

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШАРІКАДЗЕ ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.248-06:616-056.3]-053.4-036.4-07-085.375-084

**БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ У
ДІТЕЙ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА**

14.01.10 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

_____ О.В. Шарікадзе

Науковий консультант:

д.мед.н., зав. кафедри педіатрії №1, Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
професор Олена Миколаївна Охотнікова

КИЇВ – 2020

АНОТАЦІЯ

Шарікадзе О.В. Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики, лікування і профілактики бронхіальної астми (БА) та алергічних коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку на підставі нових даних про фактори ризику, розробки алгоритму ранньої діагностики та обґрунтування сучасних підходів до лікування і попередження прогресії захворювання.

Робота базується на результатах обстеження 1578 пацієнтів (644 (41%) дівчаток, 934 (59%) хлопчиків) віком від народження до 6 років (($M \pm SD = 4,01 \pm 0,9$)), які за результатами огляду та аналізу первинної документації, поглибленого аналізу анамнестичних і клінічних даних були відібрані для проведення відкритого, проспективно-ретроспективного, когортного дослідження.

Перший етап передбачав аналіз поширеності БА і структури захворювання за умов коморбідної патології, виявлення ймовірних предикторів формування БА та коморбідних станів. З цією метою 1500 дітей з клінічними ознаками алергічного захворювання або підтвердженою патологією було поділено на 3 групи залежно від віку: 1 група – до 1 року (47 осіб), 2 група – 1-3 роки (297 осіб) і 3 група – 3-6 років (1156 осіб).

Встановлено, що ізольований перебіг алергічних захворювань був у 74,2% дітей, причому найчастіше спостерігався персистуючий (34,5%) та інтермітуючий (18,3%) алергічний риніти (ПАР, ІАР). Водночас, наявність коморбідної патології діагностувалася у 25,8% дітей, переважно у вигляді

поєднання БА з ПАР (14,1%). Серед дітей з коморбідною патологією найчастіше були пацієнти віком від 1 до 3 років (32,0%), найрідше поєднані захворювання виявлялись у пацієнтів до одного року (21,2%).

Виявлено, що розвиток БА спостерігався у 40,8% пацієнтів, яким було поставлено діагноз рецидивний бронхо-обструктивний синдром (РБОС) на першому році життя, а критичним періодом у формуванні БА був вік - 3-5 років. Виявлено також маніфестацію БА у дітей, яким на першому році життя діагностовано ПАР (46,2%), ХА (27,8%); АД (48,6%). Однак, найчастіше БА маніфестувала у віці від 3-х до 6-ти років (35,3%) та асоціювалась з наявністю на першому році життя поєднання РБОС+АР+АД (71,4%), РБОС та АР (54,0%), ХА та АД (53,9%). На підставі результатів досліджень була запропонована модель формування БА у дітей раннього та дошкільного віку залежно від діагностованої алергопатології на першому році життя.

На наступному етапі вивчено предиктори формування БА та коморбідних станів у трьох групах дітей: 1-а група – діти з ізольованою БА (n=161), 2-а група – діти з БА та коморбідними станами (n=164), 3-я група – діти з іншою алергопатологією (n=176).

Визначено, що ізольована БА була частіше серед дітей чоловічої статі ($p<0,05$). Коморбідні стани на тлі БА частіше ($p<0,05$) формувались за умов наявності atopічних захворювань в обох батьків і раннього відлучення від грудного вигодовування (до 6-ти місяців). Натомість, ізольована БА та коморбідність на тлі БА порівняно з дітьми з іншою алергопатологією виявлені частіше ($p<0,05$) за таких умов: звичка тютюнопаління в обох батьків, проживання у сім'ях із скрутним матеріальним положенням, приймання у період вагітності гормональних препаратів (прогестерону натурального мікронізованого і дидрогестерону) та перенесення частих респіраторних захворювань і прийом антибіотиків дітьми на першому році життя.

Встановлено, що предикторами розвитку БА у дітей раннього та дошкільного віку були: наявність atopії в обох батьків ($p=0,043$),

тютюнопаління обох батьків ($p=0,038$), скрутний матеріальний стан ($p=0,031$), гормональний супровід під час вагітності ($p=0,027$), антибіотикотерапія ($p=0,015$) і часті респіраторні захворювання ($p=0,029$) на першому році життя. Предиктори формування БА із коморбідними станами були подібними, а саме: наявність атопії в обох батьків ($p=0,021$), тютюнопаління обох батьків ($p=0,014$), гормональний супровід під час вагітності ($p=0,048$), передчасні пологи ($p=0,007$), антибіотикотерапія на першому році життя ($p=0,015$) і часті респіраторні захворювання на першому році життя ($p=0,025$). Доведено, що єдиною особливістю формування коморбідності є наявність передчасних пологів, а відтак - формування БА не залежало від наявності або відсутності коморбідної патології, вплив якої на тяжкість перебігу був очевидним.

На наступному етапі здійснено оцінку профілю сенсibilізації 345 дітям дошкільного віку: 207 (60,0%) за окремими пакетами компонентів та 138 (40,0 %) дітям за допомогою методу багатокомпонентної аналізу ALEX MADX.

Результати досліджень за допомогою окремих пакетів інгаляційних компонентів алергенів показали, що діти до 1-го року були частіше сенсibilізовані алергенами кліщів домашнього пилу (КДП) (54,4%), цвілевих грибів – (50,0%) і kota (33,3%); діти вікової групи 1-3 роки - до алергенів цвілевих грибів (82,4%), КДП (82,1%) і лугових трав (72,7%); діти віком від 3-х до 6-ти років - до алергенів лугових трав (88,2%), kota (83,3%) та цвілевих грибоків (76,9%). Також серед дітей від 3-х до 6-ти років частіше ($p<0,05$) виявлено ко-сенсibilізацію пилковими алергенами порівняно з молодшими дітьми.

За результатами багатокомпонентного дослідження ALEX MADX визначено, що зі збільшенням віку дітей спостерігалось достовірне розширення кількісного і якісного складу сенсibilізації до пилкових алергенів і зменшення до харчових алергенів. Тобто, у дітей старшої вікової групи (3-6 років) прогноз мати полісенсibilізацію різними групами

респіраторних алергенів був очевидним на тлі формування толерантності до харчових алергенів.

Сформовано прогностичну модель сенсibilізації до респіраторних і харчових алергенів залежно від віку. Показано, що виявлення усього спектру сенсibilізації дітей раннього та дошкільного віку вимагає проведення від двох до п'яти і більше різних пакетів молекулярних досліджень, що значно підвищувало вартість діагностики та все одно не давало повної картини сенсibilізації до молекулярних алергенів.

Доведено, що оцінка профілю сенсibilізації на підставі багатокомпонентних досліджень ALEX MADX дає змогу виявити повний спектр клінічно значущої сенсibilізації і є ефективною для прогнозування формування БА і тяжкої коморбідної алергопатології навіть у дітей молодших вікових груп, зокрема, у віці 1-3 роки.

У наступних розділах нашої роботи проведено дослідження клінічної і лабораторної ефективності і безпеки сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) у дітей з БА та/чи АР, АЗ на тлі сенсibilізації до різних груп респіраторних алергенів, визначених за допомогою ШПТ і компонентних досліджень, а також співставлення отриманих результатів з показниками клінічної ефективності за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Доведено, що проведення СЛІТ у дітей з алергопатологією (АР і/або БА) мало високу терапевтичну ефективність впродовж 3-х років лікування, «хорошу» і «дуже хорошу» оцінку переносимості, безпечно і виявляє профілактичну дію щодо респіраторних вірусних інфекцій.

Визначено, що динаміка рівнів мажорних компонентів різних груп пилоквих алергенів корелювала з даними оцінки клінічної симптоматики за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) і може бути лабораторним маркером ефективності СЛІТ у дітей дошкільного віку. Дослідження змін гіперчутливості шкіри не у всіх випадках корелювало з клінічною оцінкою на

тлі СЛІТ і може використовуватись лише як додатковий, але не єдиним маркер ефективності терапії.

На наступному етапі вивчено клінічну та профілактичну ефективність харчової добавки, яка містить 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами у 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок із алергічною патологією.

Виявлено, що діти, народжені передчасно від здорових матерів і від матерів з алергічною патологією мали тотожний ризик формування дисбіотичних порушень з прогнозом маніфестації коморбідної алергопатології, в т.ч. БА.

Використання харчової добавки *LGG* у комплексній терапії дітей, які народилися передчасно або з низькою вагою, характеризувалося зменшенням ($p < 0,05$) симптомів харчової алергії і атопічного дерматиту, зниженням рівня ($p < 0,05$) еозинофілів у периферичній крові порівняно з вихідними значеннями і зменшенням ($p < 0,05$) кількості дітей з рівнем С-реактивного білка $> 0,5$ мг/мл. Через 4 тижні прийому харчової добавки *LGG* виявлено зростання ($p < 0,05$) рівня ІЛ-10 у копрофільтратах і зниження ($p < 0,05$) антизапальних цитокінів ІЛ-5, ІЛ-13 і прозапального фекального TNF- α порівняно з вихідним значенням, що вказувало на формування імунологічної толерантності в превентивному напрямку щодо алергічних запальних процесів. Рекомендовано включення харчової добавки, яка містить 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплекси з фруктоолігосахаридами у протоколи лікування недоношених дітей з профілактичною метою.

Новизна роботи полягає в наступному. Вперше розроблено концепцію ефективного лікування та профілактики бронхіальної астми з коморбідними станами у дітей раннього і дошкільного віку в сучасних умовах, яка полягає визначенні факторів ризику і клінічних особливостей сучасного перебігу, застосування нових способів раннього виявлення та лікування зі створенням

науково обґрунтованих алгоритмів інформативної алергодіагностики та ефективною хворобо-модифікуючою терапією.

Вперше створено модель формування бронхіальної астми у дітей раннього і дошкільного віку залежно від діагностованих алергічних захворювань на першому році життя: ризик виникнення астми складає 71,4 % у випадку комбінації рецидивної бронхообструкції, алергічного риніту та atopічного дерматиту; 54,0 % - при поєднанні рецидивної бронхообструкції та алергічного риніту і 53,9 % - при коморбідності харчової алергії та atopічного дерматиту.

Вперше шляхом використання найсучаснішого методу багатокомпонентної діагностики у дітей раннього і дошкільного віку, виявлено значні зміни профілю сенсibiliзації впродовж перших 6 років життя: суттєве ($\chi^2=11,6$) зменшення гіперчутливості до харчових алергенів водночас з достовірним ($\chi^2=4,6$) її збільшенням до респіраторних алергенів і формуванням толерантності до алергенів домашніх тварин ($\chi^2=0,48$).

Вперше удосконалено та адаптовано до практики в Україні методику проведення шкірного прик-тесту у дітей, починаючи з 6-ти місячного віку, що підтримано деклараційним патентом на корисну модель № 104424 «Спосіб діагностики алергічних захворювань».

Вперше концептуально об'єднано дані щодо діагностичних можливостей молекулярної алергодіагностики та лікувально-профілактичної ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей віком 3–6 років з бронхіальною астмою і коморбідними алергічними станами: доведено значний ефект прогностичного алгоритму сублінгвальної імунотерапії у дітей, який створений на підставі визначення мажорних та мінорних компонентів інгаляційних і харчових алергенів, що підтверджено сильним кореляційним взаємозв'язком між рівнями специфічних IgE до мажорних компонентів аероалергенів різних груп і клінічними симптомами за даними візуальної аналогової шкали ($r=0,73835$ - sIgE Der p1; $r=0,82001$ - sIgE Der p2; $r=0,5345$ - sIgE Bet v1; $r=0,6618$ - sIgE Alt a 1); доведено високий

рівень безпеки сублінгвальної імунотерапії та значний її профілактичний ефект щодо суттєвого зниження у 3,4 рази частоти ГРВІ протягом року порівняно з дітьми групи контролю.

Вперше доведено, що визначення специфічних IgE до мажорних компонентів різних груп аероалергенів може слугувати лабораторним маркером ефективності сублінгвальної алерген-імунотерапії у дітей раннього та дошкільного віку.

Вперше встановлено, що у передчасно народжених дітей від матерів з алергічною патологією порівняно з дітьми від жінок без обтяженого з atopії анамнезу визначається достовірно нижчий вміст фекального IL-10 і достовірно вищі рівні IL-5, IL-13, що певним чином віддзеркалює ризик розвитку алергічного запалення в слизовій оболонці кишечника таких дітей.

Вперше доведено лікувально-профілактичну дію життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, призначення яких достовірно впливало на позитивну динаміку загальних клінічних симптомів і специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ - TNF- α ; $r=0,39$ - IL-5; $r=0,478$ - IL-13; $r=-0,218$ - IL-10), що підтримано двома деклараційними патентами на корисну модель № 134124 «Спосіб профілактики алергії у новонароджених» та № 136529 «Спосіб профілактики харчової алергії у новонароджених».

Вперше науково обґрунтовано диференційовані підходи до діагностики, терапії і профілактики алергічних хвороб у дітей раннього та дошкільного віку з можливістю розробки персоналізованих схем лікування з включенням для визначених категорій пацієнтів сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії і життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* за рахунок удосконалення алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів. З метою підвищення ефективності діагностики, лікування і профілактики бронхіальної астми та алергічних коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку

впроваджено в практику закладів Охорони здоров'я методи сучасної діагностики алергічних захворювань (молекулярної алергодіагностики).

Запропоновано і впроваджено у викладацький процес на кафедрах педіатрії, сімейної медицини, дитячої імунології та інфекційних хвороб вивчення факторів і предикторів еволюційного розвитку алергічних захворювань.

З метою раннього виявлення і призначення адекватної терапії, а також профілактики БА розроблено прогностичний і профілактичний алгоритми ведення пацієнтів раннього та дошкільного віку з цією патологією і запропоновано в практику роботи педіатричних і спеціалізованих відділень, алергоцентрів.

Аргументовано доцільність проведення багатокомпонентної алергодіагностики у дітей із групи ризику із створенням паспорта сенсibiliзації дошкільника з метою попередження розвитку БА із коморбідними станами та їх ускладнень.

Впроваджено ранні терміни використання сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії у дітей (починаючи з 3-років) з метою попередження розвитку симптомів і підвищення ефективності лікування БА, а також шкірних прик-тестувань у дітей з 6-місячного віку як економічно вигідний і швидкий спосіб діагностики харчової алергії.

Для профілактики алергічних захворювань уже з періоду новонародженості впроваджено використання харчової добавки, яка містить 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами і запропоновано включення цього синбіотика у протоколи лікування недоношених дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, молекулярна діагностика, сублінгвальна алергенімунотерапія, *Lactobacillus rhamnosus GG*, профілактика.

ANNOTATION

Sharikadze O.V. Bronchial asthma and comorbid conditions in children: diagnosis, treatment and prevention. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of the Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.10 "Pediatrics". – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv 2020.

The dissertation is devoted to the increase of efficiency of diagnostics, treatment and prophylaxis of bronchial asthma (BA) and allergic comorbid conditions in children of preschool age on the basis of new data on risk factors, development of algorithm of early diagnostics and substantiation of modern approaches to treatment and prevention of progression.

The work is based on the results of a survey of 1578 patients (644 (41%) girls, 934 (59%) boys) from the age of 1 month to 6 years ($M \pm SD = 4.01 \pm 0.9$). review and analysis of primary documentation, in-depth analysis of anamnestic and clinical data were selected for open, prospective, retrospective, cohort study.

The first stage involved the analysis of the prevalence of asthma and the structure of the disease under conditions of comorbid pathology, the identification of probable predictors of the formation of asthma and comorbid conditions. To this end, 1500 children with existing allergopathology were divided into 3 groups depending on age: 1 group - up to 1 year (47 people), 2 groups - 1-3 years (297 people) and 3 group - 3-6 years (1156 people)).

It was established that the isolated course of allergic diseases was in 74.2% of children, with persistent (34.5%) and intermittent (18.3%) allergic rhinitis (South African Republic, South Africa) most commonly observed. At the same time, the presence of comorbid pathology was diagnosed in 25.8% of children, mainly in the form of a combination of asthma with surfactants (14.1%). Among children with comorbid pathology, the most frequent were patients aged 1 to 3 years (32.0%), the least common diseases were found in patients up to one year (21.2%).

It was found that the development of asthma was observed in 40.8% of patients who were diagnosed with recurrent bronchial obstructive syndrome in the first year of life, and the critical period in the formation of asthma was 3-5 years. The manifestation of asthma in children diagnosed with allergic rhinitis (46.2%), food allergy (27.8%) was also revealed; atopic dermatitis (48.6%). However, most often the atopic dermatitis manifested between the ages of 3 and 6 years (35.3%) and was associated with the recurrent bronchial obstructive syndrome presence in the first year of life of the combination of + allergic rhinitis + atopic dermatitis (71.4%), recurrent bronchial obstructive syndrome and allergic rhinitis (54.0 %), food allergy and atopic dermatitis (53.9%). Based on the results of the research, a model for the formation of asthma in preschool children was proposed, depending on the diagnosed allergopathology in the first year of life.

In the next stage, predictors of the formation of asthma and comorbid conditions in three groups of children were studied: group 1 - children with isolated asthma (n = 161), group 2 - children with asthma and comorbid conditions (n = 164), 3rd group - children with other allergopathology (n = 176).

Isolated atopic dermatitis was found to be more common among male children ($p < 0.05$). Comorbid conditions on the background of asthma were more often ($p < 0.05$) formed under conditions of the presence of atopic diseases in both parents and early weaning from breastfeeding (up to 6 months). On the other hand, isolated asthma and comorbidity on the background of asthma compared with children with other allergopathology were found more frequently ($p < 0.05$) in the following conditions: smoking habit in both parents, living in families with difficult financial situation, adoption during pregnancy (progesterone natural micronized and dydrogesterone) and the transmission of frequent respiratory diseases and antibiotic use by children in the first year of life.

Predictors of the development of asthma in preschool children were found to be: the presence of atopy in both parents ($p = 0.043$), smoking of both parents ($p = 0.038$), distress ($p = 0.031$), hormonal support during pregnancy ($p = 0.027$), antibiotic therapy ($p = 0.015$) and frequent respiratory diseases ($p = 0.029$) in the

first year of life. Predictors of atopic dermatitis formation with comorbid conditions were similar, namely: presence of atopy in both parents ($p = 0.021$), smoking of both parents ($p = 0.014$), hormonal support during pregnancy ($p = 0.048$), preterm birth ($p = 0.007$), antibiotic therapy in the first year of life ($p = 0.015$) and frequent respiratory disease in the first year of life ($p = 0.025$). It is proved that the only feature of the formation of comorbidity is the presence of premature birth, and therefore - the formation of asthma did not depend on the presence or absence of comorbid pathology, whose impact on the severity of the course was obvious.

In the next step, the sensitization profile of 345 preschool children was evaluated: 207 (60.0%) by individual component packages and 138 (40.0%) by the ALEX MADmethod.

The results of studies using separate packages of inhalation components of allergens showed that children under the age of 1 were more frequently sensitized by KDP allergens (54.4%), mold fungi (50.0%) and cat (33.3%); children of age group 1-3 years - to allergens of mold fungi (82.4%), house dust mites (82.1%) and meadow grasses (72.7%); children aged 3 to 6 years - to grass allergens (88.2%), cat (83.3%) and mold fungi (76.9%). Also, co-sensitization with pollen allergens was found among children from 3 to 7 years of age ($p < 0.05$) compared to younger children.

According to the results of ALEX MADX it was determined that with increasing age of children there was a significant expansion of quantitative and qualitative composition of sensitization to pollen allergens and a decrease to food allergens. That is, in children of the older age group (3-6 years) the prediction of having polysensitization by different groups of respiratory allergens was evident against the background of the formation of tolerance to food allergens. A prognostic model of sensitization to respiratory and food allergens have been formed depending on age.

It is shown that detection of the entire spectrum of sensitization of preschool children requires two to five or more different packages of molecular studies,

which significantly increased the cost of diagnosis and still did not provide a complete picture of sensitization to molecular allergens. It has been proven that the evaluation of a sensitization profile based on multi-component ALEX MADX studies reveals the full spectrum of clinically relevant sensitization and is effective in predicting the formation of atopic dermatitis and severe comorbid allergopathology, even in children of young age groups, in particular, at the age of 1-3 years.

The following sections of our work investigate the clinical and laboratory efficacy and safety of SLIT in children with asthma and / or allergic rhinitis, as a background of sensitization to different groups of respiratory allergens identified by skin prick test and component studies, as well as comparing the results with clinical efficacy (visual analogue score).

It has been proven that SLIT in children with allergopathology (allergic rhinitis and / or atopic dermatitis) had high therapeutic efficacy over 3 years of treatment, a "good" and "very good" tolerance assessment, safe and prophylactic for respiratory viral infections.

It has been determined that the dynamics of major component levels of different groups of pollen allergens correlated with the data of subjective evaluation of clinical symptoms on a scale of yours and may be a laboratory marker of the effectiveness of SLIT in preschool children. The study of changes in skin hypersensitivity has not in all cases been correlated with clinical evaluation of SLIT and can only be used as an additional, but not the only, marker of efficacy of food supplement containing 1 billion viable bacteria *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) in combination with fructooligosaccharides therapy.

In the next phase, the clinical and prophylactic efficacy of the supplement in 78 children between the ages of 1 and 4 months who were born at 28 to 37 weeks gestation from healthy mothers and women with allergic pathology were studied.

It was found that children born prematurely from healthy mothers and mothers with allergic pathology had the same risk of forming dysbiotic disorders with the prognosis of manifestation of comorbid allergopathology, incl. BA.

The use of food supplement containing 1 billion viable bacteria *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* in combination with fructooligosaccharides in the complex treatment of premature or low birthweight children was characterized by a decrease ($p < 0.05$) of symptoms of food allergy and atopic dermatitis, a decrease in the level ($p < 0.05$) of eosinophils in peripheral blood compared to baseline values and a decrease ($p < 0.05$) in the number of children with a C-reactive protein level > 0.5 mg / ml. After 4 weeks of synbiotic administration, an increase ($p < 0.05$) of IL-10 levels in coprofiltrates were detected and a decrease ($p < 0.05$) of anti-inflammatory cytokines IL-5, IL-13 and proinflammatory fecal TNF- α compared to baseline, indicated the formation of immunological tolerance in the preventive direction against allergic inflammatory processes. It is recommended to include synbiotics of *Lactobacillus rhamnosus GG* in the treatment protocols of preterm infants for prophylactic purposes.

The novelty of the work is as follows. For the first time the concept of effective treatment and prevention of bronchial asthma with comorbid conditions in children of early and preschool age in modern conditions has been developed.

For the first time, a model of asthma formation in young and preschool children depending on the diagnosed allergopathology in the first year of life is proposed: the risk of occurrence is 71.4% in the case of a combination - recurrent bronchial obstructive syndrome + allergic rhinitis+ atopic dermatitis; 54.0% - with a combination of recurrence broncho-obstructive syndrom and allergic rhinitis and 53.9% - with a combination of food allergy and atopic dermatitis.

For the first time on the basis of logistic regression analysis performed using the method of multicomponent diagnostics in children of early and preschool age, changes in the sensitization profile during the first six years were revealed - a significant decrease in sensitization to food allergens ($\chi^2 = 11.6$) simultaneously with a significant increase in respirators. ($\chi^2 = 4.6$) and the formation of tolerance to pet allergens ($\chi^2 = 0.48$).

For the first time, the method of conducting a skin pre-test in young children was improved and adapted to practice in Ukraine.

The scientific data that the use of methods of molecular diagnosis of allergies can improve the effectiveness of the diagnosis of asthma and comorbid conditions in children from 3 years. Scientific data on the diagnostic significance of the algorithm for predicting the efficacy of SLIT using component resolved diagnostics with the determination of major and minor molecules of inhaled allergens have been supplemented.

For the first time, a significant strong correlation between the levels of specific IgE to major components of different groups of inhaled allergens and clinical symptoms, assessed on a visual analog scale ($r = 0,73835$ - sIgE Der p1; $r = 0,82001$ - sIgE Der p2; $r = 0.5345$ - sIgE Bet v1; $r = 0.6618$ - sIgE Alt a 1). It was found that sublingual allergen-specific immunotherapy in the conditions of early appointment (from 3 years) provides a preventive effect on the development of acute viral respiratory diseases by significantly reducing their frequency during the year by 3.4 times compared with the control group.

It has been proven for the first time that the determination of specific IgE to major components of different groups of inhaled allergens can be a laboratory marker of the effectiveness of sublingual allergen immunotherapy in children of early and preschool age.

For the first time, the effectiveness and safety of sublingual allergen-specific immunotherapy in children from 3 years of age have been proven.

For the first time, it was found that children born prematurely to mothers with allergic pathology compared to women without a burdened atopic history have a significantly lower level of fecal IL-10 and significantly higher levels of IL-5, IL-13, indicating the risk of allergic inflammation. Gastrointestinal mucosa by increasing the production of chemokines, involvement in the mucosa of eosinophils and T lymphocytes.

Therapeutic and prophylactic action of viable bacteria *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in combination with fructooligosaccharides was proved for the first time, the appointment of which influenced the significant positive dynamics of general clinical symptoms and specific immunological.

The algorithm of medical and diagnostic measures among children of early and preschool age, patients with bronchial asthma from measures in children with bronchial asthma and comorbid conditions with comorbid conditions has been improved. For the first time, differentiated approaches to diagnosis and treatment and prevention measures to provide personalized treatment regimens using sublingual allergen-specific immunotherapy and viable bacteria *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) have been scientifically substantiated. The practical significance of the results obtained. In order to improve the efficiency of diagnosis, treatment and prevention of bronchial asthma and allergic comorbid conditions in preschool children, methods of modern diagnosis of allergic diseases (molecular allergy diagnostics) have been introduced into the practice of health care institutions.

It is proposed and introduced in the teaching process at the departments of pediatrics, family medicine, pediatric immunology and infectious diseases to study the factors and predictors of evolutionary development of allergic diseases.

With the purpose of early detection and prescribing of adequate therapy, as well as prevention of asthma, prognostic and prophylactic algorithms of preschool patients' management with this pathology were developed and proposed to practice pediatric and specialized departments, allergic centers.

The expediency of carrying out multicomponent allergy diagnostics in children at risk with the creation of a passport of sensitization of preschool children for the purpose of preventing the development of asthma with comorbid conditions and their complications is argued.

