки ефективності комплексної терапії дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів доцільно аналізувати якість життя дітей за даними опитувальника «Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ)».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманец ТР, Лапшин ВФ. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатология и педиатрия. 2016;(1):95-9. doi: 10.15574/PP.2016.65.95.
2. Бекетова ГВ, Савінова КБ, Почечуєва ІІ, Горячева ІІ, Солдатова ОВ, Алексеєнко НВ, та ін. Вплив здоров'язберігаючих технологій на функціональний стан дихальної системи у дітей молодшого шкільного віку. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2018;(32). с. 205-14.
3. Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ. Динаміка структури сенсibiliзації у дітей м. Львова, хворих на бронхіальну астму. Астма та алергія. 2019;(1):22-6. doi: 10.31655/2307-3373-2019-1-22-26.
4. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Уманець ТР, Речкіна ОО, та ін. Алергічний марш у дітей України. Мед. перспективи. 2021;26(4):181-8. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248227>.
5. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Кривопустов СП, Мозирська ОВ, Кривопустива МВ, Прохорова МП, та ін. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Мед. перспективи. 2020;25(3):184-91. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>.
6. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): [навч. посіб.]. Київ: Вістка; 2018. 207 с.
7. Зайков СВ, Богомолів АЄ, Гуменюк ГЛ. Еволюція рекомендацій GINA. Практичні аспекти лікування пацієнтів з астмою через призму

- клінічних досліджень. Укр. пульмонол. журн. 2022;30(1):6-14. doi: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-6-14.
8. Зайков СВ, Уманець ТР, Касьяненко ГВ. Роль елімінаційних заходів в лікуванні пацієнтів з алергічними захворюваннями. Астма та алергія. 2019;(3):41-55. doi: 10.31655/2307-3373-2019-3-41-55.
9. Кривоустова МВ. Аналіз результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Вісн. проблем біології і медицини. 2022;(2 Т 2):196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-192-200.
10. Кривоустова МВ. Аналіз сенсibilізації до алергенів котів у дітей з алергічними захворюваннями в шкільному віці. Імунологія та алергологія. 2021;(Дод 1, IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Трав 19-21):20-1.
11. Кривоустова МВ. Ко-сенсibilізація у школярів з бронхіальною астмою та алергією до котів. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(Suppl 1, Наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті акад. В.Г. Майданника ІРІР-2022: International platform for integrative pediatrics/ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2022 Бер 3-4):33.
12. Кривоустова МВ. Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів. Здоров'я дитини. 2022;17(2):91-4. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1500.
13. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до Fel d 7 та Can f 1 у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. В: Гончарь МО, Саніна ІО, Стрелкова МІ, Власенко ОВ, редактори. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня орг. першої каф. педіатрії в м. Харкові Педіатричні здобутки сьогодення; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 44-5.

- 14.Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.
- 15.Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою. Здоров'я дитини. 2021;16(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885>.
- 16.Кривоустова МВ. Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. Здоров'я дитини. 2022;17(1):7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.
- 17.Майданник ВГ, Сміян ОІ, редактори. Бронхіальна астма у дітей: навч. посіб. Суми: Сум. держ. ун-т; 2017. 243 с.
- 18.Марушко ЮВ, Абатуров ОЄ, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Починок ТВ, Чуриліна АВ. Нові погляди на діагностику та лікування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я дитини. 2022;17(2):107-13. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503>.
- 19.Недельська СМ, Кузнецова ОД. Ефективність алергенспецифічної імунотерапії пилковими алергенами в дітей із позиції молекулярної алергології. Здоров'я ребенка. 2017;12(2):142-7. doi: [10.22141/2224-0551.12.2.2017.99770](https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.2.2017.99770).
- 20.Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Бронхіальна астма у дітей”: наказ МОЗ України № 2856 від 23.12.2021 р. [Інтернет]. [цитовано 2022 Серп 20]. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23122021--2856-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-ta-vtorinnoi-specializovanoi-medichnoi-dopomogi-bronhialna-astma-u-ditej>

21. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.
22. Adedoyin J, Johansson SG, Gronlund H, van Hage M. Interference in immunoassays by human IgM with specificity for the carbohydrate moiety of animal proteins. *J Immunol Methods*. 2006 Mar 20;310(1-2):117-25. doi: 10.1016/j.jim.2006.01.001.
23. Ai T, Wang L, Luo R, Fan Y, Liao H, Xia W, et al. Effects of sublingual-specific immunotherapy on pulmonary function and exhaled nitric oxide levels in asthmatic children with and without allergic rhinitis. *Transl Pediatr*. 2020 Oct;9(5):686-94. doi: 10.21037/tp-20-322.
24. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429-40. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.
25. Akhiwu HO, Dami N, Oguiche S. Assessment of the health related quality of life in children with asthma in a tertiary hospital in North Central, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2022 Jan 20;41:58. doi: 10.11604/pamj.2022.41.58.30171.
26. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Fernandez-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy*. 2007 Jul;62(7):810-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01365.x.
27. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31(Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189.
28. Anenberg SC, Moheggh A, Goldberg DL, Kerr GH, Brauer M, Burkart K, et al. Long-term trends in urban NO₂ concentrations and associated paediatric asthma incidence: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2022 Jan;6(1):e49-e58. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00255-2.