Early use of sublingual allergen-specific immunotherapy in children (starting at 3 years) has been introduced to prevent the development of symptoms and increase the effectiveness of treatment of asthma, as well as skin tests in children from 6 months of age as a cost-effective and fast way to diagnose food allergies.

For the prevention of allergic diseases, the use food supplement containing 1 billion viable bacteria *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in combination with

fructooligosaccharides has been introduced since the infancy and the inclusion of this synbiotic in the protocols for the treatment of premature infants has been proposed.

Key words: bronchial asthma, molecular diagnostics, sublingual allergen immunotherapy, *Lactobacillus rhamnosus* GG, prevention

Перелік публікацій здобувача:

1. Алергічний риніт у дітей / Заболотний ДІ, Лайко АА, Охотнікова ОМ, ... Шарікадзе ОВ. та ін. Київ: Логос; 2016. 216 с. (Здобувачем особисто написаний розділ, що присвячений діагностиці та лікуванню алергічних ринітів у дітей, в якому наведено дані літературного пошуку, обробки та аналізу даних, відображено результати огляду хворих, призначення плану діагностики і лікування, дані клінічного спостереження, обробки та аналізу даних, підготовлено матеріали розділу до друку).

2. Шарікадзе О.В. Ефективність застосування зовнішньої терапії у комплексному лікуванні дітей, хворих на atopічний дерматит. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2014. вип. 23, кн. 3: 382-8.

3. Охотнікова ЕН, Шарікадзе ЕВ. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Здоровье ребенка. 2012; 4 (39): 9-18. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичний аналіз, підготовлено статтю до друку).

4. Шарікадзе ОВ. Сучасні можливості алергодіагностики у дітей віком 3-5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 2: 442-9.

5. Шарікадзе ОВ. Предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей віком до 5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 4: 157-63.

6. Шарикадзе ЕВ. Клиническая эффективность и безопасность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей 3-5 лет. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (1): 175-82.
7. Шарикадзе ОВ. Ефективність сучасної алергодіагностики та алерген-специфічної імунотерапії у дітей. Астма та алергія. 2016; 2: 39-44.
8. Охотникова ЕН, Шарикадзе ЕВ. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии. Современная педиатрия. 2015; 8 (72): 111-6. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
9. Sharikadze OV, Okhotnikova OM, Yuriev SD. The clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in children aged 3-5 years. Eureka: "Health Science". 2016;6:3-9. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
10. Sharikadze OV. Particular qualities of the treatment in pre-school age children sensitized to house dust mites allergen. Inter collegas. 2017; 4(2): 72-8.
11. Sharikadze O, Okhotnikova O, Alcover J, Rodriguez D, Pineda F. Safety and efficacy of SLIT in children with an allergic asthma and a high level of IgE. World Allergy Organization Journal. 2017; 10 (2): 2. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистична обробка даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
12. Zubchenko SO, Sharikadze OV. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patient of central and west region in Ukraine. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 56-61. (Здобувачем проведено відбір та призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

13. Шарикадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. Вип. 32: 385-95.
14. Okhotnikova O, Sharikadze O, Yuriev S. Primary Prevention of Allergic Diseases: Dreams or Reality? *J Tradit Med Clin Natur*. 2018;7(1):1-8. <https://www.omicsonline.org/open-access/primary-prevention-of-allergic-diseases-dreams-or-reality-2573-4555-1000260.pdf> (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).
15. Sharikadze O, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathology formation. *Georgian Med News*. 2018; 280-281: 90-4. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
16. Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Шунько ЄЄ, Бакаєва ОМ, Старенька СЯ, Ситникова ОВ. Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних синбіотиків. *Современная педиатрия*. 2018;5(93): 103-10. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
17. Шарикадзе ЕВ, Охотникова ЕН. Возможности применения симбиотиков в ранней профилактике аллергических заболеваний у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018; 4: 537-49. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування та підготовлено статтю до друку).
18. Zubchenko S, Sharikadze O, Maruniak S. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patient with pollen extract. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72(3): 391-4. (Здобувачем проведено літературний пошук і статистичну обробку даних).
19. Zubchenko S, Potemkina G, Havrilyk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analyse the level of cytokines with antiviral activity in patients with

allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein -Barr infection. Georgian Med News. 2019;4 (289): 158-62. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

20. Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of MIR 146A and MIR 155 expression in patient with allergopathy in combination with chronic EBV infection in latent and active phase. Georgian Med News.2019;5(290):69-73. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення і статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

21. Зубченко С, Шарикадзе О, Охотнікова О, Єрьоменко Г, Білоус В, Бездітко Т. Регіональні особливості сенсibiliзації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4;5(21):135-42. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, призначено лікування).

22. 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;4 (291): 53-8. (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз отриманих результатів).

23. Sharikadze O. Evaluation of 3-years course of sublingual course of sublingual immunotherapy with extracts of cat epithelium in preschool children. Inter collegas. 2019; 6 (4): 216-20.

24. Шарикадзе Е, Охотнікова Е. Современные методы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста с сенсibiliзацией к аллергенам животных. Педиатрия. Восточная Европа. 2019;7(4): 546-53. (Здобувачем проведено відбір і динамічне клінічне спостереження, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

25. Шарікадзе ОВ. Особливості перебігу бронхіальної астми на тлі коморбідної патології у дітей дошкільного віку. *Современная педиатрия*. 2019;7(103): 23-9.

26. Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Можливості сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей раннього та дошкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів. *Патологія*. 2020;17;1(48):75-80 (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

27. Зубченко С, Чопяк В, Колінковський О, Юрєв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю сенсibiliзації пацієнтів західного регіону України. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2019;3:45-59. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

28. Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze O, Usova O, Yakovleva N, Tkachova T, Ponochevna O, Oshlanska O. Epidemiological characteristics of allergic rhinitis in children in Ukraine. *European Journal of Pediatrics*. 2019; 17: 1644-5 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення).

29. Шарікадзе ОВ. Спосіб діагностики алергічних захворювань. Патент України на корисну модель №134124. *Промислова власність*. 2015;2.

30. Шарікадзе ОВ; Охотнікова ОМ; Шунько ЄЄ. Спосіб профілактики алергії у новонароджених. Патент України на корисну модель № 134124. *Промислова власність*. 2019;8. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).

31. Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Зубченко СО. Спосіб профілактики харчової алергії у новонароджених. Патент України на корисну модель №136529. *Промислова власність*. 2019; 16. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).

32. Sharikadze O, Rodriguez D. The role of component-resolved diagnosis and SLIT in treatment ragweed's sensitization children under 5 years old. *Allergy*. 2016; 71(102):1-66. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, призначено лікування, літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку).

33. Sharikadze O, Okhotnikova O, Pineda F. Sublingual allergen specific immunotherapy of polysensitization children under 5 years. *Allergy*. 2017; 72 (103): 372. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, призначено лікування, літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	28
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ (Огляд літератури)	46
1.1 Сучасний стан поширеності бронхіальної астми у дітей раннього та дошкільного віку, вплив коморбідності на її розвиток	46
1.2 Роль пре- та перинатальних факторів ризику у виникненні БА та коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку	50
1.3 Вплив зовнішніх факторів на формування БА та коморбідної патології у дітей раннього та дошкільного віку	
1.4 Сучасні дані про стратегії діагностики бронхіальної астми та коморбідних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку	52 55
1.5 Сучасна етіопатогенетична концепція лікування IgE залежних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку з використанням алерген-специфічної імунотерапії	62
1.6 Роль кишкової мікрофлори у розвитку алергічних реакцій у дітей	65
1.7 Механізми імуномодельючої дії пробіотиків та можливос- ті їх використання у профілактиці алергічних захворювань .	68
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	74
2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень	74
2.2 Методи клінічного та інструментального дослідження дітей з бронхіальною астмою, атопічним дерматитом,	

алергічним ринітом , гастро-інтестинальною алергією	82
2.2.1 Методика збору анамнезу	84
2.2.2 Методика визначення індексу вірогідності розвитку (астма-індекс-API) БА	84
2.2.3 Методика оцінки клінічної ефективності СЛІТ за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ)	85
2.2.4 Методика визначення сенсibiliзації до респіраторних алергенів методом шкірного тестування	85
2.2.5 Методика визначення загального IgE та рівня специфічних IgE до окремих компонентів алергенів за допомогою одиничного методу ImmunoCAP	86
2.2.6 Методика визначення загального IgE та рівня специфічних IgE за допомогою багатокомпонентного фотометричного аналізу ALEX та створення паспорту сенсibiliзації дошкільника	87
2.2.7 Методика визначення IL-5, IL-10, IL-13 і TNF- α у копрофільтратах	89
2.3 Статистична обробка результатів дослідження	89
РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА ТА ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ, АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ	92
3.1 Частота та структура ізольованої БА та БА з коморбідною патологією у дітей дошкільного віку	92
3.2 Еволюція БА та алергічної коморбідної патології у дітей раннього та дошкільного віку	98
3.3 Проспективно-ретроспективний аналіз анамнестичних особливостей формування бронхіальної астми у дітей до 6 років	107

РОЗДІЛ 4	КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ОЦІНКОЮ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДІТЕЙ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДІВ МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОДІАГНОСТИКИ	114
4.1	Клінічні особливості БА та БА з коморбідними алергічними захворюваннями у дітей дошкільного віку	115
4.2	Клінічна характеристика дітей з урахуванням профілю сенсibilізації, визначеного шляхом проведення шкірних прик-тестів та за результатами лабораторних молекулярних досліджень	119
4.3	Особливості клінічної характеристики з урахуванням результатів багатокомпонентного дослідження ALEX MADx – алергологічний паспорт пацієнта	132
4.4	Прогноз сенсibilізації компонентами респіраторних алергенів за дослідженням ALEX MADx у дітей різного віку та наявність зв'язків між харчовими і респіраторними компонентами	144
РОЗДІЛ 5	КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ РІЗНИМИ ГРУПАМИ РЕСПІРАТОРНИХ АЛЕРГЕНІВ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ	155
5.1	Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами кліщів домашнього пилу у дітей дошкільного віку	155
5.2	Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у дітей дошкільного віку	168
5.3	Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-	

специфічної імунотерапії алергенами цвілевих грибів (<i>Alternaria alternata</i>) у дітей дошкільного віку	177
5.4 Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашніх тварин (<i>кіт, собака</i>) у дітей дошкільного віку	184
РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ РІЗНИМИ ГРУПАМИ РЕСПІРАТОРНИХ АЛЕРГЕНІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ ДІАГНОСТИЧНИХ МЕТОДІВ <i>IN VIVO</i> ТА <i>IN VITRO</i>	198
6.1 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами кліщів домашнього пилу у дітей дошкільного віку	199
6.2 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії різними групами пилоквих алергенів у дітей дошкільного віку	206
6.3 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами цвілевих грибів (<i>Alternaria alternata</i>) у дітей дошкільного віку	217
6.4 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашніх тварин у дітей дошкільного віку	220
РОЗДІЛ 7 ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ МІКРОБОМУ КИШКІВНИКА ТА МОЖЛИВОСТІ СИНБІОТИКІВ В ПРОФІЛАКТИЦІ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ	

ТА КОМРБІДНИХ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ	227
7.1 Анамнестична та клінічна характеристика досліджуваних дітей	227
7.2 Клінічна та профілактична ефективність <i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus GG</i> у запобіганні трансформації алергічних коморбідних станів у дітей	238
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	257
ВИСНОВКИ	287
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	290
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	292
ДОДАТКИ	334

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АСІТ	–	алергенспецифічна імуноterapia
БА	–	бронхіальна астма
ВАШ	–	візуальна аналогова шкала
ГКС	–	глюкокортикостероїди
КДП	–	кліщі домашнього пилу
КУО	–	колонієутворююча одиниця
ПАР	–	персистуючий алергічний риніт
РБОС	–	рецидивний бронхо-обструктивний синдром
СДР	–	синдром дихальних розладів
СЛІТ	–	сублінгвальна алерген-специфічна імуноterapia
γ-ІФН	–	гамма інтерферон
ССД	–	перехресно реагуючі вуглеводні детермінанти (Crossreactive Carbohydrate Determinants)
CD	–	кластери диференціювання лімфоцитів
FcεR1	–	рецептор IgE
IL	–	інтерлейкіни
IFN-γ	–	інтерферон γ
Ig	–	імуноглобулін
Ig M	–	імуноглобуліни класу M
IgA	–	імуноглобуліни класу A
IgG	–	імуноглобуліни класу G
IgE	–	імуноглобулін класу E
LGG	–	лактобацили рамнозус GG
LTP	–	білки перенесення ліпідів
PR-10	–	патогенез пов'язаний біло
sIgE	–	специфічний імуноглобулін класу E
Th	–	T-лімфоцит хелпер
TLR	–	Toll-like рецептор
Treg	–	T-лімфоцит регуляторний
TNF	–	фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

З другої половини ХХ ст. відмічається поступове, але неухильне зростання поширеності алергічних захворювань у дітей. За даними Всесвітньої Організації Алергії (WAO) 400 млн. людей в усьому світі страждають від алергічного риніту (АР) та 300 млн. – від бронхіальної астми (БА). Більше 40% пацієнтів з АР мають БА, у той же час більше 80 % пацієнтів БА перебігає з АР [254]. Дані про розповсюдженість алергічних захворювань серед дитячого населення дуже варіабельні та залежать від регіону та досліджуваної популяції [6, 14, 42].

Бронхіальна астма – одне з найбільш поширених хронічних захворювань у дитячому віці, яким страждають від 3 до 12% дітей. Ще десять років тому – астма у дітей до 5 років вважалася вкрай рідким та дуже суперечливим діагнозом. На сучасному етапі, незважаючи на те, що розповсюдженню астми у дітей до 5 років привертається багато уваги, особливо, у іноземних виданнях та публікаціях, в Україні діагноз БА у дітей даної вікової категорії залишається рідким [2, 25, 67, 86].

Це у той час, коли БА є відомим значущим фактором інвалідизації дітей. крім того, навіть при наявності тільки ризику розвитку захворювання на тлі атопічного статусу дитини, велике значення мають порушення якості життя, вплив на здатність до навчання, когнітивні функції, а значить і погіршення здоров'я в наступному [21, 36, 224]. Існує думка, що багато хвороб дорослого населення починається у дитячому віці, і це слід мати на увазі для прийняття ефективних профілактичних заходів. Катастрофічна прогресія алергічних захворювань значною мірою пов'язана з екологічним дисбалансом, повсюдною хімізацією побуту і сільського господарства, широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотикотерапії, раннім припиненням грудного вигодовування. Дуже швидкі зміни стану навколишнього середовища, харчових та водних ресурсів паралельно з

використанням новітніх репродуктивних технологій, лікарських препаратів, які значно впливають на стан здоров'я жінок, призводять до подальшого погіршення ситуації. Більш того, в останні десятиліття спостерігається значне «омолодження» алергічних захворювань, тобто зміщення їх початку на більш ранній вік, і схильність до почастішання тяжких клінічних форм. Таким чином, проблема алергії у дітей є однією з найбільш актуальних у сучасній клінічній медицині. Дітям раннього віку властиві лабільність і функціональна незрілість багатьох органів і систем, що, в свою чергу, зумовлює особливості імунорегуляторних процесів. Часто це приводить до розвитку сенсibiliзації, резистентності до традиційної медикаментозної терапії та складності вибору оптимальної тактики лікування захворювання. Для відображення існуючих особливостей алергічних захворювань у дітей останнім часом запропоновано термін «алергічний чи атопічний, марш», що означає хронологічну послідовність формування сенсibiliзації та клінічної трансформації симптомів алергії в залежності від віку дитини з атопічною конституцією: атопічного дерматиту (АД), бронхіальної астми (БА), алергічного риніту (АР) гастроінтестинальної алергії та інших. «Атопічний марш» формується ще в період внутрішньоутробного розвитку, а клінічно проявляється в період раннього дитинства і часто супроводжує хворого протягом усього життя [9, 17, 134]

Термін «атопія», під яким розуміють спадкову схильність до формування алергічних реакцій реакін-залежного типу у відповідь на сенсibiliзацію алергенами, запропонували в 1923 р. американські вчені А.Кока і Р.Кук [106].

Взаємодія алергенів зі специфічними антитілами, що належать до класу імуноглобулінів Е (IgE, реакин) і фіксованими на поверхні тучних клітин, виступає у ролі пускового механізму алергічних захворювань. Найбільша кількість опасистих клітин знаходиться в шкірі, слизових оболонках органів дихання і травлення, а також інтерстиціальній тканині нирок, тому алергічні

реакції частіше відбуваються саме в цих шокових органах і визначають клінічну картину захворювання [13, 15, 63, 65].

З сучасної точки зору, атопія є генетично гетерогенною патологією, для розвитку якої необхідний комплекс багатьох спадкових факторів, взаємодіючих між собою та з факторами навколишнього середовища. Наявність однакової патології по обох лініях спорідненості збільшує ризик розвитку алергічних захворювань до 60-80%. Наявність алергії у одного з батьків, брата або сестри обумовлює 20-40% ризику для дитини. Причому по лінії матері відзначається більш істотна зв'язок з ризиком розвитку алергії у дитини [16].

На формування алергічної реакції у дитини великий вплив справляє стан здоров'я майбутніх батьків на момент зачаття, особливо жінок. Це стосується як наявності у них уrogenітальної, так і екстрагенітальної патології, що негативно впливають на стан здоров'я новонароджених та дітей перших років життя.

Плацента вбирає велику кількість антитіл до головного комплексу тканинної сумісності плода. Зрілі циркулюючі Т-лімфоцити визначаються у плода з 18-го тижня внутрішньоутробного розвитку, тому материнські антигени можуть запускати сенсibilізацію і імунну пам'ять плода вже в ранніх стадіях розвитку. З 20-го тижня вагітності активні Т-хелпери серед усіх лімфоцитів становлять 50%. Проліферативна імунна відповідь плода значно підвищується у II і, особливо, III триместрі, прогресивно посилюючись протягом усього терміну вагітності. Більше того, таке ж підвищення проліферативної відповіді спостерігається у відношенні специфічних інгаляційних і харчових алергенів, що, на думку А.С. Jones і співавт. (1996), підтверджує теорію внутрішньоутробної сенсibilізації [182]. При нормальному перебігу вагітності відбувається природна активація Th2-лімфоцитів, які виробляють інтерлейкіни 4 і 13 (ІЛ-4 та ІЛ-13) і стимулюють синтез ІgЕ В-лімфоцитами, що при атопічній спадковості ще більше зрушує рівновагу Th1/Th2 у бік Th2-лімфоцитів. Th1-клітини продукують ІЛ-2 та γ -

інтерферон (γ -ІФН), гнітючий трансформацію Th0-клітин у Th1. Під час вагітності клітинний імунітет жінки знижений, що призводить до зниження активності натуральних кілерів (NK-клітин), які відіграють основну роль у руйнуванні трофобласта і розвитку спонтанних абортів. Сприяє цьому і γ -ІФН, стимулюючий NK-клітини. Тому для збереження вагітності активність Th1-лімфоцитів небажана. Продукція γ -ІФН, починаючись у II, зростає в III триместрі гестації. Ключова роль у нейтралізації ефектів ІЛ-4, вироблюваних плацентою і/або організмом матері, належить γ -ІФН. Саме цей механізм дуже важливий для попередження алергічного Th2-фенотипу у всіх новонароджених, а недостатність синтезу γ -ІФН є основою розвитку atopії. У новонароджених з сімей з обтяженим анамнезом по atopії знижений вміст γ -ІФН у пуповинній крові внаслідок стимуляції специфічних АГ імунної системи плода. В подальшому у цих дітей розвиваються алергічні захворювання, викликані саме даними алергенами. У дітей, батьки яких хворіють на БА і які мали значно знижені показники γ -ІФН та співвідношення CD4+/CD45RO+, а також CD4+/CD25+ (активних) Т-лімфоцитів в пуповинній крові, клінічна маніфестація БА відмічається вже на 1-му році життя [168, 335].

Контакт жінки з пилковими та побутовими алергенами під час вагітності призводить до підвищення частоти неонатальної проліферації Т-лімфоцитів до них. А контакт з ними дитини на 1-му місяці життя обумовлює в подальшому розвиток у нього БА.

Патологічний перебіг вагітності супроводжується неадекватною імунною реакцією на антигени трофобласта: збільшується кількість активованих NK-клітин та В-лімфоцитів, з'являється велика кількість аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран і гомологічних фетоплацентарних гормонів. Під час патологічного перебігу вагітності переважають фракції Th1 - Th2-лімфоцитами, що призводить до посиленого антитілогенезу, переважно IgG2, що руйнують клітини трофобласта. Отже, активація Th1-лімфоцитів перешкоджає становленню одного з основних

механізмів, що захищають плід від імунної агресії материнського організму і призводять до підвищення продукції цитокінів і порушення ендокринно-імунних взаємозв'язків у системі «мати-плід».

Ускладнення вагітності в пізні терміни підвищують ризик розвитку atopії у дитини. За даними літератури у дітей розвиток алергічних реакцій найбільш ймовірно в разі наявності поєднаної акушерсько-гінекологічної патології та бактеріальної інфекції у матері. У зв'язку з цим, особлива увага у визначенні причин розвитку та етапів сенсibilізації плода і новонародженого має приділятися вивченню особливостей перебігу вагітності і пологів, що свідчать про порушення внутрішньоутробного розвитку дитини [109, 159].

Таким чином, у всі періоди життя, навіть у момент до існування, на організм дитини впливають різні чинники ризику розвитку алергії – несприятливий стан здоров'я батьків перед зачаттям, обтяжена спадковість. Найважливішими з них є генетичні фактори, несприятливий перебіг вагітності та пологів, вплив харчових, інфекційних антигенів і алергенів навколишнього середовища. Процес сенсibilізації розвивається еволюційно, починаючи з внутрішньоутробного етапу, коли закладається потенційна сенсibilізація. А після народження має місце прогресуюче розширення її «плацдарму» у вигляді маніфестації «алергічного маршу» вже в ранньому дитячому віці.

Враховуючи домінуючу у сучасній алергології концепцію єдиних дихальних шляхів на тлі сумісної патології верхніх та нижніх відділів респіраторного тракту – можливо очікувати розвиток алергічного риніту вже на першому році, а, можливо, і з перших місяців життя, незважаючи на те, що це досить рідкий діагноз в цьому періоді. На жаль atopічний марш, який може з роками трансформуватися у різні форми алергічної патології, зокрема дуже часто в БА, в подальшому супроводжує пацієнта на протязі усього життя.

Але, незважаючи на багаточисленні дані про фактори розвитку алергії, важко знайти єдиний причинно-значимий агент, відповідальний за її

формування, тому необхідне використання усіх сучасних можливостей алергодіагностики, зокрема молекулярної або компонент діагностики, яка б дозволила визначити певні специфічні чинники (алергени), які спричиняють розвиток захворювання у дитини. На цей час ця діагностика не використовується певною мірою бо дуже мало даних про результати та ефективність її використання. До теперішнього часу практично немає робіт, в яких був би проведений комплексний аналіз, що дозволяє виявити роль, взаємозв'язок і взаємозалежність всіх патогенетичних механізмів, що визначають еволюцію БА у дітей з урахуванням особливостей перебігу, перинатального періоду, вікових особливостей, а саме визначення цих взаємодій на тлі зміни довкілля є ключем до розвитку ефективних профілактичних стратегій.

Незважаючи на очевидний прогрес у розумінні основних цілей лікування БА у дітей, реальна клінічна практика ведення хворих з цією патологією лікарями-педіатрами залишається далекою від ідеалу. Це дуже часто пов'язано з проблема недооцінки наявних симптомів атопії у дітей. Дуже часто при встановленні діагнозу не приймають до уваги наявність симптомів атопічного дерматиту, гастроінтестинальної алергії та інших. На жаль вплив коморбідної патології суттєво змінює перебіг та прогноз БА, який у дітей, особливо дошкільного віку, багато в чому залежить від своєчасно поставленого діагнозу, адекватної і швидко розпочатої протизапальної терапії, яка необхідна для запобігання ремоделювання бронхів і формування необоротних змін в дихальних шляхах.

Значний розвиток, досягнутий в останнє десятиліття в фармакотерапії БА, пов'язаний з визнанням запальної природи захворювання і широким використанням протизапальних препаратів, дозволив контролювати симптоми захворювання і підвищити якість життя у більшості пацієнтів [5]. Можливостям широкого використання алерген-специфічної терапії та її ефективності в модифікації перебігу хвороби присвячено багато наукових досліджень. Але залишаються відкритими питання використання терапії у

дітей дошкільного віку, зокрема з 3-х років, питання індивідуального вибору тривалості терапії при різних варіантах перебігу БА у дітей розроблені неповно.

Особливої уваги потребує проблема розробки профілактичних заходів, які можливо сприятимуть зупиненню еволюції алергічного маршу. Остаточно не визначено вплив кишкової мікробіоти на розвиток алергічної патології у дітей. Дуже важливі питання можливості застосування лактобактерій у профілактиці розвитку алергічних захворювань у дітей.

Великі перспективи, з точки зору профілактики розвитку алергічних захворювань у дітей, має масштабна програма прекоцепційної профілактики, метою якої є поліпшення стану здоров'я майбутніх батьків, що дозволить усунути несприятливий вплив багатьох шкідливих факторів під час вагітності і пологів.

Таким чином, динаміка поширюваності алергічної патології, з особливою увагою на БА, її занадто рання маніфестація та погіршення прогнозів перебігу захворювання зумовлюють необхідність подальших досліджень, які будуть спрямовані на проведенні комплексного аналізу, який дозволить виявити роль, взаємозв'язок і взаємини патогенетичних механізмів, що визначають еволюцію БА у дітей з урахуванням сімейних, вікових та психо-вегетативних особливостей, а визначення цих взаємодій на тлі зміни довкілля є ключем до розвитку ефективних профілактичних стратегій.

Разом із тим, до теперішнього часу залишається маловивченими питання, які пов'язані з особливостями дебюту астми, гастроінтестинальної алергії та алергічного риніту. У зв'язку з цим, не діагностуються більшість випадків інтермітуючої та легких і середньої тяжкості форм персистуючої астми, алергічного риніту, а гастроінтестинальна алергія трактується як прояви захворювань шлунково-кишкового тракту (дисбактеріози, синдром мальабсорбції невизнаного генезу та інше), що диктує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України в рамках науково-дослідної роботи «Особливості формування захворювань алергічного генезу у дітей різного віку та можливості їх профілактики та лікування» (№ держреєстрації 0111U002801) та «Особливості формування захворювань алергічного та аутоімунного генезу у дітей різного віку та можливості їх профілактики і лікування» (№ держреєстрації 0119U100621). В межах зазначених тем дисертантом проведено комплексне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка даних.

Мета і задачі дослідження

Підвищення ефективності медичної допомоги дітям раннього і дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму з коморбідними станами шляхом визначення провідних факторів ризику розвитку, розробки алгоритму ранньої діагностики і терапії з удосконаленням та адаптацією існуючих методів, обґрунтування нових підходів до лікування і попередження прогресії захворювань.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз частоти бронхіальної астми і коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку за даними анамнезу і 5-річного динамічного спостереження.

2. Визначити пре- і перинатальні фактори ризику та основні етапи формування бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту, алергічного кон'юнктивіту і гострої кропив'янки у дітей.

3. Оцінити безпеку та інформативність шкірних прик-тестів у дітей раннього і дошкільного віку для визначення варіанту сенсibilізації.

4. Визначити інформативність методів молекулярної діагностики у дітей раннього та дошкільного віку з алергічними захворюваннями.

5. Оцінити ефективність і безпечність сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ) у лікуванні дітей перших 6 років життя, хворих на бронхіальну астму

з коморбідними станами, з використанням клінічних показників і визначенням у сироватці крові рівнів специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів та довести ефективність СЛІТ у вторинній профілактиці астми.

6. Визначити потенційні біомаркери ефективності СЛІТ у дітей раннього та дошкільного віку.

7. Дослідити інформативність прозапальних та регуляторних цитокінів у копрофільтратах у передчасно народжених дітей.

8. Встановити ефективність використання харчової добавки, яка містить 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами у профілактиці формування бронхіальної астми та коморбідних алергічних захворювань у дітей.

9. Розробити алгоритми діагностики та індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього і дошкільного віку, хворих на бронхіальну астму та коморбідні захворювання.

Об'єкт дослідження: Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей дошкільного віку.

Предмет дослідження: Перинатальні фактори ризику формування алергічної сенсibiliзації, сучасні клінічні особливості дебюту та перебігу БА та алергічних коморбідних станів, алергічний статус, алгоритми лікування та профілактики.

Матеріали та методи дослідження. З метою визначення поширеності, тригерів і предикторних факторів формування БА у дітей раннього та дошкільного віку був проведений аналіз особливостей діагностованої алергопатології у 1500 пацієнтів (615 (41%) дівчаток, 885 (59%) хлопчиків) віком $4,01 \pm 0,9$ (від народження до 6-ти років), які звернулись на консультативний прийом на кафедру педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Національну дитячу лікарню "ОХМАТДИТ" і дитячу поліклініку "ОХМАТДИТ" з анамнестичними і клінічними даними алергічного характеру. Проведене

дослідження проходило у декілька етапів. Залежно від віку на першому етапі були сформовані три групи пацієнтів з діагностованою алергопатологією: 1 група - 0-1 рік (47 осіб), 2 група – 1-3 роки (297 осіб) і 3 група – 3-6 років (1156 осіб).

З метою підвищення ефективності медичної допомоги дітям раннього та дошкільного віку з бронхіальною астмою було використано комплекс методів, які включали:

- Клінічні ретроспективні та проспективні анамнестичні
- Імунологічні (TNF-а, IL-5, IL-13, IL-10)
- Алергологічні (огляд, шкірні прик-тести, рівень загального IgE та специфічних IgE молекулярна алергодіагностика)
- Бактеріологічні (визначення мікрофлори кишківника)
- Інструментальні (функція зовнішнього дихання у дітей з 4-х років)

Наукова новизна одержаних результатів:

Вперше розроблена концепція ефективного лікування та профілактики бронхіальної астми з коморбідними станами у дітей раннього і дошкільного віку в сучасних умовах.

Вперше запропоновано модель формування БА у дітей раннього та дошкільного віку залежно від діагностованої алергопатології на першому році життя: ризик виникнення складає 71,4% у випадку комбінації - РБОС+АР+АД; 54,0% - при комбінації РБОС та АР і 53,9% - при сполученні ХА та АД.

Вперше на підставі логістичного регресійного аналізу, проведеного з використанням методу багатокомпонентної діагностики у дітей раннього та дошкільного віку, виявлено зміни профілю сенсibilізації протягом перших шести років - достовірне зменшення сенсibilізація до харчових алергенів ($\chi^2=11,6$) водночас із достовірним її збільшенням до респіраторних алергенів ($\chi^2=4,6$) та формуванням толерантності до алергенів домашніх тварин ($\chi^2=0,48$).

Вперше удосконалено та адаптовано до практики в Україні методику проведення шкірного прик-тесту у дітей раннього віку, що підтверджено деклараційним патентом на корисну модель № 104424 «Спосіб діагностики алергічних захворювань».

Доповнено наукові дані про те, що використання методів молекулярної діагностики алергії дозволяє покращити ефективність діагностики БА та коморбідних станів у дітей, починаючи з 3-х років.

Доповнено наукові дані щодо діагностичної значимості алгоритму прогнозу ефективності СЛІТ з використанням компонентної алергодіагностики із визначенням мажорних та мінорних молекул інгаляційних алергенів.

Вперше оцінено достовірний сильний кореляційний взаємозв'язок між рівнями специфічних IgE до мажорних компонентів різних груп інгаляційних алергенів і клінічними симптомами, оціненими за візуальною аналоговою шкалою ($r=0,73835$ - sIgE Der p1; $r=0,82001$ - sIgE Der p2; $r=0,5345$ - sIgE Bet v1; $r=0,6618$ - sIgE Alt a 1).

Встановлено, що сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія за умов раннього призначення (з 3-х років) забезпечує профілактичний вплив на розвиток гострих вірусних респіраторних за рахунок достовірного зменшення їх частоти протягом року у 3,4 рази у порівнянні з групою контролю.

Вперше доведено, що визначення специфічних IgE до мажорних компонентів різних груп інгаляційних алергенів може бути лабораторним маркером ефективності сублінгвальної алерген-імунотерапії у дітей раннього та дошкільного віку.

Вперше доведена ефективність та безпечність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей, починаючи з 3-х років.

Вперше встановлено, що у дітей, які були народжені передчасно від матерів з алергічною патологією порівняно з жінками без обтяженого

атопічного анамнезу визначається достовірно нижчий рівень фекального ІЛ-10 та достовірно вище рівні ІЛ-5, ІЛ-13, що свідчить ризик формування алергічного запалення в слизовій ШКТ за рахунок підвищення продукції хемокінів, залучення в слизову еозинофілів та Т-лімфоцитів.

Вперше доведена лікувально-профілактична дія життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами, призначення яких впливало на достовірну позитивну динаміку загальних клінічних симптомів і специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ - TNF- α ; $r=0,39$ - ІЛ-5; $r=0,478$ - ІЛ-13; $r=-0,218$ - ІЛ-10), що підтверджено двома деклараційними патентами на корисну модель № 134124 «Спосіб профілактики алергії у новонароджених», № 136529 «Спосіб профілактики харчової алергії у новонароджених».

Удосконалено алгоритм лікувально-діагностичних заходів серед дітей раннього та дошкільного віку, хворих на бронхіальну астму з заходів у дітей з бронхіальною астмою та коморбідними станами з коморбідними станами. Вперше науково обґрунтовано диференційовані підходи до діагностики та лікувально-профілактичних заходів для забезпечення персоніфікованих схем лікування із застосуванням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії та життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

Практичне значення одержаних результатів

Методи сучасної діагностики алергічних захворювань (молекулярна алергодіагностика) будуть впроваджені в практику закладів Охорони здоров'я.

Результати вивчення факторів еволюційного розвитку алергічних захворювань будуть використовуватись у викладанні на кафедрах педіатрії, сімейної медицини, дитячої імунології та інфекційних хвороб.

Розроблені алгоритми профілактики та лікування БА у дітей раннього та дошкільного віку зможуть впроваджуватися в практику роботи педіатричних та спеціалізованих відділень, алергоцентрів.

Розроблено прогностичний алгоритм ведення пацієнтів раннього та дошкільного віку з бронхіальною астмою, впровадження якого буде сприяти ранньому виявленню захворювання, призначенню адекватної превентивної терапії та профілактики БА у дітей.

Аргументовано доцільність проведення багатокомпонентної алергодіагностики у дітей із групи ризику із створенням профілю сенсibilізації дітей раннього та раннього та дошкільного віку з метою попередження розвитку БА із коморбідними станами та запобіганню ускладнень.

З метою попередження розвитку симптомів захворювання та підвищення ефективності лікування БА у дітей раннього та раннього та дошкільного віку впроваджено використання сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей, починаючи з 3-років.

Запропоновано та впроваджено в практику спосіб діагностики харчової алергії з використанням економічно вигідного та швидкого тесту – шкірного прик-тестування у дітей з 6-місячного віку.

З метою розробки ефективних засобів профілактики алергічних захворювань у дітей запропоновано та впроваджена в практику харчова добавка, яка містить 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, починаючи з періоду новонародженості.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати досліджень впроваджені в діяльність дитячих лікувальних закладів і використовуються у роботі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Львівського міського дитячого алергоцентру на базі Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львів, Комунального закладу «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №19», Комунального некомерційного підприємства Білоцерківської міської ради Міський центр медико-санітарної допомоги

№2», Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5 м. Запоріжжя», Київської міської клінічної лікарні №2, Комунального некомерційного підприємства «Кіровоградська обласна дитяча лікарня», Комунального некомерційного підприємства «Херсонська обласна дитяча лікарня», Комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна дитяча лікарня», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Комунального некомерційного підприємства «Обласна дитяча лікарня м. Суми», Волинського обласного територіального медичного об'єднання, Комунального закладу «Київська обласна дитяча лікарня», Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1 Шевченківського району міста Києва»

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Видано інформаційний лист «Оцінка клінічної ефективності проведення алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів дорослого/дитячого віку з сенсibiliзацією до різних груп респіраторних алергенів» (2019) та методичні рекомендації "Шкірні прик-тести: методи проведення, особливості оцінки та можливості використання" (Київ, 2018)

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно проведений літературний та патентний пошук, узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література з теми роботи, особисто сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження хворих із використанням інструментальних методів дослідження. Автором особисто призначалася терапія пацієнтам та проводилося їх динамічне спостереження. Автор особисто систематизувала отримані результати, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, написала всі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила

наукові розробки в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Автор не запозичувала та не використовувала у роботі ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали кандидатської дисертації не використовувалися в даній роботі.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали роботи доповідалися на міжнародних конференціях: EAACI-2015, poster. - 16-20 June 2015. –Barcelona; EAACI Congress 2016, poster. - 11-15 June 2016. –Vienna, Austria; WAO Symposium “Hot topics in Allergy: Pediatric and Regulatory Aspects” 27-29 April, 2017 – Rome, Italy/Vatican City; EAACI Congress 17-21 June 2017, Helsinki, Finland; EAACI Allergy School on immunotherapy in children for the treatment of respiratory and food allergy) 22 – 23 September 2018 Spain, Barsezona; EAACI Congress 2018) 26 - 30 June Germany Munich; FAAM 2018) 18 - 20 October 2018 Denmark, Copenhagen; 2nd Euro Global Summit on Allergy, 11-12 July, 2019, Prague, Czech Republic; EAACI, SAM 2019, 4-6 April, 2019, Munich, Germany; EAACI Congress 2019, 1-5 June 2019, Lisbou, Portugise; EAACI, I6th Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM-2019), 17-19 October 2019, Florence, Italy; конференціях з міжнародною участю: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей», 14-15 травня 2015 р., Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 3-4 березня 2016 р, м. Київ; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические и лечебно-профилактические технологии в амбулаторной педиатрии», 28 марта 2016 г., Республика Беларусь, Минск; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 16-17 березня 2017 р, м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей», 23-24 березня 2017 р, м. Київ; Науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6-7 квітня 2017 р, м. Київ; VI Міжнародному Медичному конгресі, науково-практичній конференції «Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології», 26 квітня 2017 р., м.Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатрія на все життя» 15-16 листопада 2018 р. м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» 22 - 23 березня 2018 р. м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 25-26 квітня 2019, м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 21 -22 травня 2019, м. Київ; всеукраїнських та регіональних конференціях: Українська науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», 18 березня 2016 р, м. Харків, Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної патології у дітей: національний консенсус», 13-14 квітня 2016 р, м. Київ, Міжрегіональній науково-практичній конференції «Впровадження стандартів медичної допомоги при медикаментозної алергії, включаючи анафілаксію. Актуальні питання алергології. 27 травня 2016р; Конгресі «III національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації» 17 - 19 квітня 2018 р. м. Дніпро; Науково-практичній конференції «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань», 12 квітня 2019, м. Харків; Науково-практичній конференції «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів», 16-17 травня 2019, Україна, м.Харків.

Публікації.

Результати дослідження знайшли відображення у 35 наукових публікаціях, з яких: 1 монографія, 27 статей, з яких 9 в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 13 статей в фахових медичних виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей в закордонних наукових журналах, 2 – у вигляді тез доповідей науково-практичних конференцій та з'їздів, 3 патента України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 346 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, семи розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 26 таблицями та 115 рисунками, які займають 10 сторінок, додатки розташовані на 13 сторінках. Список використаних джерел містить 353 найменування, що займає 41 сторінку.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний стан поширеності бронхіальної астми у дітей раннього та дошкільного віку, вплив коморбідності на її розвиток

Загальноновизнано, що стан здоров'я дитини формується до народження, під час народження і в перші роки життя, а в подальшому лише зберігається і зміцнюється. Тому стан здоров'я дітей перших шести років життя потребує особливої уваги медичних працівників [26]. Дані моніторингу показників здоров'я дитячого населення України свідчать, що упродовж останніх років спостерігалось підвищення захворюваності на хвороби органів дихання (+23,9%) [2]. За поширеністю перше місце серед бронхолегеневої патології у дітей займають бронхіти і їх рецидивні форми (75-250 випадків на 1000 дітей у рік) [19]. Рецидивний обструктивний бронхіт в ранньому дитячому віці є предиктором формування бронхіальної астми (БА) [3, 40]. Незважаючи на численні публікації та наукові дослідження проблема діагностики та лікування БА, як одного із поширених неінфекційних захворювань (~ 339 млн. людей у світі), залишається актуальною. БА займає перше місце серед 20 основних причин формування інвалідності та посідає четверте місце загальної інвалідності у дітей віком 10-14 років. Крім того, маніфестація БА в дитячому році – найчастіша причина інвалідизації дорослого населення [31, 130, 314].

У той же час дані Центру медичної статистики МОЗ України за 2017 рік (212 тис. 883 особи, з них 18% - діти) свідчать про проблеми з діагностикою БА в країні. Це пов'язано з недостатньою діагностикою захворювання як на первинній ланці, так і серед лікарів-алергологів. При

цьому збільшується число тяжких форм БА, знижується якість життя хворих дітей, високий рівень інвалідизації дітей обумовлений неконтрольованим перебігом БА в зв'язку з некваліфікованими підходами до діагностики і відсутністю лікування або недостатньою ефективністю стандартних схем лікування у дітей з БА [285].

Пізня діагностика та відсутність контролю БА в дитячому віці призводить до формування більшої кількості важких форм астми у дорослих. Так, за даними центру медичної статистики Державної установи «Національного Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» у 2018 році вдвічі збільшився показник лікарняної летальності від БА з 0,03 до 0,06 на 100 тис. дорослого населення [30].

Питання взаємозв'язку «дитячої» та «дорослої» БА потребують особливої уваги. У дитячому віці астма може погіршити розвиток дихальних шляхів і зменшити показники функції зовнішнього дихання, і ці патологічні зміни можуть зберігатися у дорослому віці. Але відомості про наслідки БА, яка почалась у дитячому віці, можливості та частоту її переходу в БА дорослих досить суперечливі. У низці робіт у 90-ті роки 20-сторіччя відзначається, що БА у 60-80% хворих дітей, закінчується спонтанним у підлітковому періоді [63, 119, 246]. Останні дослідження Allen J.L та інших авторів, навпаки, повідомляють про те, що БА, яка маніфестувала у дитячому віці, викликає зміни показників функціональної активності легень у дорослих та сприяє формуванню ХОЗЛ. Автори цих робіт показують, що існує прямий взаємозв'язок між ступенем контролю захворювання та показниками легневих функцій у підлітковому та дорослому віці [51, 69, 89, 126, 207, 309].

Враховуючи, важкі наслідки БА, яка формується у ранньому віці для забезпечення контролю захворювання і якості життя у подальшому необхідно подальше вивчення еволюційних особливостей астми у дітей.

Проблема гіподіагностики відноситься не тільки до БА, це стосується також іншою алергічної патології, особливо якщо мова йде про ранній вік дитини. Так, японські вчені звернули увагу, що у 7,9% дітей АР мав латентний перебіг, тому своєчасно не був встановлений. Водночас у дітей спостерігалися рецидивні респіраторні інфекції. Таким чином, автори зробили висновок, що персистуючі назальні симптоми в дитинстві можуть вказувати на розвиток астми і доцільність раннього лікування АР [222].

Дискусійним питанням залишається проблема «алергічного маршу», який тісно пов'язаний з наявністю у дітей із БА іншої алергічної патології. Дослідження, що стосуються вивчення патогенетичних механізмів формування респіраторної алергії у дітей з atopічним дерматитом та харчовою алергією залишаються суперечливими (D. Belgrave, 2014; D. Hill, 2018) [69, 167].

У великому епідеміологічному дослідженні (BAMSE), проведеному шведськими вченими N. Ballardі та співавт. (2012) [62] було показано, що у 2% дітей першого року зустрічався АР та ізольована БА, а їх поєднання відзначено в 1% випадків для кожного із захворювань серед всіх народжених дітей. Вже у віці одного року в 38% випадків спостерігалася коморбідність БА з АР і / або АД, яка зростала до 67% випадків до 12 років життя дітей. Схожі результати були отримані і в інших дослідженнях як міжнародних так і вітчизняних [4, 14, 38, 49, 98, 169, 196, 348], це було доведено і сербськими ученими під керівництвом S. Dimitrijevic et al. [127].

Слід зазначити також, що в даний час АР розглядається як фактор ризику розвитку БА, в тому числі неконтрольованої, що знайшло своє відображення у редакції програми «Глобальна стратегія лікування та профілактики бронхіальної астми» перегляду 2014 г. (Global Strategy for Asthma management and prevention (GINA)) та інших настановних документах [83, 148]. На користь зазначеного положення свідчать результати численних досліджень, в яких простежено очевидна кореляція наявності АР і тяжкості перебігу БА [74, 93]. У той же час АР має більш тяжкий перебіг у пацієнтів з

БА, що довели результати тривалого спостереження (протягом 23 років), отримані W. Greisner та співавт. [151].

Але переважна більшість проведених досліджень стосуються, насамперед, проблеми респіраторної алергії, у той час, як формування сенсibiliзації та порушення толерантності з боку ШКТ першим формують порушення цілісності захисних шкірних бар'єрів та слизових оболонок. Зокрема у роботі T. Hansen було показано наявність коморбідної алергічної патології у когорті 4150 дітей 7-14 років 5,4% АР поєднанні з БА, 2,3% АД та БА та 3,2% БА, АР та АД [158, 320].

В останні роки atopічний дерматит займає перше місце серед причин формування сенсibiliзації як до харчова алергія – розвиток запального процесу в ШКТ [195, 200]. Проспективне дослідження проведене у Канаді (CHILD) 3495 дітей від народження до 5 років показало, що діти з АД, які в ранньому віці мали сенсibiliзацію до багатьох харчових алергенів, схильні до найбільшого ризику розвитку інших алергічних хвороб. Так, у групі дітей з персистуючою сенсibiliзацією та наявністю алергічної патології 77.1% склали діти з АД на першому році життя, 67.6% діти з АД на 3-му році життя. У той же час дослідники звернули увагу на великий ризик помилок у стратифікації категорій ризику та необхідність врахування анамнезу хвороби, типу сенсibiliзації та статусу БА [125]. Можливість впливу обтяженого atopічного анамнезу на розвиток БА був показаний у роботі Чумаченко Н.Г. Встановлено, що кожна друга дитина до 5 років та кожна третя дитина віком від 6 до 14 років мала обтяжений алергологічний анамнез [42].

Огляд літературних джерел показує, що незважаючи на наявність досліджень, присвячених БА та окремим алергічним захворюванням, залишаються недостатньо вивченими питання визначення предикторів та патогенетичних механізмів формування коморбідної алергічної патології у дітей. Тому необхідним є проведення аналізу частоти БА та коморбідних станів, вивчення їх структури у дітей дошкільного віку, що дозволить узагальнити інформацію та розробити заходи попередження.

1.2 Роль пре- та перинатальних факторів ризику у виникненні БА та коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку

Розвиток БА у дітей значною мірою залежить від впливу генетичних факторів і довкілля. З позиції клінічної генетики БА розглядається як мультифакторне полігенне захворювання. Генетичні чинники найбільше впливають на синтез загального та специфічних IgE, продукцію прозапальних цитокінів, розвиток бронхіальної гіперреактивності, експресію рецепторів до IgE на імунокомпетентних клітинах, β_2 -адренорецепторний поліморфізм [259, 284]. Головні цитокіни, які залучені до алергічного процесу (IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IL-6, IL-9, IL-12) закодовані на довгому плечі 5-ї хромосоми. Гени TNF α , який бере участь в розвитку алергічного запалення, локалізуються у високо полімеризованій ділянці хромосоми 6р, яка відноситься до III класу системи HLA [135].

Але особливості розвитку імунної системи плода та наявність генетичної гетерогенності атопії, для розвитку якої необхідний комплекс багатьох спадкових факторів, взаємодіючих між собою та факторами навколишнього середовища свідчать, що проблема алергії починається ще внутрішньоутробно [16, 34, 188]. Схожа гіпотеза висловлюється у дослідженні Carlsen – астма з атопічним дерматитом та алергічним ринітом може представляти специфічний фенотип, що походить внутрішньоутробно [89]. Клінічні дослідження підтверджуються низкою експериментальних, які вказують на те, що розвиток підвищеного ризику алергії у нащадків матерів-алергіків відбувається шляхом внутрішньоутробної регуляції окремих підмножин дендритних клітин, які здатні переносити ризик на наївне потомство. Одним із вивчених факторів пренатального ризику, що впливають на формування алергічної патології є стресовий стан матері, з яким зв'язують низький рівень кортикостерону [159].

До категорії факторів ризику відносять також низку особливостей імунної у пацієнтів дитячого віку [139, 213, 216]. Зокрема, Н. Thorarinsaottir [315] і В. Luoviksson [214] вважають, що в ранньому дитячому віці повільний синтез сироваткових імуноглобулінів А, М, G і, навпаки, прискорене накопичення IgE є ризиком розвитку алергічних захворювань у дітей. Встановлено також, що у дітей дитячого віку слабо розвинена система місцевого імунітету, є вікова незрілість ферментної системи шлунково-кишкового каналу. Останнє утруднює формування оральної толерантності і, відповідно, може бути причиною розвитку харчової алергії [10, 54, 142, 324].

За останні роки серед факторів ризику розвитку алергічної патології з'явився ще один, якому ще не приділяється необхідної уваги з точки зору проблем атопії. Це передчасні пологи та народження незрілих недоношених дітей з малою масою тіла. Враховуючи особливості періоду новонародженості (часто антибіотикотерапія з перших хвилин життя, розвиток респіраторного дистрес синдрому, ризику формування бронхолегеневої дисплазії (БЛД) та багато інших чинників створюють умови для збереження Th-2 відповіді та формування важкої алергічної патології. [116, 117, 193, 215].

Зв'язок БЛД, як одного з можливих факторів ризику формування БА досліджувався у оглядовій статті Tarazona з спіавт., які провели аналіз 17 досліджень, що включали 7433 пацієнта. Загалом, поширеність астми була вищою у дітей та підлітків з недоношеними та БЛД в анамнезі порівняно з тими, у кого не було БЛД. Однак серед досліджень спостерігалася значна неоднорідність у визначеннях БЛР та астми і лише в одному з досліджень ця різниця досягла статистичної значущості. Автори огляду наполягають на необхідності подальших досліджень в цьому напрямку [312].

Враховуючи недостатню кількість сучасних досліджень у дітей, високий ризик розвитку респіраторної алергії вже на першому році життя, питання визначення предикторів та патогенетичних механізмів формування

коморбідної алергічної патології у дітей залишається надзвичайно актуальним (Е. В. Надей та спіавт., 2018; А. Kaplan та спіавт., 2020) [28, 187].

1.3 Вплив зовнішніх факторів на формування БА та коморбідної патології у дітей раннього та дошкільного віку

Дослідження останніх років засвідчують, що тригери та фактори ризику бронхіальної астми у дітей не можна вважати рівнозначними. У роботі Антипкіна Ю.Г. згідно проведеного аналізу, вірогідними факторами ризику для всіх дітей з БА були обтяжений сімейний анамнез з БА, тривалість грудного вигодовування менше ніж 4 місяців, чоловіча стать [3].

Беш Л.В. та спіавт. показали, що у дітей основними тригерами БА були холодне повітря (70,27% та 44,66% відповідно, $p = 0,000004$), метеорологічні фактори (52,25% та 46,60% відповідно, $p = 0,3086$), сезонність (51,35% та 23,62% відповідно, $p=0,000001$) та стресові ситуації (51,35% та 23,62% відповідно, $p=0,1484$). Такі провокуючі фактори, як алергени, фізичне навантаження та гострі респіраторні вірусні інфекції порівняно з контрольною групою реєструвались із приблизно однаковою частотою. Аналіз причини початку розвитку БА показав, що перший епізод захворювання частіше асоціювались з пневмонією ($p = 0,359927$), змінами кліматичних умов ($p=0,076433$) та обтяженою спадковістю ($p = 0,00004$), а також з ГРЗ ($p=0,021913$), контактом з алергенами (в т.ч. харчові продукти, $p=0,0401065$) та частими бронхітами ($p=0,001850$). Частина дітей не змогла пов'язати розвиток БА з якимось конкретним чинником ($p=0,409067$) [8].