29. Apostolovic D, Sanchez-Vidaurre S, Waden K, Curin M, Grundstrom J, Gafvelin G, et al. The cat lipocalin Fel d 7 and its cross-reactivity with the dog lipocalin Can f 1. *Allergy*. 2016 Oct;71(10):1490-5. doi: 10.1111/all.12955.
30. Arkestal K, Sibanda E, Thors C, Troye-Blomberg M, Mduluzza T, Valenta R, et al. Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose- α 1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr;127(4):1024-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.033.
31. Arnold CM, Bixenstine PJ, Cheng TL, Tschudy MM. Concordance among children, caregivers, and clinicians on barriers to controller medication use. *J Asthma*. 2018 Dec;55(12):1352-61. doi: 10.1080/02770903.2018.1424188.
32. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA, Brooks E. A review of the utility and cost effectiveness of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *Manag Care*. 2018 Jul;27(7):34-41.
33. Asarnoj A, Hamsten C, Waden K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):813-821.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
34. Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, Kleine-Tebbe J, Matricardi PM, Ollert M, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3642-58. doi: 10.1111/all.14969.
35. Barker-Tejeda TC, Bazire R, Obeso D, Mera-Berriatua L, Rosace D, Vazquez-Cortes S, et al. Exploring novel systemic biomarker approaches in grass-pollen sublingual immunotherapy using omics. *Allergy*. 2021 Apr;76(4):1199-212. doi: 10.1111/all.14565.

36. Bastien BC, Gardner C, Satyaraj E. Influence of time and phenotype on salivary Fel d1 in domestic shorthair cats. *J Feline Med Surg*. 2019 Oct;21(10):867-74. doi: 10.1177/1098612X19850973.
37. Battula M, Arunashekar P, Nagarajan VP. A prospective study to assess the quality of life in children with newly diagnosed asthma and their caregivers using the pediatric asthma quality of life questionnaire. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720961272. doi: 10.1177/2150132720961272.
38. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Ronmark E. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):557-63. doi: 10.1111/pai.12422.
39. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, Fauquert JL, Caillaud D, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Apr 10;14:14. doi: 10.1186/s13223-018-0239-8.
40. Boutopoulou B, Koumpagioti D, Matziou V, Priftis KN, Douros K. Interventions on adherence to treatment in children with severe asthma: a systematic review. *Front Pediatr*. 2018 Aug 21;6:232. doi: 10.3389/fped.2018.00232.
41. Brackett NF, Davis BW, Adli M, Pomes A, Chapman MD. Evolutionary biology and gene editing of cat allergen, Fel d 1. *CRISPR J*. 2022 Apr;5(2):213-23. doi: 10.1089/crispr.2021.0101.
42. Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Feb;108(2):74-6. doi: 10.1016/j.anai.2011.12.005.
43. Cabezas-Cruz A, Hodzic A, Roman-Carrasco P, Mateos-Hernandez L, Duscher GG, Sinha DK, et al. Environmental and molecular drivers of the

- α -Gal syndrome. *Front Immunol.* 2019 May 31;10:1210. doi: 10.3389/fimmu.2019.01210.
44. 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.
45. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy.* 2006 Oct;61(10):1162-72. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01205.x.
46. Calderon MA, Waserman S, Bernstein DI, Demoly P, Douglass J, Gagnon R, et al. Clinical practice of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: an expert panel report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9):2920-2936.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.071.
47. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J.* 2015 Nov 10;8(1):31. doi: 10.1186/s40413-015-0079-7.
48. Caraballo L, Valenta R, Acevedo N, Zakzuk J. Are the terms major and minor allergens useful for precision allergology? *Front Immunol.* 2021 Mar 8;12:651500. doi: 10.3389/fimmu.2021.651500.
49. Casale TB, Cruz C. Anaphylaxis to cat in a child with exclusive sensitivity to Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jul-Aug;1(4):416-7. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.011.
50. Casale TB, Pedersen S, Rodriguez Del Rio P, Liu AH, Demoly P, Price D. The role of aeroallergen sensitization testing in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Sep;8(8):2526-32. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.004.