Автором Чумаченко Н.Г. було встановлено, що у віковій групі до 5 років інтра- і перинатальні фактори реєструвались у кожній четвертій дитини та значно частіше в анамнезі спостерігалися обструктивні бронхіти [42]. Але питання можливості контролю респіраторної патології у дітей з БА та іншими алергічними захворюваннями залишається й досі недостатньо

вивченим. Позиція доказової медицини останні роки залишається незмінною - не рекомендовано призначення імуномодельючої та противірусної терапії у якості рутинних засобів лікування, досі залишаються відкритими питання профілактики частих рецидивних обструкцій у дітей.

Згідно з даними інших вітчизняних та зарубіжних досліджень виникнення, перебіг і наслідки патології органів дихання, включаючи і БА у дітей значною мірою залежать від прямої й опосередкованої дії компонентів навколишнього середовища і, в першу чергу, антропогенних факторів фізичного та хімічного забруднення довкілля [22, 129]. Але провідну роль у патогенезі БА відіграє сенсibilізація до інгаляційних алергенів [7]. За даними численних авторів, найбільш частою причиною atopічної БА є сенсibilізація до побутових аероалергенів (алергенів кліщів домашнього пилу, цвілевих грибів). Є дані, що у розвитку БА серед дитячого населення має значення сенсibilізація до алергенів комах, які мешкають усередині приміщень. При постановці РАСТ у 19,3% хворих БА дітей у сироватці крові виявили специфічні IgE до алергенів тарганів [20]. Високою сенсibilізуючою активністю володіють також алергени домашніх тварин (кота, собаки та ін.). За даними опрацьованої нами літератури, істотне значення у розвитку БА у дітей має пилкова сенсibilізація. Виявлено, що найчастішою причиною виникнення пилкової БА у дітей, які проживають в районі середньої смуги Європейського материка, є сенсibilізація до пилку дерев (берези, вільхи, ліщини, дубу) і злакових трав (пажитниці багаторічної, тимофіївки лучної, свинорію пальчастого тощо). У південних регіонах України виникнення БА у дітей часто пов'язане з сенсibilізацією до пилку амброзії, полину, лободи білої. На підставі проведення шкірного тесту до основних пилкових алергенів у 3107 дітей (1990-2010 роки), мешканців Львівської області, встановлено, що впродовж 1990-2010 років суттєво зросла частота реєстрації сенсibilізації до дерев і бур'янів (відповідно у 7,0 та 1,4 рази $p < 0,05$). Визначено, що ранній початок сезонної алергії ($r = -0,4$, $p < 0,05$), поява

алергічного ринокон'юнктивіту ($r=0,5$, $p<0,05$) були факторами розвитку БА [18].

Низка авторів у своїх дослідженнях виявила, що у дітей з atopічною БА простежується значення харчової сенсibilізації у розвитку хвороби. Так, за даними Kulig M. et al. сенсibilізація харчовими алергенами була виявлена у 15% хворих на БА дітей, але тільки у 3% хворих на астму харчові продукти були єдиною причиною виникнення приступів утрудненого дихання [197]. Найбільш часто виникнення приступів БА відзначається після прийому яєць, риби, горіхів, цитрусових, шоколаду, меду, зеленого горошку, рідше - після вживання коров'ячого молока. Випадки харчової БА в основному реєструються у дітей раннього віку. Автори зробили висновок, що стійка сенсibilізація до харчових алергенів протягом більше ніж одного року в ранньому дитячому віці є сильним прогностичним фактором розвитку алергічного захворювання дихальних шляхів.

II фаза ISAAC-дослідження проведена на базі Вінницького медичного університету ім. М.І. Пирогова показала, що сенсibilізація до побутових і пилкових алергенів була у 119 (37,5%) із 317 дітей, що взяли участь у дослідженні. Рівень сенсibilізації до пилкових алергенів коливався від 20,2 до 46,2%; сенсibilізація побутовими алергенами склала 58,5%. Результати алергологічного обстеження показали, що сенсibilізація до побутових та пилкових алергенів мала місце у 57 із 73 дітей (78,1%), яким вперше встановлено діагноз БА, у 41 дитини виявлено АР, у 21 – алергічний ринокон'юнктивіт [20]. Схожі данні були отримані у роботі Матвєєвої С.Ю.-серед 128 дітей з АР і/або БА в етіологічній структурі сенсibilізації обстежених дітей переважали полінози, обумовлені пилком букових дерев і бур'янів (37,5 % та 32,8 % відповідно) [24].

Але особлива увага приділяється проблемі полісенсibilізації у дітей, при цьому найчастіше у таких хворих виявляється поєднана ко-сенсibilізація до побутових алергенів: кліщів домашнього пилу, цвілевих грибів, домашніх тварин, а також – пилку рослин [25, 44].

Незважаючи на доведену значну роль сенсibilізації в розвитку БА та алергічної патології, проблему полісенсibilізації в ранньому дитячому віці, в Україні предметом дискусій залишаються можливості використання шкірних прик-тестів у дітей молодше 5 років. Це обмежує інформативність вітчизняних робіт, які розглядаються вище.

Численні тригерні фактори мають вплив на формування важкої БА та розвиток супутньої алергічної патології. Тому їх визначення має всебічне значення для безперервної діагностичної і терапевтичної допомоги хворим на БА різного віку.

1.4 Сучасні дані про стратегії діагностики бронхіальної астми та коморбідних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку.

На сьогоднішній день, точне визначення сенсibilізації до алергенів має вирішальне значення для адекватної стратегії лікування [133, 252, 303]. Враховуючи останні технічні досягнення в аналізі сироваткового алерген-специфічного IgE, перед дослідниками постає питання, який спосіб тестування, *in vivo* (шкірні прик-тести) або *in vitro* (визначення сироваткового IgE), має кращу діагностичну цінність та який ступінь кореляції між ними. Останні міжнародні настанови рекомендують метод шкірного прик-тесту (ШПТ) як основний діагностичний метод визначення IgE-залежних алергічних захворювань у сукупності з анамнезом і фізикальним дослідженням [297, 292, 348]. Результати численних досліджень доводять високий ступінь кореляції ШПТ з клінічними проявами [132, 153, 198, 277, 304, 347].

У той час, коли за даними Demoly P. et al. (2009) ШПТ можуть використовуватися у дітей будь-якого віку, у тому числі і раннього, деякі дослідники вказують на особливості його інтерпретації у дітей перших 2-х років [122, 257]. Крім того, Pitsios C. (2010) зазначає, що у дітей раннього

віку системні реакції в наслідок проведення ШПТ спостерігаються значно рідше, ніж у пацієнтів інших вікових груп [260]. В Україні взагалі були відсутні рекомендації, що дозволяли використовувати ШПТ у дітей дошкільного віку. Тому потребують вивчення особливості використання шкірного прик-тесту та можливості його безпечного використання у дітей дошкільного віку.

Варто зазначити, що для проведення ШПТ важливо використовувати діагностичні екстракти, які відповідають клінічній картині, яка притаманна пацієнту. Загалом, дослідження Masse M.S. et al (2011) та Ruëff F. et al. (2011) свідчать, що для первинної діагностики достатньо використовувати відносно невелике число екстрактів, як правило, 8-12 інгаляційних алергенів [221, 281]. При необхідності для подальшої діагностики можливо розширення панелі з використанням додаткових екстрактів. Панель алергенів може також змінюватися залежно від певного регіону з його особливою флорою та фауною [94, 204]. На практиці використання діагностичних екстрактів може бути значно розширене – до 50 різних варіантів. Але використання великої панелі, як повідомляється у роботі Vousquet P. et al. (2009) не має чіткого обґрунтування, а також є економічно не вигідним [75-77]. Позитивна прогностична значимість ШПТ відрізняється в осіб з різною історією хвороби та залежить від багатьох чинників [92, 175]. Як показник, за допомогою якого можна оцінити точність методу, краще використовувати критерій відношення правдоподібності, який відображає відсоток позитивних результатів тесту у пацієнтів з алергією [102, 208]. Ці фактори повинні враховуватися не тільки при розгляді опублікованих досліджень, а також при оцінці результатів діагностичного обстеження для кожного конкретного пацієнта.

Разом з перевагами ШПТ, необхідно враховувати їх недоліки. Так, у роботі van der Valk JP et. al (2016) в якій було показано, що помилкове оцінювання результатів ШПТ для інгаляційних алергенів у хворих з алергічним ринітом може привести до некоректної стратегії елімінації

алергену та неправильного вибору алергену для проведення алерген-специфічної імунотерапії [325]. А помилкова інтерпретація тестів з харчовими алергенами може мати набагато більш серйозні наслідки, такі як недоречне обмеження в харчуванні, яке може бути шкідливим для здоров'я або навпаки, неприпустимого впливу небезпечних продуктів [233].

Таким чином, удосконалення методів шкірного прик-тесту за рахунок використання діагностичних рекомбінантних екстрактів розглядається як майбутній стратегічний напрямок. Для удосконалення діагностики потрібно використовувати додаткові лабораторні дослідження – наприклад, визначення в сироватці крові sIgE до молекул алергенів.

У світі продовжується пошук біомаркерів для діагностики алергічних захворювань [161, 310]. Рівень загального IgE вже тривалий час використовується у якості відповідного маркера наявності atopії у дітей і дорослих. Його навіть розглядали у якості критеріїв ризику майбутньої алергії у дітей раннього віку [52, 138, 140, 184, 201, 300, 306].

У дослідженні Satwani H. et al. (2009) з 258 дітей з алергопатологією у 166 (64,3%) осіб виявлялись підвищені рівні загального IgE в сироватці крові [290]. У дослідженнях було показано, що раннє відлучення від годування грудьми і введення прикорму у віці до 6 місяців проявляє сильну кореляцію з підвищеними рівнями загального IgE у сироватці крові [47]. Водночас, вже у 2001 році Lopez et al. повідомили про те, що позитивна сімейна історія atopії, а також вік, з якого почалися симптоми, не впливали на рівні IgE [211]. Крім того, сьогодні доведено, що підвищення рівня загального IgE може бути зумовлено не тільки atopією, а цілою низкою інших захворювань [136, 286]. Останні дослідженням Chung D et al. (2014) довели, що нормальний рівень загального IgE в сироватці крові не заперечує наявності сенсibiliзації, до 30% хворих на atopію мають «нормальний» рівень загального IgE [101]. Таким чином, виникла необхідність переглянути існуючі стандарти та алгоритми діагностики алергічних захворювань у дітей, де перше місце займали показники загального IgE .

Актуальним сьогодні є обов'язкове визначення специфічних IgE (sIgE) при підозрі на алергічне захворювання. Продукція яких є центральною ланкою в патогенезі atopічних розладів. Так, на тваринних і людських моделях алергії показано, що підвищення sIgE є показником негайних реакцій гіперчутливості [111, 155, 156, 170, 171, 297, 318]. Але визначення sIgE слід проводити тільки за допомогою достовірних методів [157], при цьому немає жодних обмежень щодо віку [64, 70]. Сучасні дослідження підтверджують, що проведення ШПТ і вимірювання специфічних IgE (sIgE) є важливими інструментами для діагностики atopічної сенсibiliзації, однак жодного золотого стандарту не існує [278]. У клінічній практиці, а також при дослідженні алергії, обидва тести часто використовуються як взаємозамінні. Хоча деякі роботи показали певну невідповідність між цими двома методами у дорослих, дуже незначна кількість таких досліджень була проведена серед дітей, особливо раннього віку [78, 300]. Невідповідність між цими двома тестами викликає питання про те, чи один метод тестування краще пов'язаний з алергічними захворюваннями, ніж інший. Визначення наявності корелятивних зв'язків може допомогти у виборі вірного діагностичного методу. Тому в останні роки є роботи, що присвячені розв'язуванню даного питання. У дослідженні Chauveau et al (2017) показано хорошу узгодженість між результатами ШПТ та sIgE при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу і, в той же час, погану – до котів, собак, альтернативі і пилку трав [97]. Варто зазначити, що згідно з даною роботою, найкраща кореляція між обома тестами спостерігається для значення 3 мм для ШПТ та 3,5 МО / мл для sIgE. Більш високу чутливість виявлення sIgE (позитивний результат при 0,35 МО/мл), автори не можуть пояснити відсутністю узгодженості між обома тестами, оскільки в даному дослідженні чутливість ШПТ і sIgE не відрізнялася. Схоже дослідження з визначення кореляції між результатами ШПТ до 7 поширених аероалергенів та визначенням sIgE з використанням системи Immulite 2000 (Siemens) серед пацієнтів у віці від 18 до 48 місяців також проводили de Vos et al. (2013) [121]. Дослідження виявило хорошу

кореляцію для більшості алергенів та, як і у попередньому дослідженні, відсутність кореляції між результатами ШПТ та рівнем sIgE для собаки. Цікаво, що відсутність кореляції між результатами ШПТ і рівнем sIgE до собаки також підтверджувалася і у дослідженні Wongpriyabovorn et al. (2018) [346]. У той же час велике когортне дослідження Schoos et al. (2015) проведене у дітей перших шести років життя з ускладненим atopічним сімейним анамнезом виявило суттєві розбіжності між результатами ШПТ та рівнем sIgE, причому всі к-коефіцієнти склали менше 0,60 [294]. Так, автори повідомляють, що у дітей раннього віку існує суттєва розбіжність між результатами ШПТ і рівнем sIgE при діагностиці алергічної сенсibilізації до поширених інгаляційних і харчових алергенів, причому зі зростанням віку дана неузгодженість стосовно сенсibilізації до харчових продуктів ще більше зростає [97]. Підсумовуючи дане дослідження, автори зазначають, що визначення sIgE і аналіз ШПТ у дітей раннього віку не можуть бути взаємозамінними, оскільки вибір методу суттєво впливає на діагностику IgE-опосередкованої алергії.

Крім того, до розбіжностей може призвести перехресна реактивність між інгаляційними та харчовими алергенами, наприклад, перехресна реактивність між молекулами пилку берези *Bet v1* і арахісу *Ara h 8* призведе до більш високого поширення позитивних вимірювань sIgE для арахісу порівняно з ШПТ, особливо якщо даний екстракт не містить багато *Ara h 8* [229].

Протягом останніх 30 років використання окремих алергенних молекул (замість екстрактів) запровадило нову область діагностики алергії – «компонентну діагностику», та змінило наше розуміння профілів сенсibilізації і перехресних реакцій [88, 206, 223, 226, 331, 342]. Стандартна алергодіагностика ґрунтується на виявленні sIgE у крові або шкірі на основі визначення реактивності до екстрактів алергену, отриманих з різних джерел алергену, таких як пилок, КДП або котяча лупа [87]. Дані екстракти містять багато компонентів, більшість з яких не мають значення для розвитку

алергічної реакції та для діагностики алергії. Наявність сенсibilізації, встановленої за допомогою шкірних тестів та визначення специфічних IgE *in vitro*, не завжди відображає можливість клінічних маніфестацій алергопатології. Патогенетичне значення вивчення алергенних молекул визначається, на думку низки авторів їх різноманітними фізико-хімічними характеристиками, які в значній мірі визначають особливості клінічних проявів алергії [46, 58, 59, 119, 146, 210, 218, 289]. Крім того, низка алергенів може бути основою для перехресних імунологічних реакцій з гомологічними білками інших рослин. Ідентифікація алергену може допомогти попередити ті чи інші потенційно небезпечні реакції, пов'язані з перехресним реагуванням [137, 263, 268, 273, 287].

Молекулярна діагностика розглядається сьогодні у якості можливого інструменту для діагностики та лікування дітей з проблемою полісенсibilізації. Так, у італійському перехресному дослідженні, проведеного Tripodi S. et al. (2012), серед 176 дітей з алергією на пилок трав виявлено значну кількість додаткової інформації, отриманої за допомогою молекулярного тестування в порівнянні з дослідженням з використанням екстрактів [319]. У дослідженні Posa D et al. (2017), в якому вивчалось 1120 дітей, було визначено 87 різних профілів IgE сенсibilізації [264]. Відмінності в профілі молекулярної сенсibilізації також були пов'язані з клінічними фенотипами. Так згідно з Cipriani F et al (2018), *Phl p 7* був надійним біомаркером астми, в той час як *Phl p 12* служив біомаркером синдрому оральної алергії (СОА) [105]. Суттєва гетерогенність профілів сенсibilізація, що пов'язана з географічними, віковими та клінічними особливостями була доведена в декількох дослідженнях, які активно проводяться в останні роки [68, 120, 330, 339, 353]. Перехресні дослідження на популяціях пацієнтів показали, що кількість алергенних молекул, до яких виявляються специфічні IgE антитіла, є більшою у пацієнтів старшого віку [185, 227, 293]. У той же час в Україні такі данні у дітей раннього та дошкільного віку практично відсутні. Своєчасне визначення профілів сенсibilізації дозволить

запропонувати засоби попередження подальшого розвитку сенсibilізації та формування клінічних проявів алергії. Окреме визначення мажорних і мінорних компонентів алергенних екстрактів дає об'єктивні підстави для виділення клінічно значущих симптомів алергічного захворювання, призначення правильного складу лікувальних вакцин для проведення алерген-специфічної імунотерапії та прогнозування її ефективності.

Активне використання методів компонентної алергодіагностики при проведенні наукових досліджень спричинило розвиток дискусії, що стосується зміни «старої» парадигми діагностики алергії. З одного боку, міжнародні рекомендації [223] все ще наголошують на тому, що історія хвороби, фізичне обстеження та шкірні прик-тести є базовими заходами для діагностики алергії (підхід зверху вниз) та відносяться до діагностичних заходів першого рівня; специфічний IgE-аналіз, проведений на екстрагованих (цілих) алергенах, вважається діагностичною мірою другого рівня, а молекулярна діагностика алергії – діагностикою третього рівня [251]. З іншого боку, створення, починаючи з 2000 року багатоконпонентних аналізаторів-чипів: ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher), та ALEX (MicroArrayDX) дало змогу EAACI запропонувати у 2017 році абсолютно новий підхід до діагностики алергії [84, 164,174]. Цей алгоритм назвали «П-концепт», коли для полісенсibilізованих пацієнтів першим етапом діагностики є проведення багатоконпонентного молекулярного аналізу [160, 162, 276, 289]. Враховуючи особливості формування сенсibilізації у дітей, з поступовим підключенням реакції до нових молекул спочатку до одного алергенного джерела та з подальшим активним розширенням спектру сенсibilізації, впровадження нового алгоритму може надати значні переваги не тільки у лікуванні, а і в профілактиці БА та коморбідних станів у дітей.

1.5 Сучасна етіопатогенетична концепція лікування IgE залежних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку з використанням алерген-специфічної імунотерапії

У сучасній медичній галузі відводиться провідне місце досягненням і проблемам лікування алергічних хвороб. На жаль, незважаючи на всі успіхи медичної науки, її розвиток на даному етапі дає змогу говорити не про виліковування пацієнтів з алергічними хворобами, а лише про досягнення ними короткочасної або довготривалої ремісії алергопатології [265]. Власне перше можливе завдяки фармакотерапії, а останнє – алерген-специфічній імунотерапії (АСІТ).

На сьогодні доведено, що АСІТ належить до числа ефективних, які активно застосовуються, сучасних способів лікування таких IgE-опосередкованих захворювань, як алергічна бронхіальна астма, інсектна алергія, ринокон'юнктивіти, викликані сезонним впливом алергенів пилюк дерев і трав, цілорічним алергічним ринітом, викликаним побутовими алергенами (кліщів домашнього пилу, лупи тварин, алергенами плісняви тощо) [241].

Зокрема, в роботах Френсіс Лауелл і Вільяма Франкліна (США) на когорті хворих алергічним ринітом, викликала чутливість до амброзії в літні періоди 1959-1963 рр. Дослідники виявили, що пацієнти, які отримували ін'єкції вакцини до пилюк амброзії, мали менші симптоми і менші затрати на лікування, чим контрольна група. Корисний ефект був специфічним для амброзії і зменшувався впродовж 5 мес. після перерви у лікуванні [212].

Перевагами АСІТ над фармакотерапією є не тільки можливість отримати тривалу ремісію АХ з повною відсутністю симптомів хвороби, запобігання переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми хвороби, збереження працездатності пацієнта, а й зменшення його потреби у препаратах, які використовуються в лікуванні; підвищення якості життя

хворих тощо. Крім того, АСІТ і фармакотерапія не конкурують між собою, а навпаки, можливості ефективного застосування АСІТ лише розширюються при поєднанні її з фармакотерапією [141, 240]. Механізми парентеральної форми АСІТ давно та добре вивчені у багатьох дослідженнях [103, 202, 204, 220, 230, 291]. Але до нині залишаються певні моменти – тривалість ефекту толерантності після припинення курсу специфічної терапії, можливі біомаркери для оцінки ефективності терапії [324]. Аналіз наукової літератури про ефективність АСІТ показує, що вона може бути варіабельною і залежить від виду сенсibiliзації, властивостей і кількості антигенів, що вводяться, способу їх введення, кількості курсів лікування та інших факторів. З 1993 року після виходу узгодженого документу ЕААСІ поширеність набули сублінгвальні варіанти проведення АСІТ [53, 61, 81, 99, 112, 113, 217, 235]. З того часу тривають дослідження, що мають досить суперечливі результати. У 1998 р. були опубліковані результати 4 подвійних плацебо-контрольованих досліджень, які виявили ефективність СЛІТ у пацієнтів з алергічним ринітом, однак не була доведена ефективність і безпека у дітей [209]. Інші дослідження не підтвердили ефективність СЛІТ [234, 279] або оцінили як сумнівну [114, 141]. Результати 10 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень 2001 та 2006, а також данні метааналізів увійшли у міжнародний консенсус з лікування алергічного риніту 47 [53, 86, 245, 248, 249, 344]. Міжнародні рекомендації особливу увагу приділяють питанням використання сублінгвальних форм алергенів у дітей [227, 250, 254, 353]. Перш за все це пов'язано з безпекою і зручністю застосування.

Але сьогодні механізми СЛІТ до кінця не вивчені. Вважають, що при сублінгвальному прийомі алергену створюються умови для максимально тривалої стимуляції імунної системи шлунково-кишкового каналу за рахунок тривалого контакту лікувального алергену із слизовою оболонкою (близько 18-20 годин) [48, 62, 323, 334]. У дослідженні J.P Allam і співавт. (2010) було показано, що Т-клітини, виділені зі слизової порожнини рота людини, на відміну від клітин шкіри виділяють TGF- β 1, IL-10, інтерферон- γ і IL-17

(особливо у вестибулярній ділянці) і експресують толл-подібні рецептори (TLRs) [49]. Численні FOXP3+ Th-клітини були виявлені в під'язикових і піднебінних мигдаликах, плазматичні дендритні клітини яких здатні генерувати функціональні CD4+; CD25+; CD127-; FOXP3+ Th-клітини [243, 244].

У роботі Moingeon P. та співавторів продемонстрована схема, що показує послідовності процесів проникнення алергену при СЛІТ через слизову ротової порожнини та відповідь при цьому, а також клітино-молекулярні механізми, що відповідають кожному етапу [230].

Також виявились суперечливими результати визначення рівня алерген-специфічних антитіл класу IgE на тлі проведення СЛІТ. У низці досліджень було виявлено зниження концентрації цих антитіл у сироватці крові на тлі СЛІТ харчовими алергенами [253]. У інших дослідженнях прямої динаміки до зниження цього показника не виявлено: при харчовій сенсibiliзації [81] та при пилокві сенсibiliзації до злакових трав [313], при атопічному дерматиті з наявністю сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу – *Dermatopagoides pteronyssinus* або *Dermatopagoides farinae* [100].

На сьогодні дослідження ефективності і безпеки СЛІТ надалі є актуальними і продовжують вивчатись, про що свідчать результати пошуку новітніх даних. Зокрема, роботи білоруських та азербайджанських науковців які проводили дослідження клінічної ефективності і безпеки СЛІТ на когорті з 79 дітей віком від 5 до 18 років з АР і/або БА, сенсibiliзованих алергенами пилку та кліщів домашнього пилу [1, 23, 104]. За результатами дослідження був зроблений висновок про підтвердження високої безпеки проведення СЛІТ у дітей за умов дотримання правильної алергодіагностики у відповідності до міжнародних стандартів з обов'язковим використанням результатів молекулярних досліджень.

АСІТ є єдиним вивченим етіопатогенетично обумовленим методом лікування атопічних респіраторних захворювань. Але залишається проблема призначення СЛІТ у дітей з 3-х років, яке пов'язано з відсутністю достатньої

кількості досліджень. Тому можливості використання СЛІТ у дітей, питання клінічної ефективності та безпеки; розвитку побічних реакцій; критерії відбору для СЛІТ; перспективи її розвитку СЛІТ; профілактичні її можливості при ранньому початку лікування, стратегії покращення інформованості серед пацієнтів і медичного персоналу потребують подальшого вивчення.

1.6 Роль кишкової мікрофлори у розвитку алергічних реакцій

Початок епідемічного зростання алергічних захворювань багато вчених пов'язують з прогресивною урбанізацією населення (підвищена гігієна, менші розміри сім'ї, дієтичні зміни і надмірне використання антибіотиків), яка почалася ще в середині минулого століття [45, 228]. Зокрема, D.P. Strachan et al. (1986 р.) у своїй роботі висунув ідею «гігієнічної гіпотези», згідно з якою виражене зростання поширеності алергічних захворювань може бути пов'язане зі зниженням мікробного антигенного навантаження на організм дитини, що, в свою чергу, впливає на імунну відповідь [308]. Так, за даними Ege et al. (2006) діти, які перебували на фермах під час раннього періоду життя, мають менший ризик розвитку алергічних захворювань, таких як екзема або астма, а перебування матері на фермі в пренатальний період модулює пізню алергічну сенсibiliзацію у дитини [135].

У зв'язку з цим у світі з'явився «новий» стратегічний напрямок боротьби з алергією – пошук методів первинної профілактики (можливості запобігти появі симптомів захворювання до його початку). Особлива увага на цьому шляху приділяється стану мікробіоти, що відіграє важливу роль в гомеостазі безлічі взаємопов'язаних метаболічних і імунних механізмів [85, 196].

Найбільш значущою мікробною експозицією для дитини, що розвивається виступає мікробна флора кишечника [246, 283]. При звичайних

умовах ці бактерії проявляють сприятливе значення для господаря, зокрема забезпечують травлення, імунний розвиток і контроль за ростом і диференціацією клітин епітелію кишечника [118, 220]. За даними Arboleya et al. (2012), колонізація коменсальними бактеріями відбувається відразу після народження і триває протягом першого року життя [60]. Доведено, що на його формування може впливати характер пологів, материнська мікробіота, а також генетичні фактори господаря, в пізнішому періоді – грудне вигодовування та інші фактори навколишнього середовища [57]. У експериментальних дослідженнях West CE et al. на мишах показано, що якщо колонізація затримується за межами «критичного вікна», то розвиток імунокомпетентних клітин і їх взаємодія в лімфодних тканинах, асоційованих з кишечником (GALT), не відбувається [343]. Згідно з клінічними дослідженнями Coit P (2016) існує критичне вікно раннього періоду життя, під час якого зміна мікробіоти кишечника має найбільший вплив на імунний розвиток [110]. Незважаючи на те, що корелятор такого вікна у людей невизначений, мікробна колонізація розглядається у якості основного стимулюючого фактору нормального вікового дозрівання обох шляхів Th1 та T-регуляторного (Treg) у ранньому дитинстві. Це має важливе значення для уникнення ранньої схильності до Th2 індукованих алергічних реакцій [79, 80, 199, 270]. Власне, як повідомляли у своєму дослідженні Rutella (2011), сигнали, передані коменсальними бактеріями до TLR, визначають природу імунної відповіді і призводять до поєднання регуляторних і індуктивних ефекторних функцій, що включають регуляторні T-лімфоцити, хемокіни і цитокіни для запобігання алергічних реакцій типу Th2, а також інших запальних захворювань [282]

Як показує дослідження Choi YS (2017), становлення і розвиток мікробіоти кишечника починається ще у плода [101]. Встановлено, що бактерії присутні в амніотичній рідині у здорових новонароджених за рахунок бактеріальної транслокації, але число і різноманітність мікроорганізмів ще досить низькі. Дійсно, як повідомляється у роботі Gilbert

JA (2011) наявність мікробної рибосомальної РНК в меконію новонароджених свідчить, що кишечник немовляти заселяється ще до народження [151]. Відразу ж після народження починається активна колонізація бактеріями шлунково-кишкового тракту новонародженого. У перші години і дні постнатальної життя відбувається адаптація дитини до ентерального вигодовування, тому характер харчування у цей час – головний чинник становлення кишкової мікробіоти [133, 256, 297].

В той же час, у дітей, які народилися передчасно колонізація кишечника обумовлюється низкою факторів серед яких: пологи шляхом кесаревого розтину, антибіотики (мати або новонароджені), парентеральне харчування, затримка ентерального годування, гестаційний вік, вага при народженні, перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, відсутність першого контакту зі шкірою матері та мікрофлорою грудного молока [180, 267]. Більше того, результати досліджень Jones et al. (2009) та Collado et al. (2016) вказують на існування значних відмінностей у мікробіому дітей, які народилися передчасно порівняно із доношеними новонародженими [108, 183, 258].

На сьогоднішній день, активно досліджується роль мікробіоти кишечника у розвитку алергічної патології [71, 163, 181, 186, 238, 296, 301, 337]. У дослідженні Gosalbes et al. (2013) встановлено, що новонароджені, які страждали на алергічну сенсibiliзацію, екзему, хрипи або астму, мали більшу чисельність *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae* та меншу чисельність *Lactobacillaceae* в мікробіоті кишечника [149]. Схожі дані повідомлялися і у дослідженні Johansson et al. (2011), у якому новонароджені з генетичною схильністю до алергічних захворювань мали більш високу чисельність *Enterobacteriaceae* та меншу чисельність *Lactobacillaceae* та *Bifidobacteriaceae* [56, 176]. У дітей з хрипами та астмою за даними виявлялась низька чисельність *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae* та *Verrucomicrobiaceae* [306].

Продукція прозапальних цитокінів в слизовій ШКТ відіграє суттєву роль в формуванні алергічного запалення. Встановлення додаткових патогенетичних ланок впливу пробіотиків на продукцію прозапальних та регуляторних цитокінів з боку шлунково-кишкового тракту у дітей перших місяців життя є важливим направленням, яке дасть можливість обґрунтувати використання даної терапевтичної тактики. Рішення цієї задачі дозволить віднайти можливі шляхи попередження формування та розвитку алергічних захворювань у дітей [326]

1.7 Механізми імуномодельючої дії пробіотиків та можливості їх використання у профілактиці алергічних захворювань

На сучасному етапі найбільш перспективним вважається питання первинної профілактики алергічної патології у дітей. Дослідження, що проводяться вивчають можливість впливу пробіотиків на своєчасне та фізіологічне формування толерантності у дитини, починаючи з моменту її народження [73, 239, 320].

У дослідженні Özdemir (2010) встановлено, що пробіотики володіють плейотропними ефектами, які відбуваються у просвіті кишечника або всередині слизової оболонки кишечника [246]. Medina et al (2007) довели, що різні фактори або клітинні складові пробіотиків, ймовірно, активують продукцію протизапальних цитокінів у кишечнику, які модулюють імунну відповідь [225]. Дійсно, за даними Pan et al. (2010) диференціальні локальні або системні імуномодулюючі дії кожного штаму пробіотиків були пов'язані з їхнім складом або секретованими медіаторами [247]. Регулювання імунної функції здійснюється через різні шляхи одночасно. Як передбачає Li et al. (2016) використання пробіотиків повинно допомогти збалансувати виробництво регуляторних і запальних цитокінів, які пов'язані з системним

гомеостазом запальних процесів і мають відмінності в балансі протизапальних клітинах Treg / Tr1 в кишечнику [203].

Згідно з дослідженням Cross (2002), лактобацили в кишечнику продукують імунні сигнали, які впливають на попередника Th1, що може стимулювати системні реакції [115]. Інші імунорегуляторні механізми пробіотиків включають вплив на різноманітні імунні клітини, до яких належать моноцити, ентероцити, регуляторні Т-клітини і різні типи циркулюючих або місцевих дендритних клітин [150, 341]. Так, за даними Viljanen et al. (2005) застосування *Lactobacillus GG* у немовлят стимулювало клітину відповідь через TLR і призводило до збільшення IL-10 і підвищених рівнів сироваткового С-реактивного білка [328].

Аналіз літературних джерел показав, що пробіотики сприяють індують більш високу експресію TLR і рецептора комплементу 3 (CR3), які беруть участь у фагоцитарній активності, підвищенню генерації Treg клітин і формуванню толерантності, переключення на Th1-імунну відповідь і активацію толерогенних дендритних клітин [280,345,350]. Встановлено, що компоненти пробіотиків впливають на первинну профілактику та, навіть, мають значення під час лікування atopічних захворювань, змінюючи склад і метаболічні властивості мікробіоти [237]. Ад'ювантна активність пробіотиків може сприяти збільшенню стимулюючого ефекту інших антигенів, що вводяться разом [351].

Уперше пробіотики були застосовані з метою запобігання розвитку алергічних захворювань клініцистами з Фінляндії; Isolauri et al. (2000) Автори відзначили 50% зниження ризику розвитку atopічного дерматиту, що викликало дуже великий інтерес серед вчених [177].

У 2001 році Kalliomaki et al. повідомили, що добавка *Lactobacillus rhamnosus GG* може зменшити симптоми алергічних захворювань і atopічного дерматиту у пацієнтів [186]. У той же час, за даними дослідження Helin et al. (2002) використання *Lactobacillus GG* у дорослих та підлітків, сенсibilізованих до пилку берези, не сприяло зменшенню проявів

захворювання [165]. Ще одна робота Tamura et al., показала, що лікування пробіотиками *Lactobacillus casei* пацієнтів, сенсibiliзованих до пилку японського кедру, може зупинити та зменшити алергічні симптоми порівняно з плацебо [311]. У вагітних жінок, які страждали на алергію, вживання добавки, що містить *Lactobacillus rhamnosus GG*, призводило до зростання рівнів TGF- β у грудному молоці. Це, в свою чергу, зменшувало випадки алергії у новонароджених після народження [269]. Дійсно, у дослідженні Marschan et al. (2008) на матерях з анамнезом алергії, які отримували достатню кількість пробіотиків протягом 1 місяця, та їх дітях, які отримували пробіотики протягом 6 місяців, дані харчові добавки показали хороший імунорегуляторний ефект [219]. У пацієнтів з алергією на пилок або на кліщі домашнього пилу введення пробіотиків викликало збільшення рівнів IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ і IL-13. На цьому тлі виявлялося зниження IL-5 та інших симптомів алергії (еозинофільної інфільтрації тощо) у дорослих і дітей [336]. Використання *LGG* у новонароджених з алергією на білки коров'ячого молока призводило до підвищення рівня фекального IgA і зниження рівня ФНП- α порівняно з плацебо [177]. В інтервенційному дослідженні Nermes et al. (2011) встановлено, що кількість продукуючих IgA і IgM В-клітин значно зменшувалося через 1 місяць лікування зі спеціальним молочним білком, який додавався до *LGG*. Крім того, збільшилася кількість В клітин пам'яті у atopічних дітей, а ефект *LGG* може покращити функцію кишкового бар'єру та сприяти дозріванню імунних клітин [236].

Дійсно у дослідженні Pohjavuori et al. (2004), показано, що у дітей з алергією на коров'яче молоко (АКМ) та IgE-асоційованим дерматитом лікування з використанням *LGG* може стимулювати продукцію IFN- γ , чого не спостерігається у немовлят без алергії на коров'яче молоко. Подальші дослідження показали, що IFN- γ також збільшується у дітей раннього віку з алергією на коров'яче молоко і atopічним дерматитом у відповідь на *LGG*, однак рівень IL-4 збільшується лише тоді, коли *LGG* поєднується з трьома різними видами бактерій [261]. Водночас лікування пробіотиками при астмі,

яке вивчалось у дорослих пацієнтів, не зменшувало запалення в області бронхів та легенів, однак знижувало рівень ІЛ-5 [262].

Незважаючи на те, що результати багатьох досліджень виявлялись дискусійними концепція застосування пробіотиків для профілактики, і лікування алергічних захворювань й надалі залишається надзвичайно привабливою [178, 194, 266]. Цілком можливо, що спостерігається розходження між популяціями і специфічними реакціями на конкретні штами пробіотиків в рамках конкретної популяції. Для лікування алергії важливі різні фактори, такі як час (до і / або після), період лікування, добавка, вид досліджуваної популяції та генетика, а також доза, вид пробіотиків і різновид суміші [196]. Залишається перспективним подальше вивчення впливу різних пробіотичних штамів на стан мікробіому кишечника та їх можлива профілактична дія на розвиток запального процесу в ШКТ, у тому числі і алергічного.

Отже, аналіз світових літературних джерел, щодо поширеності, факторів ризику, особливостей етіології та патогенезу, клінічних проявів, стратегій діагностики, лікування та профілактики бронхіальної астми у дітей, показав наступне:

- незважаючи на багаточисленні дані про фактори розвитку atopічних захворювань, в тому числі бронхіальної астми, важко знайти єдиний причинно-значимий агент, відповідальний за її формування;
- не вистачає робіт, з комплексним аналізом, що дозволяє виявити роль, взаємозв'язок і взаємозалежність всіх патогенетичних механізмів, що визначають еволюцію БА у дітей з урахуванням особливостей перебігу, перинатального періоду, вікових особливостей;
- незважаючи на досить великі можливості у визначенні сенсibiliзації залишаються дискусійними питання етапності

діагностики та можливості використання конкретних діагностичних методів у дітей раннього віку;

- багато наукових досліджень, які вивчають АСІТ та її можливості в модифікації перебігу хвороби, не до кінця відповідають на питання щодо призначення алерген-специфічної терапії у дітей дошкільного віку, зокрема з 3-х років, питання індивідуального вибору тривалості терапії при різних варіантах перебігу БА та БА з коморбідними станами у дітей ;
- остаточно не визначено вплив кишкової мікробіоти на розвиток алергічної патології у дітей та її профілактичні можливості у попередженні формування алергічної патології.

Важливі питання, пов'язані з бронхіальною астмою та коморбідною алергічною патологією у дітей дошкільного віку, які проживають в Україні, залишаються невирішеними.

Найбільш актуальними є:

- поширеність та причини подальшого зростання БА та коморбідних станів у дітей, їх значне омолодження;
- враховуючи збільшену кількість дітей, які народжуються передчасно та можливості їх лікування – виникає необхідність з'ясування додаткових чинників впливу формування БА в ранньому віці;
- пошук найбільш інформативних стандартизованих методів визначення профілю сенсibiliзації та можливості використання у дітей раннього віку;
- подальше удосконалення методів БА, які мають довгостроковий вплив на перебіг захворювання та доведену безпеку використання у дітей раннього та дошкільного віку та «персоналізація» лікування;
- пошук ефективних біомаркерів ефективності АСІТ;
- вивчення нових діагностичних можливостей в оцінці визначення характеру запальних процесів в ШКТ;
- пошук методів первинної профілактики «алергічного маршу».

Таким чином, на сьогодні, літературний аналіз свідчить, що визначення можливих предикторів формування БА та коморбідної патології, розробка методів ранньої діагностики, адекватного вчасного лікування та ефективної профілактики у дітей раннього та дошкільного віку мають актуальність та велике медико-соціальне значення, що визначило вибір напрямку, мети й завдань даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень

Робота базується на результатах обстеження 1578 пацієнтів (644 (41%) дівчаток, 934 (59%) хлопчиків) віком від народження до 6 років (($M \pm SD = 4,01 \pm 0,9$)), які за результатами огляду та аналізу первинної документації, поглибленого аналізу анамнестичних і клінічних даних були відібрані для проведення відкритого, проспективно-ретроспективного, когортного дослідження. Дослідження проводилося протягом 2013-2019 років на клінічних базах кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика – НДСЛ «ОХМАТДИТ» та дитячої консультативної поліклініки «ОХМАТДИТ».

Основна кількість хворих, які увійшли у дослідження відносилися до групи пацієнтів 3-6 років (1156 дітей (73,3%), а найменша кількість пацієнтів була у вікових групах від 1-го міс до року – 125 дітей (7,9%). Серед 125 дітей 4,9% (78 дітей) були обстежені окремо. Ці діти від 1-го до 4-х місяців (56 (71,8%) – чоловічої статі), народжені у термін з 28 по 37 тижень гестації були розподілені на 4 групи в залежності від наявності алергічної патології у матерів. У них було проведено визначення рівня запальних і протизапальних цитокінів IL-10, 13, 5, TNF- α у фекаліях та досліджувався вплив харчової добавки *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) у комплексній терапії дітей. У 312 дітей (3-6 років) визначалася ефективність та безпека СЛІТ.

Кількість хлопчиків і дівчаток була приблизно однаковою (644 (40,81%) дівчаток, 934 (59,19%) хлопчиків), відповідно. Діти, розподілені за статевою ознакою, не мали значимої різниці за віком ($p > 0,05$). У таблиці 2.1 представлена характеристика пацієнтів за віком і статтю.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежуваних пацієнтів за віком і статтю, абс.ч.(%)

Вік	Усього (n=1578)	Хлопчики (n=934)	Дівчатка (n=644)
До 1 року	125 (7,92)	69(55,2)	56 (44,8)
1-3 роки	297 (18,82)	152(51,18)	145 (48,82)
4-7 років	1156 (73,26)	713 (61,68)	443 (38,33)

Дітям було верифіковано різні діагнози (алергічний риніт (АР) і/або бронхіальна астма (БА), атопічний дерматит (АД), харчова алергія (ХА)) за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines (EAACI, 2014), Уніфікованим клінічним протоколом «Алергічний риніт» (2017), Уніфікованим клінічним протоколом «Бронхіальна астма у дітей» (2013) № 868, Уніфікованим клінічним протоколом «Атопічний дерматит» (2016) № 670 МОЗ України.

Критерії включення у дослідження:

- наявність РБОС та /або БА, АР, ХА, АД
- вік від 1 місяця до 6 років;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- відмова батьків і дитини брати участь;
- хронічні захворювання у стадії декомпенсації;
- вроджені вади розвитку внутрішніх органів, що мають клінічну симптоматику (крім малих аномалій);
- тяжкі інфекційні захворювання;
- імунодефіцитні стани;
- специфічні інфекційні захворювання;
- онкогематологічні захворювання;

- психічні захворювання.

Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол № 9 від 02.11.2015 р.) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України; затверджено проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол № 8 від 2.11.2015 р.).

З метою вивчення факторів ризику, обґрунтування підходів до лікування і попередження прогресії БА, а також розробки алгоритму ранньої діагностики для покращення ефективності медичної допомоги дітям раннього та дошкільного віку у дослідження було включено пацієнтів від народження до 6 років. На різних етапах дослідження для оцінки ефективності проведеного лікування і профілактичних заходів 105 дітей із БА та різними коморбідними станами увійшло до груп порівняння.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1. Відповідно до мети та завдань дослідження робота мала наступні етапи:

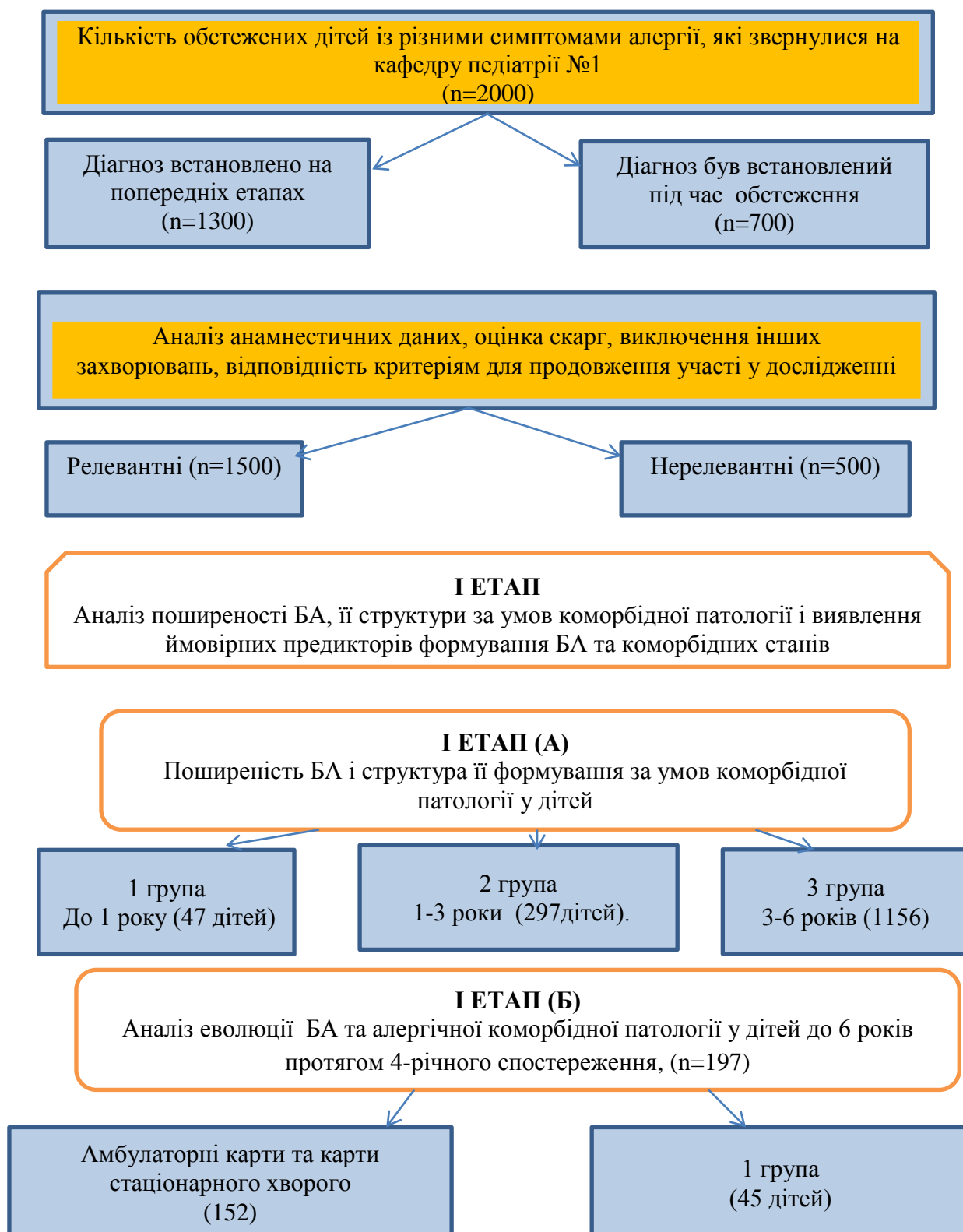
перший етап передбачав проаналізувати поширеність БА, її структуру за умов коморбідної патології і виявити ймовірні предиктори формування БА та коморбідних станів;

другий – провести оцінку профілю сенсibilізації дітей раннього та дошкільного віку на підставі алергічного паспорту пацієнта з визначенням прогнозу сенсibilізації компонентами респіраторних алергенів дітей різного віку і дослідити ймовірність взаємозв'язків між харчовими і респіраторними компонентами;

третій – вивчити ефективність і безпечність застосування СЛІТ у дітей дошкільного віку, хворих на АР і/ чи БА, із сенсibilізацією до різних груп респіраторних алергенів (КДП, алергенів трав, дерев, бур'янів, цвілевих

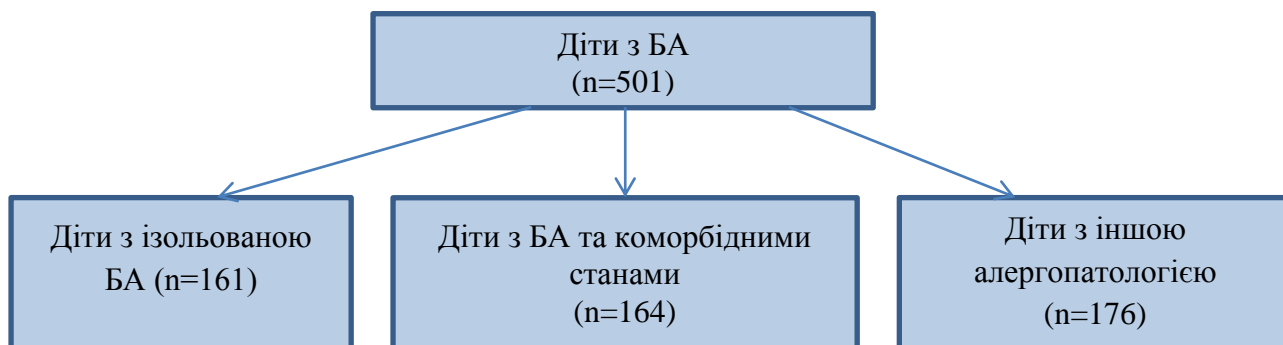
грибів, домашніх тварин), яка була діагностована за результатами ШПТ і молекулярних досліджень;

четвертий – визначити результативність профілактичної дії пробіотиків на перебіг і формування БА та коморбідних станів.



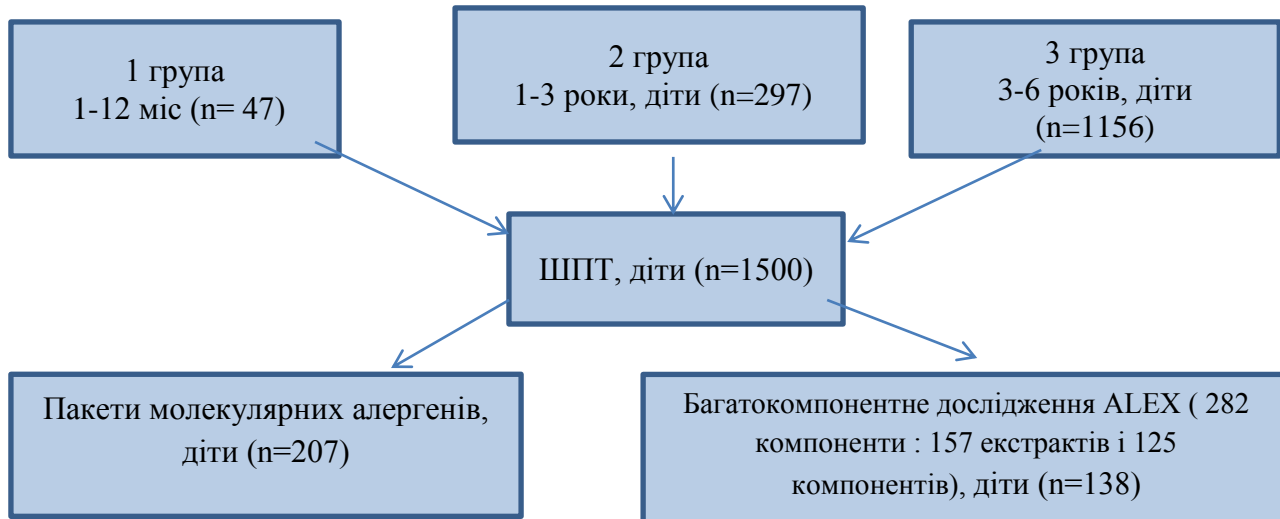
I ЕТАП (В)

Проспективно-ретроспективний аналіз анамнестичних особливостей формування БА у дітей до 6 років
Логістичний регресійний аналіз анамнестичних і катамнестичних показників



II ЕТАП

проведення оцінки профілю сенсibilізації дітей дошкільного віку на підставі алергічного паспорту пацієнта з визначенням прогнозу сенсibilізації компонентами респіраторних алергенів і ймовірність взаємозв'язків між харчовими і респіраторними компонентами



III ЕТАП

Дослідження ефективності і безпечності застосування СЛПТ у дітей дошкільного віку, хворих на АР і/ чи БА, із сенсibilізацією до різних груп респіраторних алергенів (КДП, алергенів трав, дерев, бур'янів, пліснявих грибів, домашніх тварин), яка була діагностовано за результатами ШПТ і молекулярних досліджень

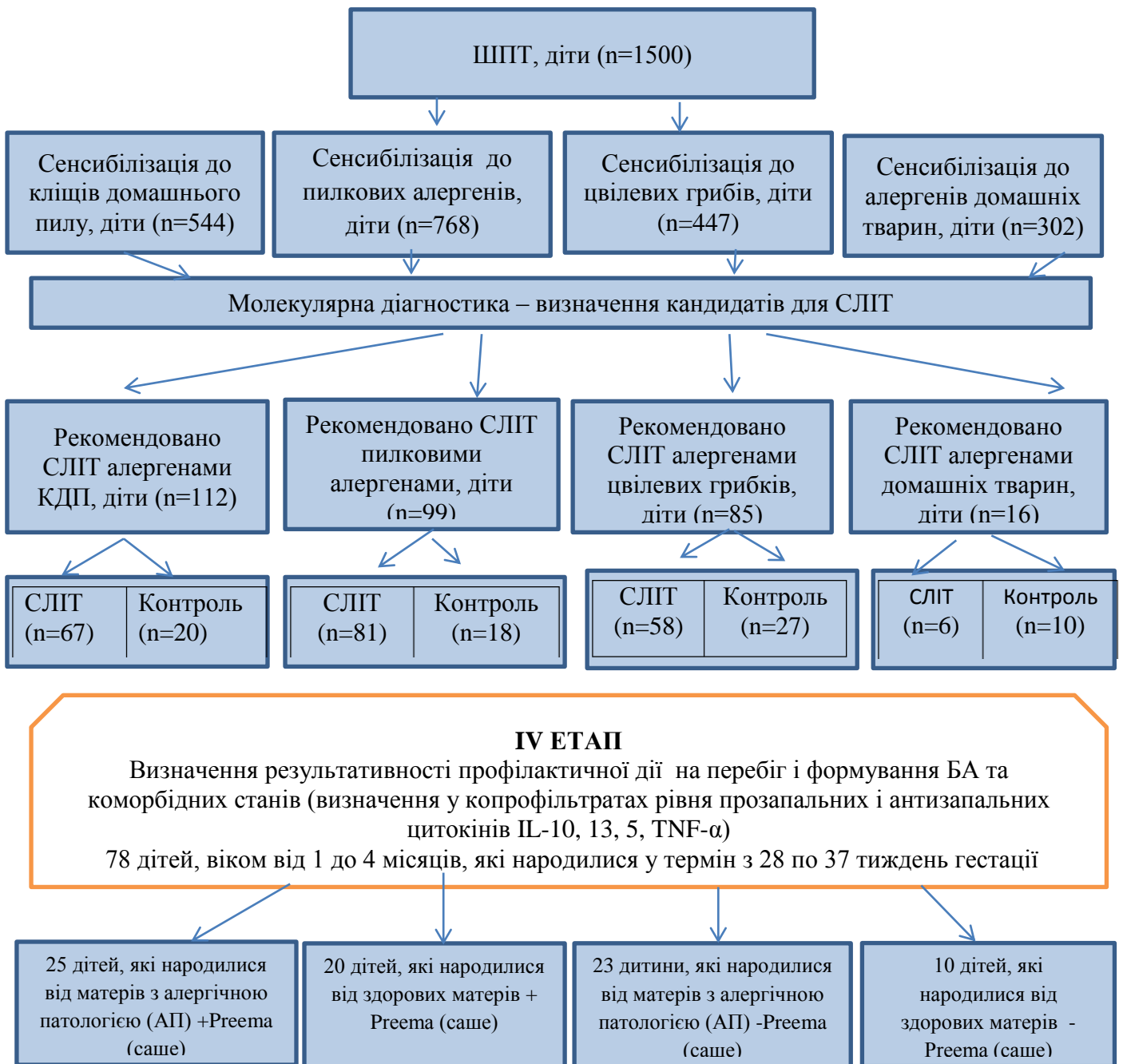


Рисунок 2.1 - Дизайн дослідження: основні етапи дослідження та групи дітей спостереження

На першому етапі для аналізу частоти БА, її структури, наявності коморбідної патології обстежено 1500 дітей від народження до 6 років.