- 51.Chan SK, Leung DYM. Dog and cat allergies: current state of diagnostic approaches and challenges. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 Mar;10(2):97-105. doi: 10.4168/aair.2018.10.2.97.
- 52.Chen L, Agalliu I, Roth A, Rastogi D. Association of fractional exhaled nitric oxide with asthma morbidity in urban minority children. *J Asthma.* 2022 May 15:1-12. doi: 10.1080/02770903.2022.2073549.
- 53.Choi BS. Eosinophils and childhood asthma. *Clin Exp Pediatr.* 2021 Feb;64(2):60-7. doi: 10.3345/cep.2020.00717.
- 54.Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, Majorek KA, Porebski PJ, Minor W. Serum albumins-unusual allergens. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1830(12):5375-81. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.06.016.
- 55.Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):575-86. doi: 10.1542/peds.2007-0113.
- 56.Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne JA, et al. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015 Jan;45(1):200-10. doi: 10.1111/cea.12380.
- 57.Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul ES, Sterne JA, et al. Associations of pet ownership with wheezing and lung function in childhood: findings from a UK birth cohort. *PLoS One.* 2015 Jun 10;10(6):e0127756. doi: 10.1371/journal.pone.0127756.
- 58.Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res.* 2021 Jul;90(1):45-51. doi: 10.1038/s41390-020-01231-6.
- 59.Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Pediatr (Rio J).* 2019 Jul-Aug;95(4):401-9. doi: 10.1016/j.jped.2018.10.010.

60. Curin M, Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergol Select*. 2017 Aug 4;1(2):214-21. doi: 10.5414/ALX01842E.
61. Czubaj-Kowal M, Nowicki GJ, Kurzawa R, Polak M, Slusarska B. Factors influencing the concentration of exhaled nitric oxide (FeNO) in school children aged 8-9-years-old in Krakow, with high FeNO values ≥ 20 ppb. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 18;58(2):146. doi: 10.3390/medicina58020146.
62. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolin-Amerigo D, Gonzalez-Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1206-22. doi: 10.1111/all.13391.
63. de Benedictis D, Bush A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jan;52(1):129-38. doi: 10.1002/ppul.23498.
64. Dhami S, Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;18(4):350-5. doi: 10.1097/ACI.0000000000000457.
65. Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ. Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Oct;12(5):413-23. doi: 10.1007/s11882-012-0288-x.
66. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2018 Nov;48(11):1391-401. doi: 10.1111/cea.13242.
67. Dinwiddie R, Muller WG. Adolescent treatment compliance in asthma. *J R Soc Med*. 2002 Feb;95(2):68-71. doi: 10.1258/jrsm.95.2.68.
68. Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze O, Zubchenko S. Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the Kyiv region (Ukraine). *Georgian Med News*. 2019 Jun;(291):53-8.

69. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2003 Aug;23(3):469-81. doi: 10.1016/s0889-8561(03)00004-3.
70. Fainardi V, Esposito S, Chetta A, Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med*. 2022 Feb;113(1):94-105. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8.
71. Feleszko W, Zalewski BM, Kulus M. Unexpected cross-reactivity in a cat-allergy patient. An allergic reaction at the circus. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Nov-Dec;42(6):624-5. doi: 10.1016/j.aller.2013.06.008.
72. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS, et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1540-7. doi: 10.1111/all.13156.
73. Fischer J, Reepschlager T, Schrickler T, Raap U. [Alpha-gal syndrome: Overview of clinical presentation and pathophysiology]. *Hautarzt*. 2022 Mar;73(3):195-200. German. doi: 10.1007/s00105-022-04943-4.
74. Fitzpatrick AM, Bacharier LB, Guilbert TW, Jackson DJ, Szeffler SJ, Beigelman A, et al. Phenotypes of recurrent wheezing in preschool children: identification by latent class analysis and utility in prediction of future exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Mar;7(3):915-924.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.016.
75. Fleming M, Fitton CA, Steiner MFC, McLay JS, Clark D, King A, et al. Educational and health outcomes of children treated for asthma: Scotland-wide record linkage study of 683716 children. *Eur Respir J*. 2019 Sep 5;54(3):1802309. doi: 10.1183/13993003.02309-2018.
76. Fletcher M, van der Molen T, Lenney W, Boucot I, Aggarwal B, Pizzichini E. Primary care management of asthma exacerbations or attacks: impact of the COVID-19 pandemic. *Adv Ther*. 2022 Apr;39(4):1457-73. doi: 10.1007/s12325-022-02056-x.

77. Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Nov;219(8):792-800. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.09.001.
78. Gautier C, Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2017 Mar 7;10:47-56. doi: 10.2147/JAA.S121276.
79. George Washington University. Nearly 2 million children worldwide develop asthma as a result of breathing in traffic-related pollution: A second study by the same research team finds 1.8 million excess deaths around the world linked to urban air pollution. *ScienceDaily* [Internet]. 2022 Jan 5 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/01/220105202758.htm>
80. Giavina-Bianchi P, Kalil J. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1024-5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.011.
81. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
82. Gozde Kanmaz H, Harmanci K, Razi C, Kose G, Cengizlier MR. Specific immunotherapy improves asthma related quality of life in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Mar-Apr;39(2):68-72. doi: 10.1016/j.aller.2010.04.005.
83. Gronlund H, Adedoyin J, Commins SP, Platts-Mills TA, van Hage M. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 May;123(5):1189-91. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.011.

- 84.Gronlund H, Saarne T, Gafvelin G, van Hage M. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(4):265-74. doi: 10.1159/000250435.
- 85.Hafner RP, Patel P, Salapatek A, Laidler P, Larche M, Patel D. Immunotherapy – 2067. FEL d 1 peptide antigen desensitization safety and efficacy in a double-blind, placebo-controlled environmental exposure chamber study. *World Allergy Organ J*. 2013 Apr 23;6(Suppl 1):P150. doi: 10.1186/1939-4551-6-S1-P150.
- 86.Hales BJ, Chai LY, Hazell L, Elliot CE, Stone S, O’Neil SE, et al. IgE and IgG binding patterns and T-cell recognition of Fel d 1 and non-Fel d 1 cat allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Nov-Dec;1(6):656-665.e1-5. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.008.
- 87.Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Dec;28(8):728-45. doi: 10.1111/pai.12807.
- 88.Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):894-901.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.053.
- 89.Hilger C, Fischer J, Wolbing F, Biedermann T. Role and mechanism of galactose-alpha-1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Jan 23;19(1):3. doi: 10.1007/s11882-019-0835-9.
- 90.Hilger C, Kler S, Arumugam K, Revets D, Muller CP, Charpentier C, et al. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):759-66. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.034.

91. Hilger C, Swiontek K, Arumugam K, Lehnert C, Hentges F. Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):1149-51. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.017.
92. Hilger C, van Hage M, Kuehn A. Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs. specific markers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug 22;17(9):64. doi: 10.1007/s11882-017-0732-z.
93. Hoffmann K, Hilger C, Santos A, de las Vecillas L, Dramburg S, editors. *Molecular allergology user's guide 2.0* [Internet]. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2022 [cited 2022 Aug 20]. 573 p. Available from: https://eaaci-cdn-vod02-prod.azureedge.net/KnowledgeHub/education/books/MAUG_2.pdf
94. Huang Z, Zhu H, Lin R, Wu L, An N, Zheng P, et al. Serum albumin as a cross-reactive component in furry animals may be related to the allergic symptoms of patients with rhinitis. *J Asthma Allergy*. 2021 Oct 21;14:1231-42. doi: 10.2147/JAA.S334195.
95. Justino CM, Segundo GR, Pereira FL, Silva DA, Sopelete MC, Sung SS, et al. Mite and pet allergen exposure in Brazilian private cars. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Jun;94(6):658-61. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61324-5.
96. Kaplan A, Price D. Treatment adherence in adolescents with asthma. *J Asthma Allergy*. 2020 Jan 14;13:39-49. doi: 10.2147/JAA.S233268.
97. Karlsson AS, Andersson B, Renstrom A, Svedmyr J, Larsson K, Borres MP. Airborne cat allergen reduction in classrooms that use special school clothing or ban pet ownership. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1172-7. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.590.
98. Kelly SM, Karsh J, Marcelo J, Boeckh D, Stepner N, Santone B, et al. Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva, and urine. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Dec;142(6):1990-1992.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.033.

99. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):45-53. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00387.x.
100. Kim C, Kim SW, Hwang YH. Recurrent urticaria caused by specific cat serum albumin IgE cross-reacting with pork serum albumin. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Nov;63(11):451-453. doi: 10.3345/cep.2019.01725.
101. Kleine-Tebbe J, Jakob T, editors. *Molecular allergy diagnostics: innovation for a better patient management*. Cham, Switzerland: Springer; 2017. XX, 531 p.
102. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):616-25. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
103. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Gronlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Mar;25(2):187-92. doi: 10.1111/pai.12198.
104. Kouzegaran S, Samimi P, Ahanchian H, Khoshkhui M, Behmanesh F. Quality of life in children with asthma versus healthy children. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Aug 16;6(8):1413-8. doi: 10.3889/oamjms.2018.287.
105. Kryvopustova M, Volosovets O, Yuriev S, Moskoenko O. Prevalence of sensitization to recombinant cat allergens in schoolchildren. *Allergy*. 2021;76(Suppl 110):75.
106. Kryvopustova MV. Prediction of asthma control status in school-age children sensitized to cat allergens. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1481-5. doi: 10.36740/WLek202206110.