Для визначення подальшої еволюції захворювання на даному етапі наступним кроком був проведений аналіз динаміки та трансформації алергічної патології у 197 дітей протягом 5-річного спостереження за дітьми

першої групи (45 дітей) та за катamnестичними даними 152 історій хвороб та амбулаторних карт.

Далі перший етап включав виявлення ймовірних предикторів формування БА та коморбідних станів у 501 дитини, віком від 1 до 6 років із встановленими діагнозами: ізольованою БА, БА та коморбідними станами, іншою алергопатологією. Виконували детальний аналіз катamnестичних і анамнестичних показників. Для проведення катamnестичного аналізу – проаналізовані історії хвороб дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні та амбулаторні карти. Діагноз БА у дітей даної вікової категорії був верифікований згідно існуючим міжнародним рекомендаціям та протоколам МОЗ України.

На другому етапі для оцінки профілю сенсibiliзації 1500 дітей були проведені ШКТ з екстрактами різних груп респіраторних алергенів.

Наступним кроком другого етапу дослідження з метою вибору препарату для лікування (особливо у полісенсibiliзованих осіб), а також для прогнозування ефективності АСІТ всім пацієнтам запропоновано проведення молекулярних досліджень або багатокomпонентним методом ALEX або окремими пакетами компонентів. Загалом, молекулярні дослідження проводилися у 345 дітей, серед яких 138 (40,0%) пацієнтам різних вікових груп методом ALEX MADX та 207 (60,0%) пацієнтам також різних вікових груп – окремими пакетами компонентів.

За результатами ALEX MADX 138 досліджуваним дітям різного віку був створений прогноз сенсibiliзації компонентами респіраторних алергенів і ймовірність взаємозв'язків між харчовими і респіраторними компонентами.

На третьому етапі з метою вивчення можливості використання СЛІТ у дітей з 3-х річного віку та оцінки ефективності та безпечності такого лікування 312 дітям після проведення відповідного дослідження із використанням сучасних алгоритмів були призначені сублінгвальні алергени Діатер (Іспанія) (UA/16214/01/01- 01.08.2022) у вигляді спрею, починаючи з ініціальної дози за схемою, згідно інструкції. Лікування почали 212 дітей, 75

дітей, які відмовились від проведення СЛІТ склали групу спостереження. Ефективність терапії визначалася за допомогою оцінки клінічних симптомів із використанням шкали ВАШ і рівня специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів через 6 міс., 12 міс., 24 міс., 36 місяців після початку лікування.

Профілактичну дію СЛІТ оцінювали за допомогою визначення загальної частоти респіраторних захворювань, оцінки медикаментозного навантаження і наявності прогресування хвороби.

Четвертий етап включав оцінку профілактичної ефективності харчової добавки *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексній терапії дітей у 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок із алергічною патологією. Був проведений детальний порівняльний аналіз анамнестичних, клінічних і лабораторно-інструментальних даних дітей, які увійшли в дослідження. У всіх дослідних групах спостерігалась значна кількість пологів шляхом кесаревого розтину, причому достовірної різниці щодо частоти використання різних методів розродження між групами не виявлено. Діти були розподілені на 4 досліджувані групи – 45 дітей із двох груп отримували харчову добавку, яка містить у 1 саше (2,8 г) $1,0 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* (мікроінкапсульованих). Допоміжні речовини: фруктоолігосахариди та мальтодекстрин. Лікування проводилося протягом 4-х тижнів згідно інструкції до с харчової добавки: по 1 саше, розчиненому у грудному молоці або у суміші, якщо дитина перебувала на штучному вигодовуванні. Діти (43 особи), які не отримували харчову добавку увійшли до групи порівняння.

Загальноприйнята термінологія, затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я і профільних алергологічних і педіатричних організацій застосовувалась для опису матеріалів, методів, результатів дослідження, та їх аналізу.

2.2 Методи клінічного та інструментального дослідження дітей з бронхіальною астмою, атопічним дерматитом, алергічним ринітом , гастро-інтестинальною алергією

Усім дітям проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами.

Відповідно до мети та завдань дослідження загальноклінічне обстеження включало оцінку клінічних проявів БА – наявності нападів ядухи, денних та нічних проявів астми, потреби у симптоматичному використанні бета² – агоністів, наявності базисної терапії у вигляді інгаляційних ГКС та / або антилейкотрієнових препаратів, кількості днів без симптомів астми. Проводився аналіз динаміки захворювання, необхідності використання бета² – агоністів та ГКС та/або антилейкотрієнових препаратів, кількості днів повного контролю захворювання. Діагноз БА підтверджувався згідно рекомендацій GINA 2017-18, ICON Pediatric Asthma (2012) та Наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 «Бронхіальна астма у дітей».

Оцінка клінічних проявів алергічного риніту визначалася згідно критеріям Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016) та Уніфікованого клінічного протоколу «Алергічний риніт» (2017). Враховувалися симптоми: закладеність носа, виділення з порожнини носа, напади чхання, свербіж у порожнині носа, у частини пацієнтів – послаблення або втрата нюху, біль голови, прояви кон'юнктивіту, загальне нездужання і порушення сну, а також рецидиви отитів і наявність аденоїдиту. Дітям проводилося фізикальне обстеження, шкірне тестування з алергенами методом ШПТ та визначення алерген-специфічного IgE в сироватці крові. Оцінка кількості еозинофілів у назальному секреті (назоцитограма). Призначалася консультація ЛОР для проведення передньої риноскопії та

ендоскопічного дослідження носової порожнини. Залежно від тривалості симптомів – виділяли періодичний (інтермітуючий) або стійкий (персистуючий) АР.

Верифікація діагнозу atopічний дерматит проводилася згідно Наказу МОЗ № 670 від 04.07.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит». Діагноз atopічний дерматит виставляли, керуючись критеріями Hanifin та Rajka (1980) при виявленні типових шкірних елементів, що зберігалися більше 6 тижнів, типової локалізації, включаючи рідкі форми (атопічний дерматит пупка, долонь і стоп). Обов'язкові критерії включали: свербіж, типову морфологію висипу (сухість, еритема та папули) та локалізацію (обличчя, розгинальні поверхні), хронічний рецидивний перебіг, atopію в анамнезі чи спадкову схильність до atopії. Додаткові: ксероз, іхтіоз долонь, ураження шкіри на кистях, стопах, схильність до інфекцій на шкірі, початок захворювання у ранньому дитячому віці, еритродермія, зморшки Ден'є-Моргана, перифолікулярна акцентуація висипу, складки на передній поверхні шиї, свербіж при підвищеному потовиділенні, білий дермографізм.

Діагноз харчової алергії встановлювався згідно рекомендаціям Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines (EAACI, 2014), Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines (2012), з використанням сучасних алгоритмів [39].

Встановлення інших діагнозів проводилося у відповідності до Наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», рекомендацій EAACI (The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, 2018).

2.2.1 Методика збору анамнезу

Оцінка анамнестичних даних проводилась усім досліджуваним дітям. Визначали особливості перебігу пре- та постнатального періоду, характер вигодовування дитини на першому році, прояви різних видів алергії у дитини. Окремо враховувалась наявність atopічних захворювань у родині, з урахуванням клінічних симптомів розраховувався asthma predictive index (API) [90, 91].

Також виявляли дітей, народжених від матерів з ускладненим перебігом вагітності та пологів, шкідливі звички батьків, зокрема, тютюнопаління. Збиралися дані про соціально-економічний рівень сім'ї, санітарно-гігієнічні умови проживання, наявність джерел домашнього пилу (ковдри, подушки, килими, матраци, м'які меблі) і джерел алергенів (домашні тварини, птахи, кімнатні рослини).

2.2.2 Методика визначення індексу вірогідності розвитку (астма-індекс-API) БА

Астма індекс (API) розраховувався за стандартною методикою: у випадку наявності ≥ 3 -х епізодів свистячого дихання за рік у дитини ≤ 3 -х років [93]. Для оцінки ризику розвитку астми визначалися великі (1. батьки або рідні брати/сестри з підтвердженим діагнозом atopії, 2. atopічний дерматит у дитини) та малі критерії (1. алергічний риніт у пацієнта, 2. Наявність свистячого дихання без клініки гострої респіраторної інфекції, 3. еозинофілія в крові $\geq 4\%$). Оцінка результатів: висока вірогідність розвитку БА (міцний API): більше 3 епізодів свистячого дихання на рік протягом перших 3 років життя та 1 головний або 2 малих критерії. Мала вірогідність розвитку БА (слабкий API): менше 3 епізодів хрипів на рік та 1 головний або 2 малих критерії [172].

2.2.3 Методика оцінки клінічної ефективності СЛІТ за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ)

Для оцінки клінічної ефективності СЛІТ проводили оцінку клінічних симптомів за 5-ти бальною шкалою ВАШ, відповідно: 0 балів (0 – 20 мм(за класичною шкалою ВАШ) – «0» симптомів; 1 бал (21-40 мм) – мінімальні симптоми; 2 бали (41-60 мм) – легкі симптоми; 3 бали (61-80 мм) – симптоми середньої тяжкості; 4 бали (81-100 мм) – тяжкі симптоми [191,305]. Оцінювалися верхні симптоми (¹ – носові симптоми, ² – неносові симптоми): чихання¹, ринорея¹, свербіж носа¹, закладеність носа¹, свербіж очей², почервоніння очей², виділення з очей², та нижні симптоми (БА): утруднене дихання, кашель [78].

У зв'язку з тим, що у дітей до 6 років можуть виникати складнощі із точною оцінкою результатів – ми використовували модифіковану візуальну аналогову шкалу у вигляді «обличчя з посмішкою» (smile) – рисунок 2.2



Рисунок 2.2. Шкала оцінки симптомів.

2.2.4 Методика визначення сенсibiliзації до респіраторних алергенів методом шкірного тестування

Для визначення сенсibiliзації дітям у період ремісії проводилися ШПТ за стандартною методикою з використанням пластикових ланцетів МП “Імунолог”, м. Вінниця та відповідно до рекомендацій Європейської Академії

алергології та клінічної імунології (Position paper EAACI «Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens», 2012) з основними 10 інгаляційними алергенами (пилки берези, тимофіївки, полину, амброзії, алергени кліщів домашнього пилу європейського та американського, алергенів епідермісу котів і собак, цвілевих грибів Альтернарія та Кладоспоріум). Стандартна інгаляційна панель включала в себе екстракти пилку весняних дерев, злакових і бур'янів, цвілевих грибів, кліщів домашнього пилу і алергенів тварин (кіт, собака) – Діатер (Іспанія). У якості позитивного контролю використовувався розчин 0,01% гістаміну дигідрохлориду для шкірної діагностики алергічних захворювань (UA/16344/01/01) та 0,9% фізіологічний розчин – був використаний в якості негативного контролю. Пробу ставили в ділянці долонної поверхні передпліччя або на спині. Спочатку шкіру обробляли 70 % етиловим спиртом, через декілька хвилин, після випарування спирту, краплі алергенних екстрактів наносили на відстані 2,0-2,5 см. Після цього проводили проколювання попередньо натягнутої шкіри за допомогою спису ланцету до рівня обмежувача. Оцінку шкірної реакції проводили через 15 хвилин, позитивною вважали пробу з формуванням 3 мм папули / або папули, яка перевищує розмір негативного контролю більше ніж на 3 мм. Для дітей до 2-х років враховували вікові особливості – обов'язкова наявність зони гіперемії разом із формуванням папули.

З обстеження виключали дітей, які мали хибнопозитивні результати – реакція шкіри виникала на тест-контрольну рідину, тобто хворий міг зреагувати на саму процедуру, як механічний фактор. Також не враховувались ШПТ при відсутності реакції на гістамін (хибнонегативні).

2.2.5 Методика визначення загального IgE та рівня специфічних IgE до окремих компонентів алергенів за допомогою одиничного методу ImmunoCAP

З метою контролю результатів ШПТ і виявлення сенсibilізації до мажорних алергенів визначалися концентрації специфічних IgE до інгаляційних алергенів у сироватці крові. Дослідження проводили у МЛ «Діла» методом непрямой імунофлуоресценції на аналізаторі ImmunoCAP 250 (Швеція). Поріг чутливості аналізатору складає 0,01 KU_A/l за даними виробника, у дослідженні для специфічних IgE прийнята контрольна межа 0,35 KU_A/l [138]. Згідно рекомендацій виробника при інтерпретації результатів концентрації специфічних IgE-антитіл розподілялися на класи сенсibilізації [144]. Показники специфічних IgE-антитіл вважалися позитивними при рівні >0.35 KU_A/l

Визначали показники sIgE до мажорних і мінорних алергенів: rDer p1, rDer p2, rDer p10, rBet v1, rBet v2, nPhlp 1,5; nPhl p7,12; Amb a1, Art v1, Fel d1, Fel d2, Alt a 1.

2.2.6 Методика визначення загального IgE та рівня специфічних IgE за допомогою багатокomпонентного фотометричного аналізу ALEX MADX та створення паспорту сенсibilізації дитини дошкільного віку.

З метою оцінки повного профілю сенсibilізації пацієнта проводили багатокomпонентний фотометричний аналіз з використанням ALEX MADX immunoassay (ALEX®-MADX – MedTech компанія, Vienna) відповідно до рекомендацій виробника із порогом чутливості аналізатору, що складає 0,03 KU_A/l для sIgE and 20 kU/L для загального IgE (табл.2.2).

Аналізатор MADX ALEX є системою для проведення твердофазного імуноферментного аналізу 282 sIgE. Екстракти алергенів і/або компоненти алергенів, зчеплені з наночастинками, осідають за певною системою на тверду фазу та утворюють макроскопічну структуру. На початковому етапі алергени, зв'язані з частинками, вступають у реакцію із специфічними IgE, присутніми у зразку біологічного матеріалу пацієнта. Після інкубації неспецифічні IgE вимиваються. Процедурі продовжують додаванням

ферменту, маркованого антитілом, для детектування IgE людини. Фермент утворює комплекс із специфічним IgE, зв'язаним з наночастинкою.

Таблиця 2.2

Класи визначення IgE-антитіл у сироватці крові методом MADX ALEX

Концентрація IgE-антитіл у сироватці (KU _A /l)	Клас реакції	Трактування результатів
<0,3	0	Відсутній або такий рівень, який неможливо виявити
0,35-1,0	1	Низький рівень
1,0-5,0	2	Помірний рівень
5,0- 15,0	3	Позитивний рівень
>15,0	4	Різко позитивний рівень

Після другої промивки додають субстрат, який перетворюється на нерозчинний, забарвлений осад через реакцію із ферментом, який зв'язаним з антитілом. На кінцевому етапі реакцію фермент-субстрат зупиняють додаванням реактиву для припинення реакції. Кількість осаду вважається пропорційною до концентрації специфічних IgE у зразку біологічного матеріалу пацієнта. Процедура лабораторного тестування продовжується формуванням зображення та його аналізом із використанням приладу ImageXplorer. Аналіз отриманих даних здійснюється програмою MADx's Raptor, результати повідомляються в одиницях вимірювання IgE (kUA/L). Результати визначення вмісту загального сироваткового IgE також повідомляються в одиницях вимірювання IgE (kUA/L). Результати, отримані при використанні аналізатору ALEX, можна використовувати для створення за даними досліджень алергічного паспорту хворого.

2.2.7 Методика визначення IL-5, IL-10, IL-13 і TNF- α у копрофільтратах

Визначення IL-5, IL-10, IL-13 і TNF- α у фекаліях проводили наступним чином: глибокозаморожені фекалії розморожували при кімнатній температурі, готували суспензію 1:1 (маса / об.) у фізіологічному розчині хлориду натрію і використовували рідину над осадом у кількості 0,5-1,0 мл, яку переносили в трубку Еппендорфа та центрифугували при швидкості 25000 об. протягом 10 хвилин для отримання супернатанту. Супернатант потім використовували для визначення IL-5, IL-10, IL-13 і TNF- α [299]. Визначення цитокінів у копрофільтратах проводили у лабораторії «МедЛаб» шляхом імуноферментного аналізу з використанням реагентів «Вектор-БЕСТ» Україна («Альфа фактор некрозу пухлин» чутливість 1пг/мл) та Bioscience - Bender Medsystems, США – Австрія згідно інструкції. Розрахунки кількості цитокінів проводили шляхом побудови калібрувальної кривої за допомогою комп'ютерної програми. Кількість визначалася у пікограмах на мілілітр (пг / мл). Зразки калу збирали до початку лікування, а потім через 4 тижня після його проведення. Усі зразки калу збирались за єдиним принципом, відразу після спонтанної дефекації.

2.3 Статистична обробка результатів дослідження

Для розв'язання поставлених задач використовувалася обчислювальна техніка та програмне забезпечення. Уся первинна медична інформація формалізувалась, перевірялась і заносилась у комп'ютерну базу даних і оброблялась за допомогою методів біостатистики.

Частоту ознак, що досліджувалися, вказували у відсотках. При нормальному розподілі вибірки дані подавалися як середнє арифметичне (M)

± стандартне відхилення (SD); при відсутності нормального розподілу дані подавалися як медіана (Me) з 25% (Q_{25%}) та 75% (Q_{75%}) квантилем.

Для порівняння незалежних вибірок, у випадку нормального закону розподілу, використовувався критерій Ст'юдента, при відсутності нормального розподілу використовувався W- критерій Вілкоксона. Для парного порівняння зв'язаних вибірок використовувався t- критерій Ст'юдента для випадку зв'язаних вибірок. У випадку розподілу, відмінного від нормального закону, використовувався t- критерій Вілкоксона. У всіх випадках різниця вважалася статистично значимою при $p < 0,05$.

Для попарного порівняння середніх значень у двох незалежних групах спостереження використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Розрахунки проводили за формулою [32]:

$$U = (n_1 * n_2) + \frac{n_x (n_x + 1)}{2} - T_x,$$

Де n_1 і n_2 – кількість випробувань у вибірках;

T_x – більша із двох рангових сум;

N_x – кількість випробувань у групі з більшою сумою балів.

Методами логістичного регресивного та однофакторного дисперсійного аналізу були визначені залежності між різними параметрами, проаналізовані предиктори та фактори ризику розвитку бронхіальної астми. Вірогідність зв'язку якісних показників визначалася за критерієм χ^2 (Пірсона).

Проведений також кореляційний аналіз отриманих результатів за допомогою комп'ютерної програми «Statistica-6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG - 2010 р.). Залежності між аналізованими показниками оцінювали за допомогою коефіцієнтів Спірмана (r), визнаючи зв'язки, що виявляються, достовірними при ймовірності $p < 0,05$:

$r \leq 0,25$ – слабка кореляція;

$0,25 \leq r \leq 0,75$ – помірна кореляція;

$r \geq 0,75$ – сильна кореляція.

Необхідне мінімальне число спостережень розраховували за формулою Гленна [11]:

$$n = \frac{N}{1+N(p)^2}$$

де: n – необхідне число спостережень;

p – вірогідність помилки;

N – кількість одиниць у генеральній сукупності.

Застосований комплекс алгоритмів, методів математичної обробки матеріалу наукових досліджень, програми й пакети прикладних програм, дозволяли всебічно вивчити структуру баз даних, спланувати подальше вивчення проблеми, створити експертні й діагностичні системи, побудувати статистичні моделі й алгоритми керування складними системами.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА ТА ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ, АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

3.1 Частота та структура ізольованої БА та БА з коморбідною патологією у дітей дошкільного віку

В останні роки відзначається тенденція до неухильного зростання поширеності бронхіальної астми (БА) у всьому світі, в тому числі і в Україні. При цьому дебют захворювання, як правило, припадає на період раннього дитинства та дошкільного віку. Астма займає 4 місце у структурі загальної інвалідності дітей в віці 10-14 років [75]. Високий рівень інвалідизації дітей часто обумовлений неконтрольованим перебігом БА в зв'язку з поганою діагностикою і відсутністю лікування захворювання або низькою ефективністю стандартних схем протизапальної терапії у 30% дітей з БА [338]. Однією з причин резистентності до протизапальної терапії може бути наявність у дитини коморбідної патології, яка обтяжує перебіг БА, знижує ефективність лікування і погіршує прогноз хвороби. За даними наукової літератури і нашими спостереженнями виявлено, що БА, як правило, рідко буває ізольованою і, як правило – на короткий період часу [262]. З перебігом процесу вона поєднується з різними фоновими і супутніми захворюваннями, причому найчастіше - з атопічною патологією.

Метою даного розділу досліджень було проаналізувати частоту БА та її структуру при наявності алергічної коморбідної патології.

Під нашим спостереженням знаходилось 1500 пацієнтів (615 (41%) дівчаток, 885 (59%) хлопчиків) віком $4,01 \pm 0,9$ (від народження до 6-ти років), які звернулись на кафедру педіатрії №1 національної медичної академії післядипломної освіти імені Шупика, яка розташована на базі Національної дитячої лікарні "ОХМАТДИТ" і дитячої консультативної поліклініки

"ОХМАТДИТ" з анамнестичними і клінічними даними алергічного характеру. На момент залучення до дослідження 64% дітей мали верифіковані діагнози. У 36 % дітей діагноз було верифіковано під час огляду. Верифікація діагнозів здійснювалася за наявними вітчизняними настановами та міжнародними критеріями. Дослідження включало в себе декілька етапів. На першому етапі, враховуючи вікові клінічні особливості перебігу БА та складнощі діагностики у дітей раннього віку, для аналізу частоти та структури БА діти були розподілені на групи, залежно від віку діти: 1 група – до 1 року (47 осіб), 2 група – 1-3 роки (297 осіб) і 3 група – 3-6 років (1156 осіб).

У дітей першої групи із середнім віком $10,4 \pm 2,4$ міс. найчастіше зустрічався діагноз рецидивного синдрому бронхіальної обструкції (РБОС), який перебігав у 23,4% (11 дітей) ізольовано. Характерною рисою РБОС був швидкий розвиток ознак дихальної недостатності (у 81,8% дітей) та відсутність дистанційних хрипів, які були присутні лише у 2 дітей. Слід зауважити, що незважаючи на відсутність підвищеної температурної реакції під час розвитку синдрому бронхіальної обструкції, у більшості випадків (72% дітей) анамнестичні дані свідчили про наявність контакту з хворим респіраторної вірусною інфекцією. Частий розвиток РБОС у цій віковій категорії, насамперед, пов'язаний з анатомо-фізіологічними особливостями будови дихальних шляхів із тенденцією до швидкого розвитку запального процесу та набряку.

На другому місці у дітей першої групи визначалася ізольована харчова алергія (ХА) –17,0% (8 дітей), що формувалася переважно (74.4%) за рахунок алергії до білків коров'ячого молока. Найбільш характерними клінічними ознаками харчової алергії були наявність постійного зригування, домішки крові у ступі та плач або занепокоєння під час годування. У двох дітей разом із алергією на коров'яче молоко спостерігалася алергія на білок курячого яйця – з розвитком негайної реакції у вигляді гострої кропив'янки. Необхідно зауважити, що всі діти з підтвердженою харчовою алергією до білків

коров'ячого молока знаходилися на грудному вигодовуванні. У дітей даної групи третє місце за частотою посіли діагнози персистуючий алергічний риніт (ПАР) і поєднання ХА з atopічним дерматитом (АД) – 6 пацієнтів (12,8%). Слід зауважити, що у дітей першого року життя можливість розвитку алергічного риніту практично не враховується педіатрами та дитячими оториноларингологами. У всіх 6 дітей – діагноз персистуючий алергічний риніт був встановлений після додаткового обстеження та повторної консультації спеціаліста. Серед дітей, які мали алергічний риніт було навіть діагностовано інтермітуючу його форму, що за даними літератури практично не зустрічається у дітей до року. Особливістю випадку стали наступні моменти: наявність в родині обох батьків із сезонним ринокон'юнктивітом, пов'язаним із сенсibiliзацією до пилку амброзії, наявність обтяженого перинатального анамнезу у дитини та розвиток ротавірусної інфекції за 1 місяць до виникнення симптомів алергічного риніту у період полінації амброзії.