107. Kryvopustova M. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2022;(3):76-82. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82).
108. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015 Jan;16(1):45-56. doi: 10.1038/ni.3049.
109. Larenas-Linnemann DES. Worldwide allergen immunotherapy guidelines: Evidence and experience-based. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Dec;45 Suppl 1:17-22. doi: 10.1016/j.aller.2017.09.005.
110. Lee E, Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr.* 2019 Sep;62(9):325-33. doi: 10.3345/kjp.2018.07395.
111. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1278-88. doi: 10.1001/jama.2013.2049.
112. Liu T, Lai SY, Li WS, Jiang YM. Prevalence of food allergen and aeroallergen sensitization among children in Sichuan province. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 2;99(27):e21055. doi: 10.1097/MD.00000000000021055.
113. Madhurantakam C, Nilsson OB, Uchtenhagen H, Konradsen J, Saarne T, Hogbom E, et al. Crystal structure of the dog lipocalin allergen Can f 2: implications for cross-reactivity to the cat allergen Fel d 4. *J Mol Biol.* 2010 Aug 6;401(1):68-83. doi: 10.1016/j.jmb.2010.05.043.
114. Mahmoudi M, editor. *Allergy and asthma: the basics to best practices.* Cham, Switzerland: Springer; 2019. XXIV, 1001 p.
115. Martin JG, Panariti A. Asthma phenotypes; do they matter? *Arch Bronconeumol.* 2017 Apr;53(4):177-9. doi: 10.1016/j.arbres.2016.11.016.

116. Mastrorilli C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Dec;27(8):795-803. doi: 10.1111/pai.12681.
117. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J. Molecular allergology between precision medicine and the choosing wisely initiative. *Clin Exp Allergy*. 2016 May;46(5):664-7. doi: 10.1111/cea.12679.
118. Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Feb;25(1):15-8. doi: 10.1111/pai.12200.
119. Melen E, Bergstrom A, Kull I, Almqvist C, Andersson N, Asarnej A, et al. Male sex is strongly associated with IgE-sensitization to airborne but not food allergens: results up to age 24 years from the BAMSE birth cohort. *Clin Transl Allergy*. 2020 May 25;10:15. doi: 10.1186/s13601-020-00319-w.
120. Mini paediatric asthma quality of life questionnaire (Mini PAQLQ) [Internet]. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.qoltech.co.uk/minipaqlq.html>
121. Montalbano L, Ferrante G, Montella S, Cilluffo G, Di Marco A, Bozzetto S, et al. Relationship between quality of life and behavioural disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model. *Sci Rep*. 2020 Apr 24;10(1):6957. doi: 10.1038/s41598-020-62264-9.
122. Monteiro FP, Sole D, Wandalsen G. Quality of life of asthmatic children and adolescents: Portuguese translation, adaptation, and validation of the questionnaire "Pediatric Quality of Life (PedsQL) Asthma Module". *J Asthma*. 2017 Nov;54(9):983-9. doi: 10.1080/02770903.2016.1277543.
123. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while

- maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):568-575.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019.
124. Murray C, Foden P, Lowe L, Durrington H, Custovic A, Simpson A. Diagnosis of asthma in symptomatic children based on measures of lung function: an analysis of data from a population-based birth cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Oct;1(2):114-23. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30008-1.
125. Nageotte C, Park M, Havstad S, Zoratti E, Ownby D. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):521-2. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.049.
126. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management [Internet]. London; 2021 Mar 22 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560178/>
127. Nelson HS. Standardized allergen extracts for allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2022 Jul 1;43(4):327-32. doi: 10.2500/aap.2022.43.220015.
128. Nguyen NT, Raskopf E, Shah-Hosseini K, Zadoyan G, Mosges R. A review of allergoid immunotherapy: is cat allergy a suitable target? *Immunotherapy*. 2016;8(3):331-49. doi: 10.2217/imt.15.121.
129. Niesler A, Scigala G, Ludzen-Izbinska B. Cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergen levels in cars, dwellings and schools. *Aerobiologia (Bologna)*. 2016;32(3):571-80. doi: 10.1007/s10453-016-9433-7.
130. Oksel C, Haider S, Fontanella S, Frainay C, Custovic A. Classification of pediatric asthma: from phenotype discovery to clinical practice. *Front Pediatr*. 2018 Sep 20;6:258. doi: 10.3389/fped.2018.00258.
131. Olivieri M, Heinrich J, Schlunssen V, Anto JM, Forsberg B, Janson C, et al. The risk of respiratory symptoms on allergen exposure increases with

- increasing specific IgE levels. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):859-68. doi: 10.1111/all.12841.
132. Orengo JM, Radin AR, Kamat V, Badithe A, Ben LH, Bennett BL, et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun*. 2018 Apr 12;9(1):1421. doi: 10.1038/s41467-018-03636-8.
133. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamaki J, Tuomisto LE, Andersen H, Piirila P, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 10;20(1):9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2.
134. Perzanowski MS, Ronmark E, James HR, Hedman L, Schuyler AJ, Bjerg A, et al. Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1582-90. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.017.
135. Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, Pedersen M, Avraam D, Cadman T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jul;150(1):82-92. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.023.
136. Platts-Mills TAE, Commins SP, Biedermann T, van Hage M, Levin M, Beck LA, et al. On the cause and consequences of IgE to galactose- α -1,3-galactose: A report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop on Understanding IgE-Mediated Mammalian Meat Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;145(4):1061-71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.047.
137. Popescu FD, Cristea OM, Ionica FE, Vieru M. Drug allergies due to IgE sensitization to α -Gal. *Farmacia*. 2019 Feb;67(1):43-9. doi: 10.31925/farmacia.2019.1.6.

138. Popescu FD, Ganea CS, Panaitescu C, Vieru M. Molecular diagnosis in cat allergy. *World J Methodol.* 2021 May 20;11(3):46-60. doi: 10.5662/wjm.v11.i3.46.
139. Popescu FD, Vieru M, Ganea CS. Allergy risk of exposure to circus tigers in a cat-allergic patient. *Allergy.* 2015;70(Suppl 101):326.
140. Popescu FD, Vieru M. Precision medicine allergy immunoassay methods for assessing immunoglobulin E sensitization to aeroallergen molecules. *World J Methodol.* 2018 Nov 29;8(3):17-36. doi: 10.5662/wjm.v8.i3.17.
141. Popovic MM, Milovanovic M, Burazer L, Vuckovic O, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC, et al. Cysteine proteinase inhibitor Act d 4 is a functional allergen contributing to the clinical symptoms of kiwifruit allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Mar;54(3):373-80. doi: 10.1002/mnfr.200900035.
142. Pyrhonen K, Nayha S, Laara E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 May;26(3):247-55. doi: 10.1111/pai.12369.
143. Rao S, Hurst JH, Zhao C, Goldstein BA, Thomas L, Lang JE, et al. Asthma and the risk of SARS-CoV-2 infection among children and adolescents. *Pediatrics.* 2022 Jun 1;149(6):e2021056164. doi: 10.1542/peds.2021-056164.
144. Reisacher WR. Allergy treatment: environmental control strategies. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Jun;44(3):711-25, x. doi: 10.1016/j.otc.2011.03.019.
145. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan M Jr, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. *Pediatrics.* 2018 May;141(5):e20173833. doi: 10.1542/peds.2017-3833.
146. Rupani H, Kent BD. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022 Apr;161(4):906-17. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.015.

147. Salo PM, Arbes SJ Jr, Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Mar;121(3):678-684.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1164.
148. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in asthma: a molecular perspective to precision medicine. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 19;12:793409. doi: 10.3389/fphar.2021.793409.
149. Sanchez Palacios A, Schamann F, Garcia JA. [Sublingual immunotherapy with cat epithelial extract. Personal experience]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 Mar-Apr;29(2):60-5. Spanish. doi: 10.1016/s0301-0546(01)79019-2.
150. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, Cramer K, Sherrill S. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. *Immun Inflamm Dis*. 2019 Jun;7(2):68-73. doi: 10.1002/iid3.244.
151. Satyaraj E, Li Q, Sun P, Sherrill S. Anti-Fel d1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. *J Feline Med Surg*. 2019 Oct;21(10):875-81. doi: 10.1177/1098612X19861218.
152. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1290-6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.026.
153. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest*. 2005 May;127(5):1565-71. doi: 10.1378/chest.127.5.1565.
154. Smith W, Butler AJ, Hazell LA, Chapman MD, Pomes A, Nickels DG, et al. Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy*. 2004 Nov;34(11):1732-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02090.x.

155. Smith W, O'Neil SE, Hales BJ, Chai TL, Hazell LA, Tanyaratsrisakul S, et al. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):159-70. doi: 10.1159/000322879.
156. Sokolowska M, Boonpiyathad T, Escobese MM, Barber D. Allergen-specific immunotherapy: Power of adjuvants and novel predictive biomarkers. *Allergy*. 2019 Nov;74(11):2061-3. doi: 10.1111/all.13973.
157. Southerland VA, Brauer M, Moheggh A, Hammer MS, van Donkelaar A, Martin RV, et al. Global urban temporal trends in fine particulate matter (PM_{2.5}) and attributable health burdens: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2022 Feb;6(2):e139-e146. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00350-8.
158. Sparkes AH. Human allergy to cats: A review for veterinarians on prevalence, causes, symptoms and control. *J Feline Med Surg*. 2022 Jan;24(1):31-42. doi: 10.1177/1098612X211036793.
159. Stoltz LP, Cristiano LM, Dowling APG, Wilson JM, Platts-Mills TAE, Traister RS. Could chiggers be contributing to the prevalence of galactose-alpha-1,3-galactose sensitization and mammalian meat allergy? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):664-6. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.014.
160. Tabassum T, Rahman A, Araf Y, Ullah MA, Hosen MJ. Management of asthma patients during the COVID-19 pandemic: pathophysiological considerations to address the challenges. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11(1):20. doi: 10.1186/s43088-022-00204-4.
161. Taminskiene V, Alasevicius T, Valiulis A, Vaitkaitiene E, Stukas R, Hadjipanayis A, et al. Quality of life of the family of children with asthma is not related to asthma severity. *Eur J Pediatr*. 2019 Mar;178(3):369-76. doi: 10.1007/s00431-018-3306-8.