Цікаво, що для дітей даної групи була характерна наявність різноманітних комбінацій алергічної патології, у зв'язку чим кількість дітей, які мали ізольований діагноз була відносно не великою, за виключенням діагнозу РБОС (рис 3.1). Слід зазначити, що у дітей першого року життя діагноз БА не був верифікований.

У дітей другої групи (297 дітей із середнім віком $22,4 \pm 6,5$ міс.), аналогічно з першою групою, найчастіше, у 17,85% (53 дитини) дітей, зустрічався діагноз РБОС, характерною рисою якого були наявність дистанційних свистячих хрипів, що виникали під час емоційного або фізичного навантаження дитини та менша частота (37,7% дітей проти 81,8%) у порівнянні з дітьми першої групи, розвитку симптомів дихальної недостатності. У той же час розвиток епізодів РБОС також у 90,6% (48 дітей) був прямо чи опосередковано пов'язаний із наявністю гострої респіраторної вірусної інфекції. Характерною рисою перебігу РБОС у дітей цього віку була

субфебрильна температура тіла, що трималася протягом від одного до трьох днів.

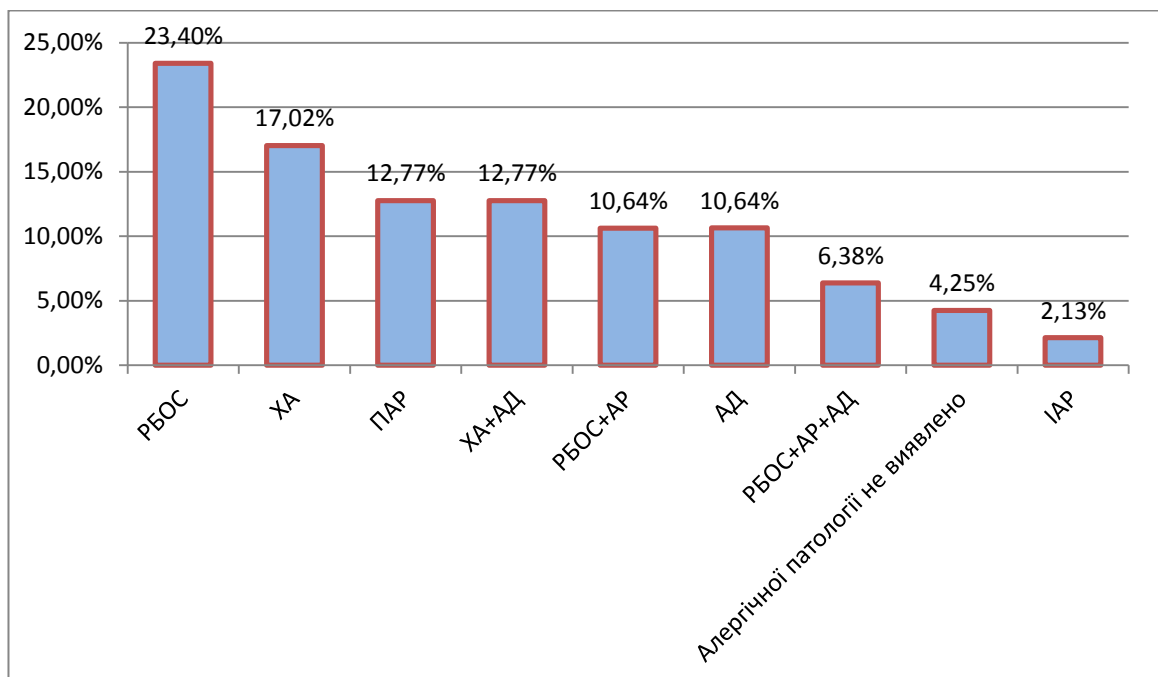


Рисунок 3.1. Розподіл алергічних захворювань у дітей на першому році життя

Далі на другому місці по частоті був ПАР 11,8% (35 дітей). Якщо частота РБОС у дітей даної групи обумовлена анатомо-фізіологічними причинами та частими гострими респіраторними інфекціями, то проблема перситуючого алергічного риніту вірогідніше всього пов'язана із значними змінами навколишнього середовища та погіршенням екологічної ситуації.

У 7,4% (22 дитини) другої групи спостереження був встановлений діагноз БА, яка перебігала ізольовано. Отримані нами данні співвідносяться с епідеміологічними даними розповсюдженості БА у дітей. Але залишаються певні проблеми для визначення діагнозу у дітей в цьому віці, вони стосуються обмежених можливостей в проведенні функціональної діагностики (ФЗД та рівня FeNo). Тому ключовими особливостями діагностики залишаються наявність atopічного анамнезу, рецидивність перебігу та наявність сенсibiliзації до побутових алергенів (кліщів домашнього пилу та алергенів тварин).

Потрібно звернути увагу, що більш БА частіше перебігала разом із персистуючим алергічним ринітом (у 11,2% дітей), ніж ізольовано. Це співпадає із сучасними епідеміологічними даними про наявність супутніх алергічних захворювань, особливо алергічного риніту у дітей з БА [3].

У 5,8% дітей водночас із діагнозом БА були встановлені алергічний риніт та atopічний дерматит. У цих дітей мали місце прояви так званої «атопічної хвороби». Для всіх 17 дітей із середнім віком $21,41 \pm 8,17$ міс. були характерні епізоди важкої обструкції, необхідність в використанні середніх або високих доз інгаляційних ГКС, рецидивний перебіг atopічного дерматиту із поганим контролем на фоні звичайної базисної терапії та наявність постійного риніту з періодичним загостренням аденоїдиту.

Разом із тим, досить велику частку 15,83% (47 дітей) склали діти, у яких під час обстеження алергічна патологія була виключена (рис 3.2). Але разом із відсутністю підтвердження алергічного генезу захворювання потрібно зауважити про складність визначення діагнозу у дітей перших трьох років життя. У той же час – за даними особистого спостереження – у 60 % дітей цієї категорії дітей в подальшому підтверджується наявність алергічного захворювання.

Кількість дітей у третій групі, де середній вік складав $4,1 \pm 0,9$ років, опосередковано свідчить про наявність проблеми БА та інших алергічних захворювань у періоді з 3-х до 6-ти років. Це насамперед пов'язано з активним відвідуванням у цей віковий період дитячих дошкільних закладів та свідчить про значну роль гострих респіраторних інфекцій у формуванні алергічної патології. Так, за даними анамнезу 87% батьків підтверджують, що перші симптоми обструкції з'явилися на першому-другому році відвідування дитячого садочка.

Отримані результати свідчать, що у третій групі дітей (від 3-х до 6-ти років) частота діагнозу БА дорівнювала 12,2%. Серед коморбідних станів, пов'язаних із БА, персистуючий алергічний риніт був домінуючою патологією – 27,8% дітей. Разом з тим, викликає занепокоєння частота

діагнозу персистуючого алергічного риніту, майже у 20% дітей. Враховуючи сучасні дані про наявність високого ризику трансформації алергічного риніту в БА, дана ситуація потребує обов'язкового контролю з визначенням можливих факторів ризику прогресії захворювання та розробки засобів профілактики. Частота загострення алергічного риніту у дітей даної групи позитивно корелювала ($R=0,634$; $p < 0.001$) з частотою розвитку інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха: риніту, аденоїдиту та середнього зовнішнього отиту.

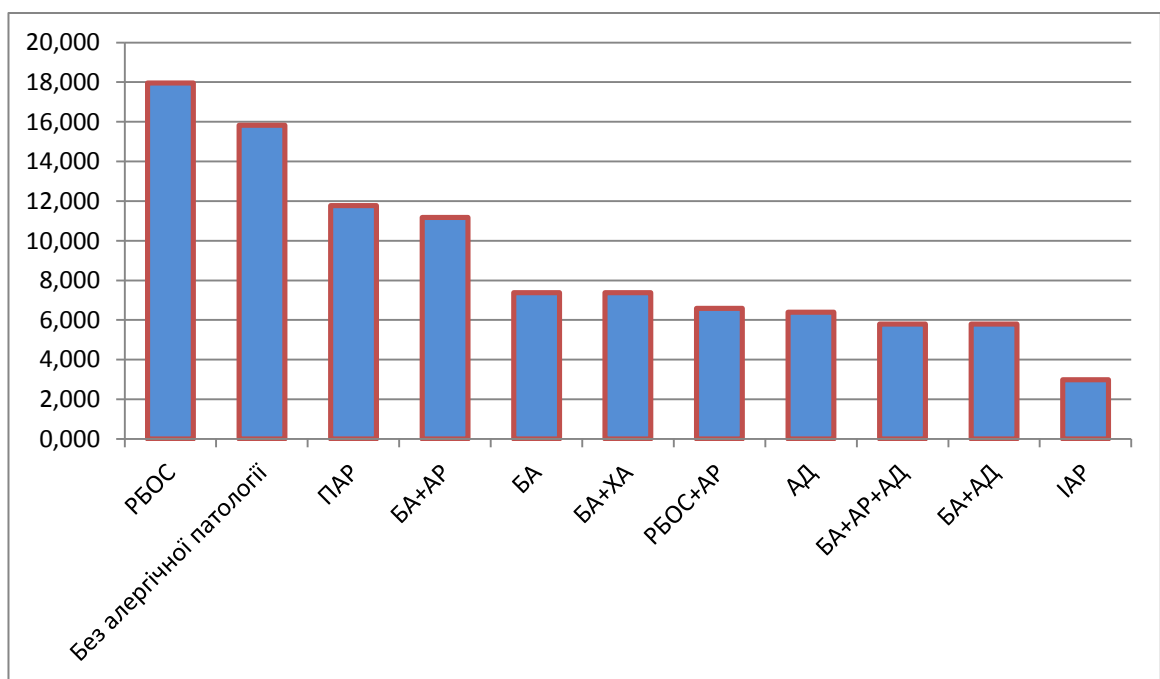


Рисунок 3.2. Розподіл алергічних захворювань у дітей віком від одного до трьох років

Інші коморбідні захворювання зустрічалися значно рідше: у 2,2% – діагностовано поєднання симптомів БА, АР та АД, у 1,4 % – поєднання БА та алергічного ринокон'юнктивіту. Цікаво, що у 1% дітей причина рецидивного бронхообструктивного синдрому залишилася невизначеною (рис 3.3). У той же час, у 5% (58 дітей) алергічна патологія була виключена. Це вказує на те, що разом із проблемою гіподіагностики БА, існує зворотна проблема – гіпердіагностики алергічної патології в цілому.

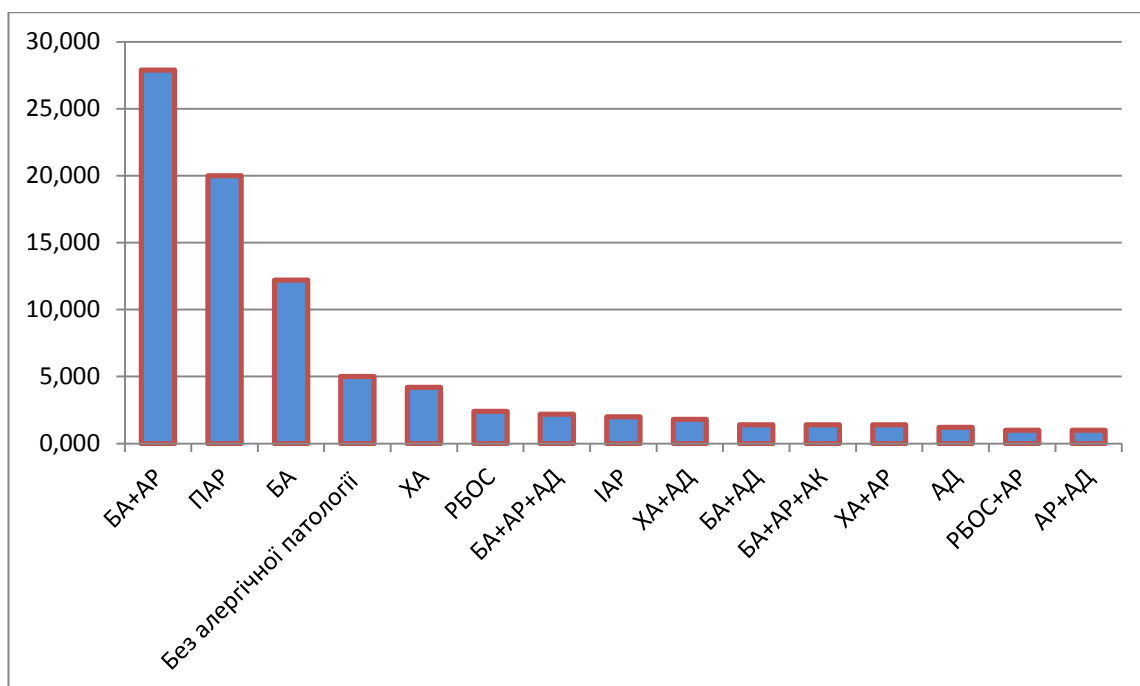


Рисунок 3.3. Розподіл алергопатології у дітей віком від трьох до шести років

3.2. Еволюція БА та алергічної коморбідної патології у дітей раннього та дошкільного віку

В подальшому проспективному дослідженні протягом 5-річного спостереження за пацієнтами попереднього етапу дослідження (95,8% дітей першої групи) та за катамнестичними даними 152 історій хвороб і амбулаторних карт був проведений аналіз динаміки та трансформації алергічної патології у дітей. Розподіл алергічних захворювань у дітей за даними катамнезу, представлений на рисунку 3.4.

Результат аналізів 152 історій хвороб та амбулаторних карт дітей, середній вік яких склав $5,2 \pm 0,9$ років показав, що найчастіше у дітей діагностувався рецидивний бронхообструктивний синдром (26,2% дітей). Така ситуація є проблемною, бо характеризує проблему недостатньої діагностики причин рецидивних обструктивних станів у дітей дошкільного віку. Звертаючи увагу на літературні джерела – це свідчить про проблему гіподіагностики БА. У той же час, отримані статистичні дані свідчать про

високу частоту БА у сполученні з АР у 8,7%; частота діагнозу БА склала 5,3% дітей. Катамнестичні дані також показали високу частоту діагнозу ПАР (18,7% дітей). Частота харчовою алергії та атопічного дерматиту суттєво не відрізнялася від аналогічних показників третьої групи спостереження на попередньому етапі.

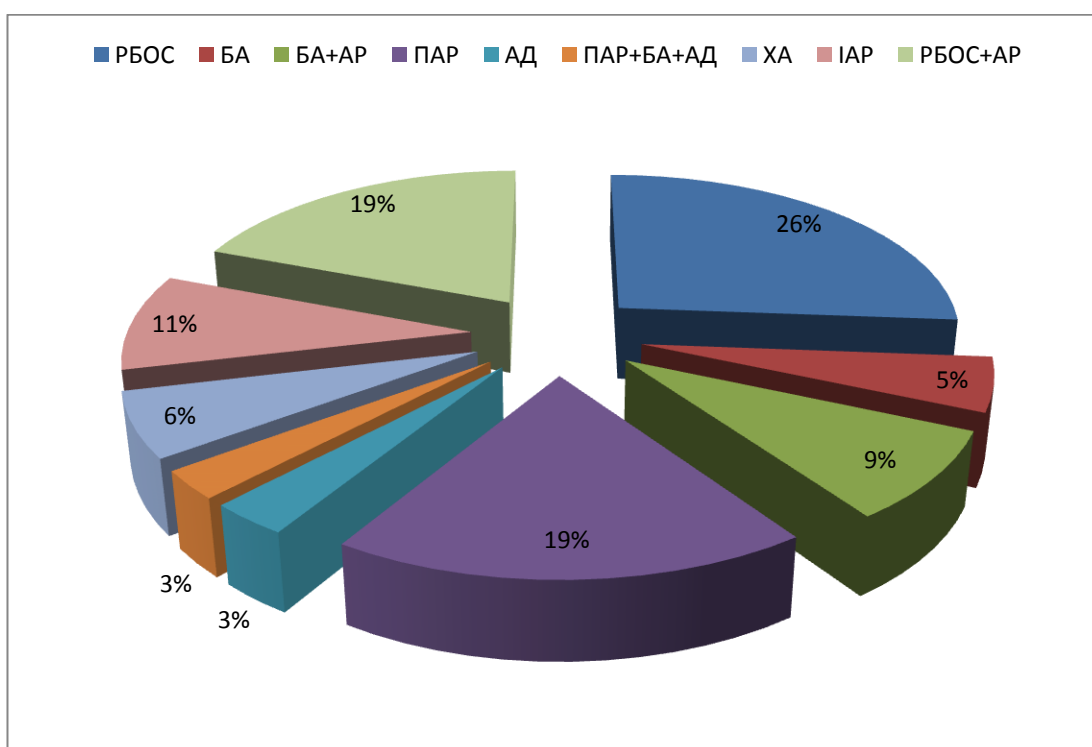


Рисунок 3.4. Розподіл алергопатології у дітей групи 5-річного спостереження за катамнестичними даними

Ретельний аналіз даних анамнезу з акцентом на стан здоров'я дитини та наявність алергічної патології на першому році життя показав, що діти, у яких на 1-му році був діагностований РБОС, в подальшому, протягом другого третього років життя, діагноз РБОС залишався у 35,0% дітей. У той же час вже в цей період у 21,0% дітей був встановлений діагноз БА разом із АР, а ізольована БА була діагностована у 4% дітей. Досить високий відсоток дітей, які протягом 2-років не мали клінічних ознак алергічної патології свідчить про наявність унікальних особливостей формування алергічної патології у дітей з тривалими «світлими проміжками» або про недостатню

інформованість лікарів первинної ланки про особливості перебігу алергічних захворювань у дітей раннього віку (рис.3.5).

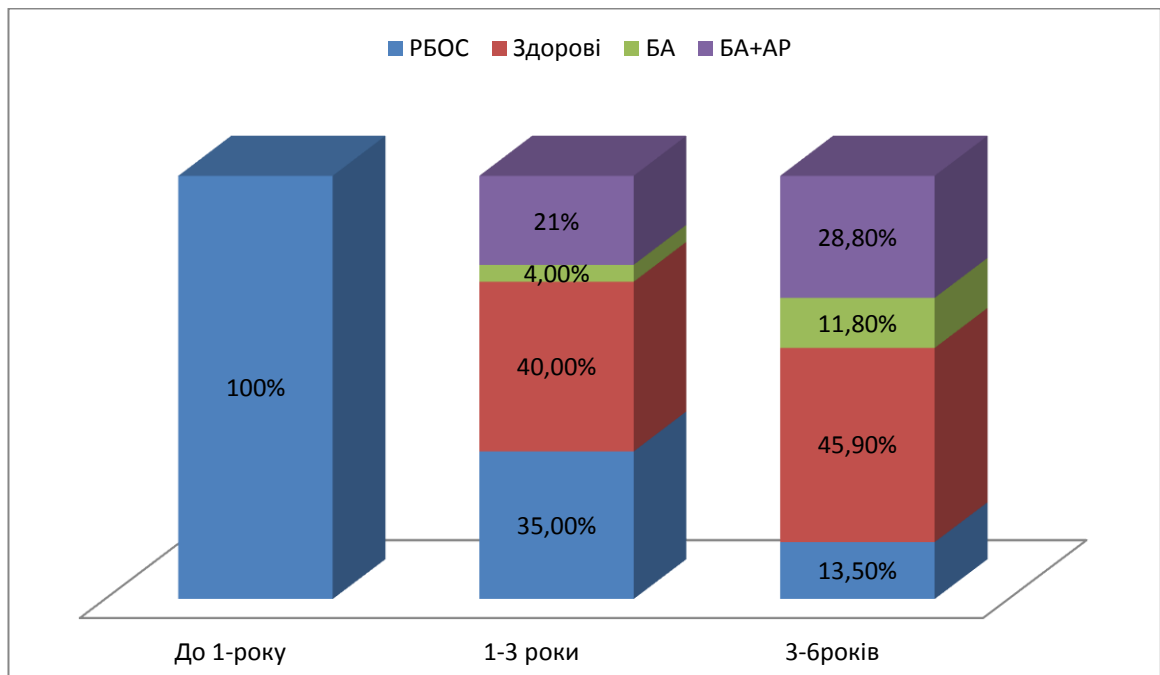


Рисунок 3.5. Динаміка розвитку алергічних захворювань у дітей, які на першому році життя мали рецидивний синдром бронхіальної обструкції

У дітей першого року з поєднанням РБОС та АР протягом наступних 2-х років у 42,0% був встановлений діагноз БА разом з АР, у 4,0% – БА та АР поєднувались з алергічним кон'юнктивітом (АК), а в 18% – залишалися тільки ознаки ПАР, а ізольована БА діагностувалася у 8% дітей (рис.3.6). У той же час ці 18% пацієнтів не залишають групу ризику по формуванню БА, оскільки період початку захворювання є досить широким. При подальшому аналізі схожа картина спостерігалася в період з 3-х до 6-ти років. Так, у 32,0% пацієнтів даного віку виявлялося поєднання БА з АР, у 14,0% – дана комбінація поєднувалась з АК та ще у 32,0% – виявлялася ізольований ПАР. Таким чином, у 54,00% пацієнтів, які на першому році життя мали діагноз РБОС у поєднанні з алергічним ринітом, спостерігалася формування БА (рис 3.6). Відтак, поява РБОС на 1-му році життя відображає наявність високого ризику формування про подальше формування БА. У той же час, у 36,00%

РБОС трансформувався у БА, а в 24,0% осіб даний стан залишився до кінця нез'ясованим (рис. 3.5). Надалі, у старшому віці (від 3-х до 6-ти років) РБОС діагностувався у 9,6% цих пацієнтів – тобто верифікувати діагноз БА не вдалося, а відтак – проблема РБОС потребує подальших окремих досліджень. У 28,8% встановлено діагноз БА та ще у 12,0% – поєднання БА з АР. Загалом, розвиток БА спостерігався у 40,8% пацієнтів, яким було поставлено діагноз РБОС на першому році життя.

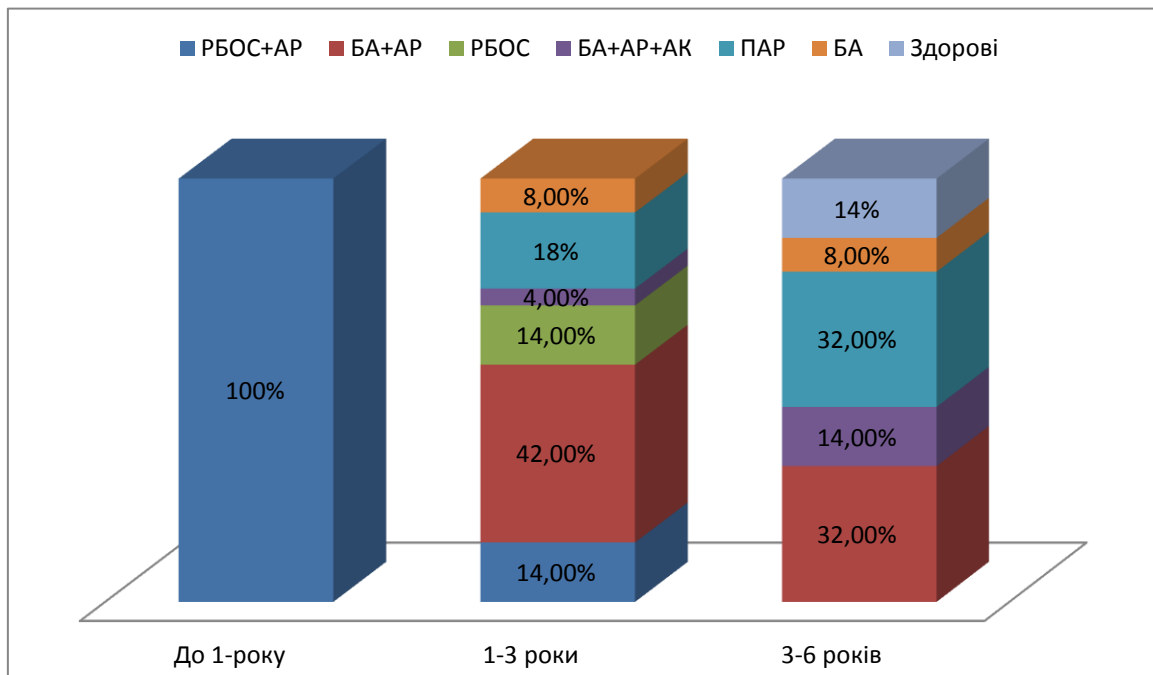


Рисунок 3.6. Динаміка розвитку алергічних захворювань у дітей, які на першому році життя мали рецидивний синдром бронхіальної обструкції у поєднанні із алергічним ринітом

Поєднання РБОС з алергічним ринітом та атопічним дерматитом на першому році життя в подальшому (від 1-го до 3-х років) приводило до трансформації в 42,9% випадках до розвитку БА разом із коморбідними захворюваннями у вигляді алергічного риніту та атопічного дерматиту, у 28,6% дітей спостерігалось поєднання БА та алергічний риніт і лише в 28,6% був ізольований персистуючий алергічний риніт (рис. 3.7). При досягненні даними дітьми віку 3-х до 6-ти років відмічалось значне зменшення частоти

АД, який частіше виявлявся у комбінації з БА та АР і складав 14,3%, водночас до 57,1% зростає частота поєднаної патології – БА та АР. Частота ПАР зберігалася на тому ж рівні (28,6%). Загалом, серед даної когорти дітей БА маніфестувала у 71,42% осіб, у яких на першому році життя виявлялось поєднання РБОС, АР та АД.