162. Tliba O, Panettieri RA Jr. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1287-94. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
163. Trivedi M, Denton E. Asthma in children and adults – what are the differences and what can they tell us about asthma? *Front Pediatr*. 2019 Jun 25;7:256. doi: 10.3389/fped.2019.00256.
164. Trzil JE. Feline asthma: diagnostic and treatment update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020 Mar;50(2):375-91. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.10.002.
165. Tsolakis N, Malinovschi A, Nordvall L, Mattsson L, Lidholm J, Pedroletti C, et al. Sensitization to minor cat allergen components is associated with type-2 biomarkers in young asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2018 Sep;48(9):1186-94. doi: 10.1111/cea.13135.
166. Ukleja-Sokolowska N, Gawronska-Ukleja E, Zbikowska-Gotz M, Socha E, Lis K, Sokolowski L, et al. Analysis of feline and canine allergen components in patients sensitized to pets. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Nov 30;12:61. doi: 10.1186/s13223-016-0167-4.
167. Umanets TR, Buratynska AA, Rudnev OO, Lapshyn VF, Antipkin YuG. Sensitization profile in children with allergic respiratory diseases. *Астма та алергія*. 2020;(3):29-34. doi: 10.31655/2307-3373-2020-3-29-34.
168. Uriarte S, Sastre J. Safety of an ultrarush (4 hours) subcutaneous immunotherapy schedule with cat and dog extracts using an infusion pump. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Dec;28(6):430-2. doi: 10.18176/jiaci.0307.
169. Uriarte SA, Gronlund H, Wintersand A, Bronge J, Sastre J. Clinical and immunologic changes due to subcutaneous immunotherapy with cat and dog extracts using an ultrarush up-dosing phase: a real-life study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Apr 19;32(2):133-40. doi: 10.18176/jiaci.0656.

170. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1066-8. doi: 10.1111/all.12917.
171. Uriarte SA, Sastre J. Subcutaneous immunotherapy with high-dose cat and dog extracts: a real-life study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(3):169-74. doi: 10.18176/jiaci.0415.
172. Vachova M, Panzner P, Vlas T, Vítovcova P. Analysis of sensitization profiles in Central European allergy patients focused on animal allergen molecules. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(4):278-84. doi: 10.1159/000505518.
173. Varona R, Ramos T, Escribese MM, Jimeno L, Galan A, Wurtzen PA, et al. Persistent regulatory T-cell response 2 years after 3 years of grass tablet SLIT: Links to reduced eosinophil counts, sIgE levels, and clinical benefit. *Allergy*. 2019 Feb;74(2):349-60. doi: 10.1111/all.13553.
174. Verma S, Awasthi S, Gupta S. Association of self-reported quality of life in children with level of bronchial asthma control. *Asian J Clin Pediatr Neonatol*. 2020;8(2):16-22. doi: 10.47009/ajcpn.2020.8.2.4.
175. Virtanen T, Kinnunen T. Mammalian allergens. *Clin Allergy Immunol*. 2008;21:201-18.
176. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;4(4):313-8. doi: 10.1097/01.all.0000136753.35948.c0.
177. Wallace DV. Pet dander and perennial allergic rhinitis: therapeutic options. *Allergy Asthma Proc*. 2009 Nov-Dec;30(6):573-83. doi: 10.2500/aap.2009.30.3286.
178. Walter H, Sadeque-Iqbal F, Ulysse R, Castillo D, Fitzpatrick A, Singleton J. The effectiveness of school-based family asthma educational programs on the quality of life and number of asthma exacerbations of children aged five to 18 years diagnosed with asthma: a systematic review

- protocol. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015 Oct;13(10):69-81. doi: 10.11124/jbisrir-2015-2335.
179. Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Roberts N, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 21;55(5):1902150. doi: 10.1183/13993003.02150-2019.
180. Wang X, Wu L, Zhang Z, Kong Q, Qi H, Lei H. The reliability of adjusting stepped care based on feno monitoring for patients with chronic persistent asthma. *Open Med (Wars)*. 2019 Feb 20;14:217-23. doi: 10.1515/med-2019-0015.
181. Wilson JM, Schuyler AJ, Schroeder N, Platts-Mills TA. Galactose- α -1,3-galactose: atypical food allergen or model IgE hypersensitivity? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Jan;17(1):8. doi: 10.1007/s11882-017-0672-7.
182. Xu K, Deng Z, Li D, Yuan H, Liu C, Chen Z, et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Aug;121(2):186-94. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.019.
183. Yamamoto K, Ishibashi O, Sugiura K, Ubatani M, Sakaguchi M, Nakatsuji M, et al. Crystal structure of the dog allergen Can f 6 and structure-based implications of its cross-reactivity with the cat allergen Fel d 4. *Sci Rep*. 2019 Feb 6;9(1):1503. doi: 10.1038/s41598-018-38134-w.
184. Yang WH, Kelly S, Haya L, Mehri R, Ramesh D, DeVeaux M, et al. Cat allergen exposure in a naturalistic exposure chamber: A prospective observational study in cat-allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2022 Feb;52(2):265-75. doi: 10.1111/cea.14087.
185. Zahradnik E, Janssen-Weets B, Sander I, Kendzia B, Mitlehner W, May C, et al. Lower allergen levels in hypoallergenic Curly Horses? A comparison among breeds by measurements of horse allergens in hair and

- air samples. *PLoS One*. 2018 Dec 12;13(12):e0207871. doi: 10.1371/journal.pone.0207871.
186. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory allergens from furred mammals: environmental and occupational exposure. *Vet Sci*. 2017 Aug 4;4(3):38. doi: 10.3390/vetsci4030038.
187. Zahradnik E, Sander I, Bruning T, Raulf M. Allergen levels in the hair of different cattle breeds. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(1):9-15. doi: 10.1159/000431227.
188. Zaitso M, Morita S. Infants hospitalized with lower respiratory tract infections were more likely to develop asthma. *Adv Respir Med*. 2022 Jul 21;90(4):246-53. doi: 10.3390/arm90040034.
189. Zhu DX, Li L, Xu ZQ, Zhang C, Zhang JS, Sun JL, et al. Cat-NPC2, a newly identified allergen, with high cross-reactivity to can f 7. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Jan;13(1):122-40. doi: 10.4168/aair.2021.13.1.122.
190. Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA, et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct;138(4):1016-29. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.

ДОДАТКИ**ДОДАТОК 1****Список публікацій здобувача**

1. Kryvopustova MV. Prediction of asthma control status in school-age children sensitized to cat allergens. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1481-5. doi: 10.36740/WLek202206110.
2. Кривоустова МВ. Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(1):7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1485>.
3. Кривоустова МВ. Аналіз результатів лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2022;(2 Т 2):196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-192-200.
4. Кривоустова МВ. Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів. *Здоров'я дитини.* 2022;17(2):91-4. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1500.
5. Kryvopustova M. Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2022;(3):76-82. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82).
6. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою. *Здоров'я дитини.* 2021;16(2):193-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229885>.
7. Kryvopustova M, Volosovets O, Yuriev S, Moskoenko O. Prevalence of sensitization to recombinant cat allergens in schoolchildren. *Allergy.* 2021;76(Suppl 110):75.

8. Кривоустова МВ. Аналіз сенсibilізації до алергенів котів у дітей з алергічними захворюваннями в шкільному віці. Імунологія та алергологія. 2021;(Дод 1, IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Трав 19-21):20-1.
9. Кривоустова МВ. Сенсibilізація до алергенів котів у дітей з бронхіальною астмою: у фокусі уваги перехресна реактивність. В: Матеріали XV Конгресу педіатрів України; 2021 Жовт 12-13; Київ. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 Лип/Вер;14(1):62-3.
- 10.Кривоустова МВ. Сенсibilізація до Fel d 7 та Can f 1 у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою. В: Гончарь МО, Саніна ІО, Стрелкова МІ, Власенко ОВ, редактори. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня орг. першої каф. педіатрії в м. Харкові Педіатричні здобутки сьогодення; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. с. 44-5.
- 11.Кривоустова МВ. Ко-сенсibilізація у школярів з бронхіальною астмою та алергією до котів. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2022;(Suppl 1, Наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті акад. В.Г. Майданника IPIP-2022: International platform for integrative pediatrics/ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2022 Бер 3-4):33.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах:

1. Конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI Hybrid Congress) (Мадрид-Краків, 10-12 червня 2021 р.);
2. Конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI Hybrid Congress) (м. Прага, 1-3 липня 2022 р.);
3. XXII Всеукраїнській науково-практичній конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 16-17 вересня 2020 р.);
4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання прикладної імунології і алергології. Простір доказової алергології» (м. Київ, 24-25 березня 2021 р.);
5. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ, 15-16 квітня 2021 р.);
6. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» (м. Київ, 22-23 квітня 2021 р.);
7. XXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 15-17 вересня 2021 р.);
8. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Комплексний підхід до лікування алергічних захворювань. Постковідний синдром» (м. Київ, 20-21 жовтня 2021 р.);

9. Науково-практичної конференції з міжнародною участю «ППП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», присвяченої пам'яті академіка НАМН України В.Г. Майданника (м. Київ, 2-3 березня 2022 р.);

10. XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 15-16 вересня 2022 р.)