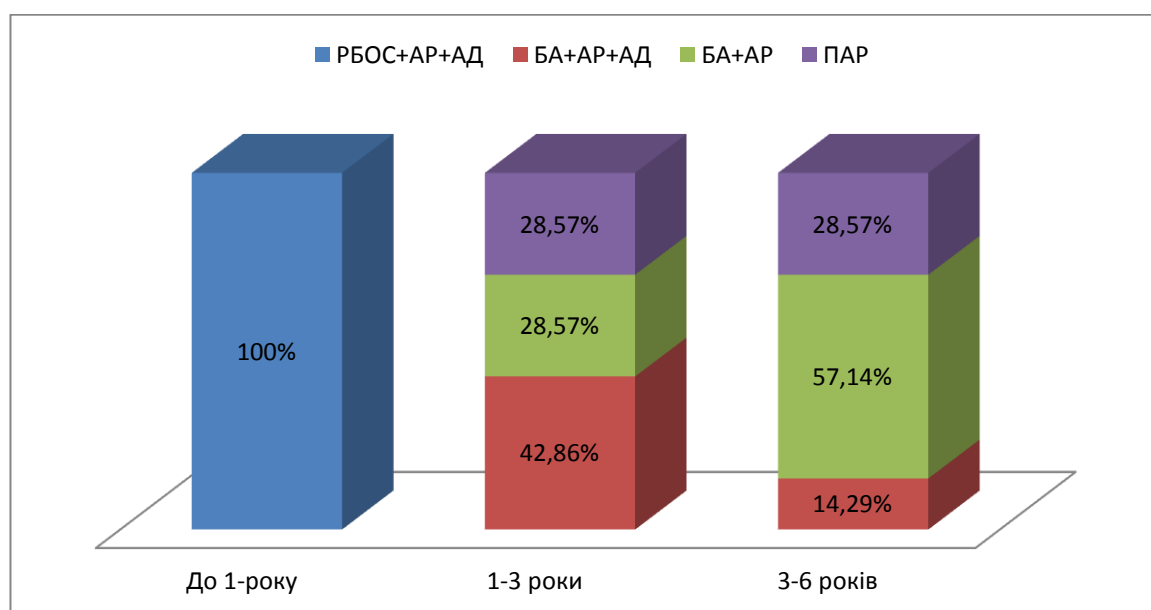


Рисунок 3.7. Динаміка розвитку алергічних захворювань у дітей, які на першому році життя мали рецидивний синдром бронхіальної обструкції у поєднанні із алергічним ринітом та атопічним дерматитом

У 61,5% пацієнтів, яким на першому році життя був виставлений діагноз ПАР в подальшому до 3-го віку даний діагноз зберігався, а в 30,8% - до АР приєдналася БА (рис 3.8). В однієї дитини (7,7%) симптоми алергопатології після року життя не виявлялись. Надалі, у віці до 6-ти років зростала частка поєднаної патології – БА та АР і складала 46,15%. Таким чином, БА маніфестувала у 46,2% пацієнтів, яким на першому році життя був виставлений діагноз ПАР.

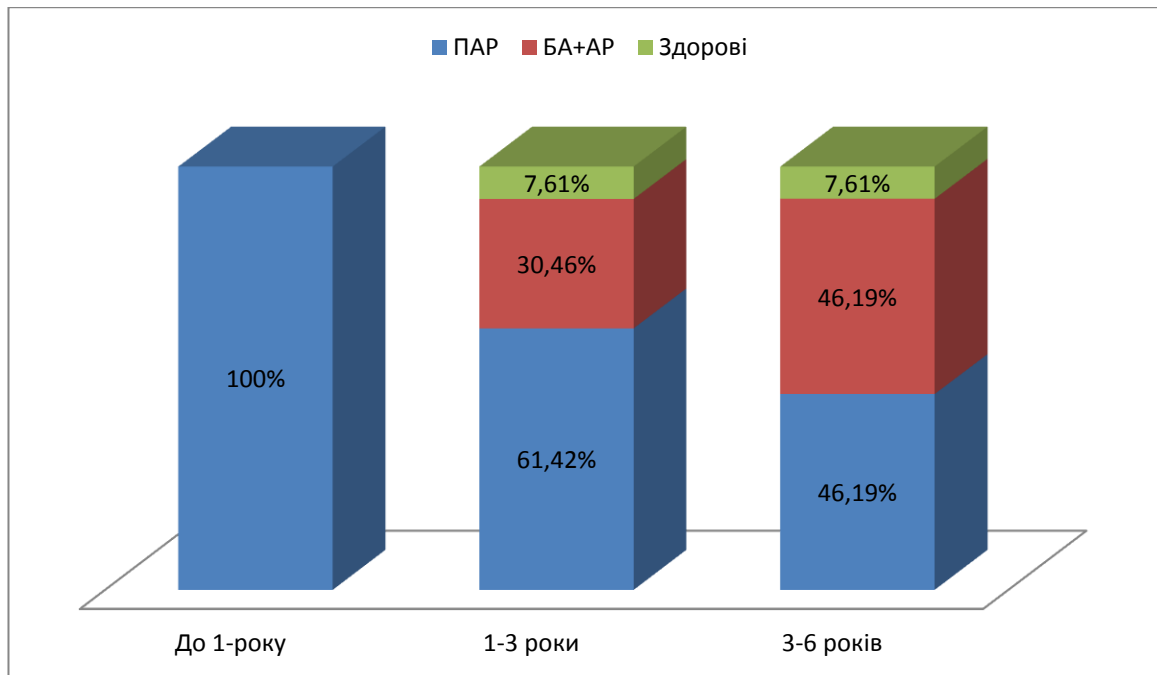


Рисунок 3.8. Динаміка розвитку алергічних захворювань у дітей, які на першому році життя мали персистуючий алергічний риніт

Також у нашому дослідженні проводився аналіз особливостей трансформації алергопатології з віком серед пацієнтів з харчовою алергією на першому році життя. Зокрема, встановлено, що у віці від 1-го до 3-х років у 22,2%, цих дітей залишався харчової алергії; у 16,7% з'явилися симптоми РБОС та алергічного риніту; у 16,7% до симптомів харчової алергії додалися ознаки атопічного дерматиту; а у 11,1% був встановлений діагноз БА (рис.3.9).

У подальшому у віці від 3-х до 6-ти років загальна частка ізольованої харчової алергії зменшилася до 11,1%, а на першому місці виявлялося поєднання БА з алергічним ринітом (27,8%) і персистуючий алергічний риніт (22,2%). Загалом, у віці до шести років серед 18 пацієнтів з харчовою алергією на першому році життя у 27,8% сформувалася БА.

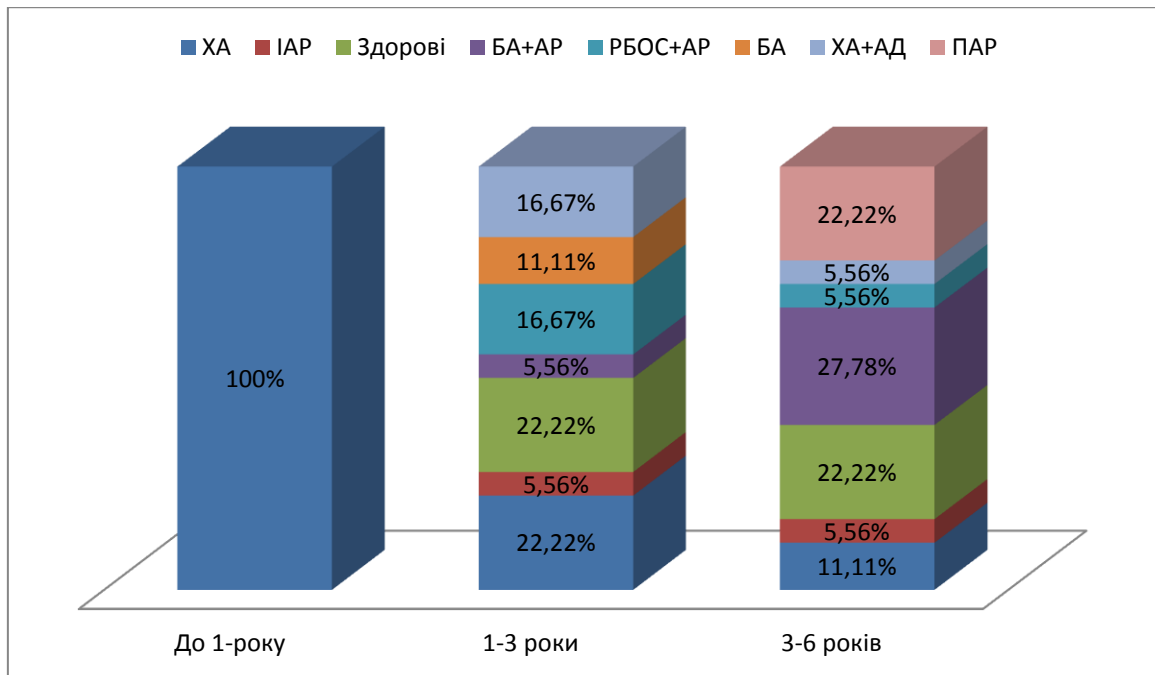


Рисунок 3.9. Динаміка розвитку алергічних захворювань у дітей, які на першому році життя мали харчову алергію

У дітей з наявністю на першому році життя atopічного дерматиту та харчової алергії, найчастіше (26,2%) у віці 1-3 роки залишався діагноз харчової алергії без ознак atopічного дерматиту (26,2%), у 21,5 залишалися клінічні ознаки обох захворювань. Крім того, у 21,5% дітей спостерігався тяжкий перебіг БА у поєднанні з алергічним ринітом та atopічним дерматитом та ізольована БА (рис. 3.10).

У віці від 3-х до 6-ти років частка дітей з харчовою алергією та atopічним дерматитом істотно зменшилася порівняно з дітьми першого року життя і складала 6,2%. Водночас, на першому місці за поширеністю виявлялося поєднання БА з алергічним ринітом (18,5%), харчова алергія (16,9%) та ізольована БА (15,4%). Загалом, формування БА у дітей віком від 3-х до 6-ти років з діагнозами харчової алергії разом з atopічним дерматитом на першому році життя відмічено у 53,9% випадках.

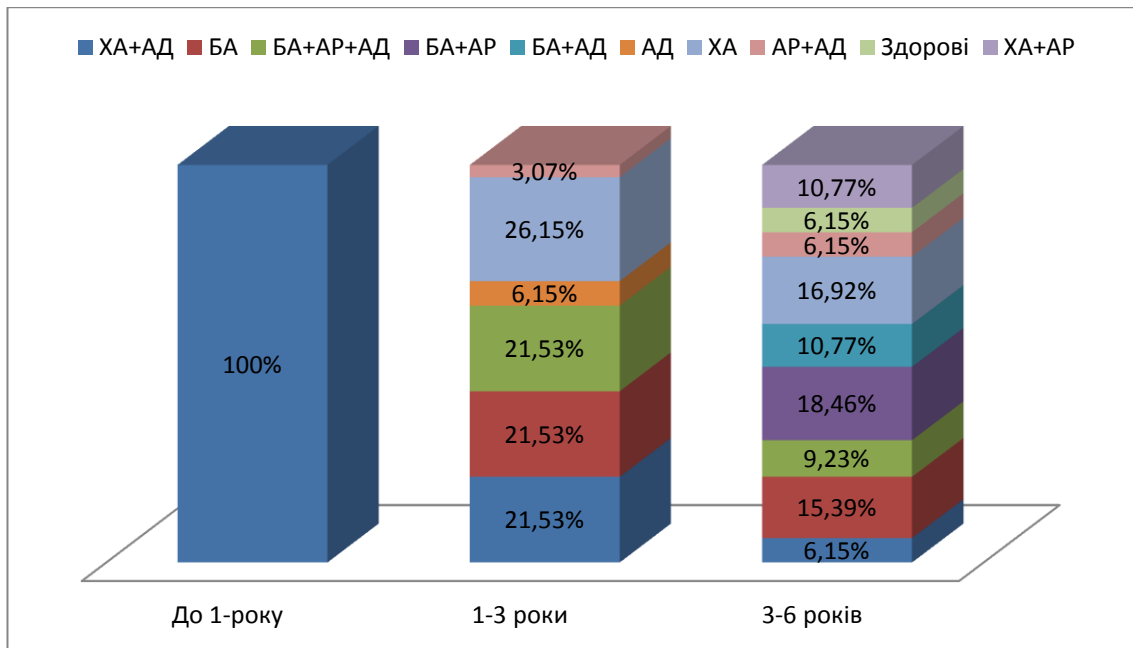


Рисунок 3.10. Динаміка розвитку алергічних захворювань у дітей, які на першому році життя мали харчову алергію та атопічний дерматит

Водночас, майже у половини (48,6%) дітей з діагностованим атопічним дерматитом на першому році життя надалі – у віковий період від 1-го до 3-х років спостерігалось зникнення симптомів дерматиту водночас з формуванням ізольованої БА, причому в решти (51,4%) – ознаки атопічного дерматиту залишалися (рис 3.11).

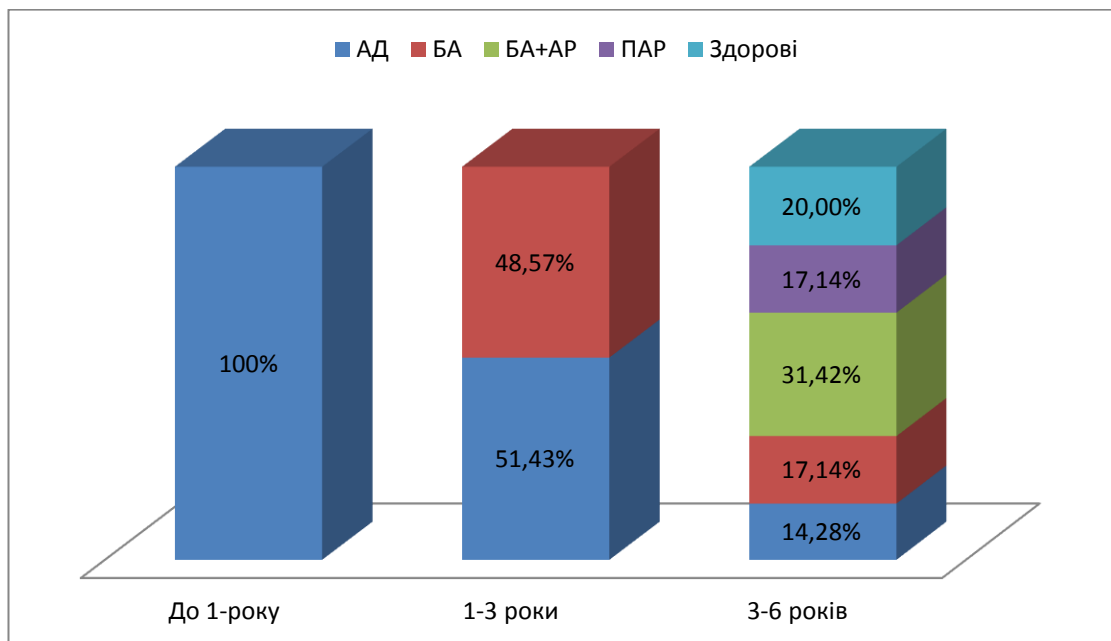


Рисунок 3.11. Динаміка алергопатології у дітей, які на першому році життя мали атопічний дерматит

Цікаво, в подальшому на 3-му та 6-му роках життя було встановлено багатовекторний розвиток алергопатології. Так, лише у 14,3% пацієнтів зберігався діагноз atopічний дерматит, а у 20,0% – були взагалі відсутні ознаки алергії. У той же час, у 31,4% осіб спостерігався тяжкий перебіг БА в комбінації з алергічним ринітом, у 17,1% сформувалися БА або персистуючий алергічний риніт. Таким чином, у 48,% дітей з діагнозом atopічний дерматит на 1-му році життя вже починаючи з другого року з'явилися ознаки БА. Загальну поширеність БА на третьому-шостому роках життя серед дітей з проявами алергічних захворювань на першому році життя подано на рисунку 3.12.

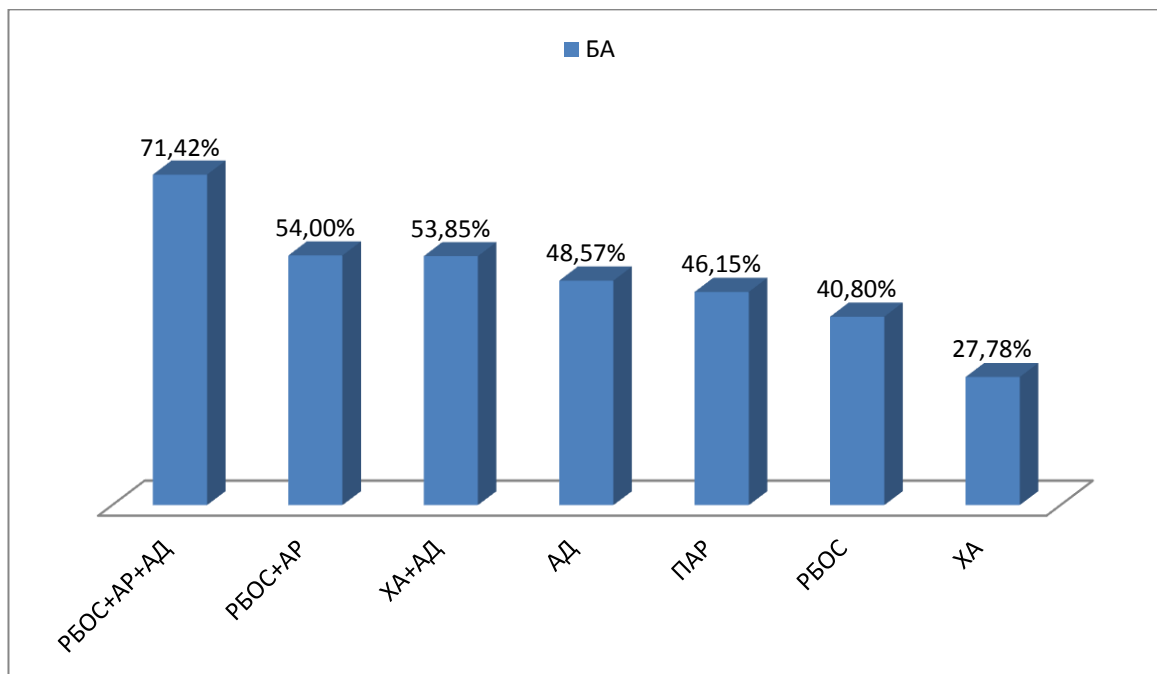


Рисунок 3.12. Поширеність бронхіальної астми з 3-х до 6 років серед дітей, які мали алергічні захворювання на першому році життя

Таким чином, на підставі проведеного аналізу частоти БА та коморбідних алергічних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку визначено, що найчастіше діагноз БА був встановлений у віці від 3-х до 6-ти років. Поєднання РБОО з алергічним ринітом та atopічним дерматитом на першому році життя в подальшому (від 1-го до 3-х років) приводило до трансформації в 42,9% випадках до розвитку БА разом із коморбідними

захворюваннями у вигляді алергічного риніту та атопічного дерматиту, у 28,57% дітей спостерігалось поєднання БА та алергічний риніт і лише в 28,57% був ізольований персистуючий алергічний риніт (рис. 3.7). причому частка дітей з верифікованою БА у даному віці складала 35,3%. Не було визначено особливих відмінностей у наявності коморбідної патології у досліджуваних дітей: найчастіше БА перебігала разом із персистуючим алергічним ринітом – у 11,7 % у дітей другої групи та у 27,8% третьої групи. Проспективно ретроспективний аналіз визначив, що діагноз БА у віці від 3-х до 6-ти років у 71,4% випадках був пов'язаний з наявністю у дітей на першому році життя поєднання РБОС з атопічним дерматитом та алергічним ринітом; поєднання РБОС та алергічного риніту призводило до розвитку БА у 54,0% дітей, також у формуванні БА можуть мати значення поєднання харчової алергії та атопічного дерматиту, що спостерігалось у 53,9% дітей.

3.3 Проспективно-ретроспективний аналіз анамнестичних особливостей формування бронхіальної астми у дітей до 6-ти років

Зважаючи, що питання пізньої діагностики БА залишається відкритим. Діагноз встановлюється в періоді, коли БА має персистуючий середньоважкий або важкий перебіг, часто разом із іншими алергічними захворюваннями, що значно погіршують перебіг захворювання та погіршують його прогнози. Метою даного етапу стало визначити прогностичні ознаки (предиктори) формування БА та БА з коморбідними захворюваннями у дітей дошкільного віку. Для виконання поставленої мети на другому етапі дослідження з використанням детального аналізу катамнестичних і анамнестичних показників було обстежено 501 дитину, віком 3-х - 6-ти років. Діти були розподілені на три групи, згідно нозології: 1-а група – діти з ізольованою БА (n=161), 2-а група – діти з БА та коморбідними станами (n=164), 3-я група – діти з алергічними захворюваннями без БА (n=176), (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1.

Клінічна характеристика дітей 3-6 років з БА та іншими алергічними захворюваннями, абс.ч.(%)

Показники (%)	Діти з ізольованою БА (n=161)	Діти з БА та коморбідними станами (n=164)	Діти з іншою алергопатологією (n=176)
Атопія в родині:			
- в одного з батьків	40 (24,8)	38 (23,2)	33 (18,8)
- в обох батьків	24 (14,9)	30 (18,3) ¹	18 (10,2)
- у братів/сестер	56 (34,7)	28 (17,0)	27 (15,3)
Тварини у помешканні	56 (34,7)	56 (34,1)	62 (35,2)
Тютюнопаління:			
-з боку матері	21 (13,0)	21 (12,8)	20 (11,4)
-з боку батька	40 (24,8)	38 (23,2)	42 (23,8)
- обоє батьків палять	29 (18,0)	29 (17,6)	18 (10,2) ^{2,3}
Матеріальний стан родини			
- достатній	105 (65,2)	109 (66,4)	141 (80,1) ^{2,3}
- скрутний	56 (34,7)	55 (33,6)	35 (19,9) ^{2,3}
Загроза переривання вагітності	21 (13,1)	20 (12,1)	22(12,5)
Гормональний супровід під час вагітності (утрожестан і дюфастон)	37 (22,9)	35 (21,3)	23 (13,0) ^{2,3}
Передчасні пологи	16 (9,9)	18 (10,9)	18 (10,2)
Характер пологів:			
- кесарів розтин	21 (13,0)	23 (14,0)	25 (14,2)
Стать дитини:			
- жіноча	66(41,0)	79 (48,2)	86 (48,9)
- чоловіча	95 (59,0)	85 (51,8)	90 (51,1) ²
Грудне вигодовування:			
- до 3 міс	35 (21,7)	37 (22,6)	38 (21,5)
- до 6 міс	56(34,7)	65 (39,6)	61 (34,7)
- >6 міс	72 (44,7)	62 (37,8)	77 (43,8)
Антибіотикотерапія на першому році життя	48 (29,8)	51 (31,1)	22 (12,5) ^{2,3}
Прояви ХА на першому році до:			
-БКМ	13 (8,1)	15 (9,1)	22 (12,5) ^{2,3}
- яйця	13 (8,1)	11 (7,5)	15 (8,5)
- інше	6 (3,7)	5 (3,4)	10 (5,7)
Часті респіраторні захворювання на першому році життя	66 (41,0)	65 (39,6)	38 (21,5) ^{2,3}
Сухість шкіри	19 (11,8)	17 (10,3)	21 (11,9)

Примітки * - можливо поєднання показників;

¹ – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між пацієнтами з ізольованою БА та БА з коморбідною патологією;

² – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між пацієнтами з ізольованою БА та з іншою алергопатологією;

³ – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між пацієнтами з БА з коморбідною патологією та іншою алергопатологією.

Аналіз отриманих даних показав, що середній вік дітей у досліджувальних групах був $4,7 \pm 1,4$ роки. За статтю у всіх трьох групах дітей кількість осіб чоловічої статті була вище від 8% до 2% у порівнянні с жіночою. Відповідно групи можна порівнювати за віком та статтю. Середня тривалість спостереження з приводу діагнозу БА та БА з коморбідною патологією склала 5 років. Розподілення дітей першої групи за ступенем тяжкості БА було наступним: легкий інтермітуючий перебіг спостерігався у 60 дітей (37,2%), легкий персистуючий перебіг у 76 дітей (47,2%) та персистуючий середньої тяжкості у 25 дітей (15,5%). У дітей групи другої групи, у яких БА перебігала з іншою алергічною патологією, у 112 (68,3%) дітей зустрічався алергічний риніт, у 15 (9,2%) дітей БА перебігала водночас з алергічним ринітом та атопічним дерматитом, у 11 (6,7%) дітей разом із БА був наявний діагноз харчової алергії, а у 26 дітей (15,9%) БА перебігала з діагнозом алергічного ринокон'юктивіту. У той же час, особливістю перебігу БА у пацієнтів даної групи у порівнянні з першою групою дітей була більша кількість пацієнтів із середньо тяжким перебігом БА - 54 дитини (32,3%) та наявність 6 (5,5%) дітей з тяжким персистуючим перебігом БА. Структура алергічних захворювань у дітей третьої групи була наступною – у 105 дітей (59,7%) діагностувався персистуючий алергічний риніт, 18 дітей (10,2%) мали діагноз інтермітуючий алергічний риніт, 24 дитини (13,6%) - діагнозом атопічний дерматит, у 13 дітей (7,4%) – харчова алергія та 16 (9,1%) дітей – харчова алергія разом з атопічним дерматитом.

Враховуючи мультифакторіальний генез БА, на формування якого суттєво впливають спадкові фактори у тісному сполученні із факторами зовнішнього середовища, під час вивчення анамнестичних та катамнестичних даних враховувалися показники, що наведені у таблиці 3.1. Аналіз показників табличних даних показав, що серед дітей усіх 3-х груп з різними проявами алергопатології не встановлено достовірної різниці у наступних катамнестичних даних: наявність тварин у помешканні, загроза вагітності, передчасні пологи і їх характер (кесарів розтин), а також наявності грудного

вигодовування. Нами виявлено, що ізольована БА була частіше серед дітей чоловічої статі ($p < 0,05$) у порівнянні з дітьми третьої групи, які не мали діагнозу БА. Достовірно частіше БА з коморбідними алергічними захворюваннями формувалась за наступних умов ($p < 0,05$): при наявності atopічних захворювань в обох батьків і раннього відлучення від грудного вигодовування (до 6-ти місяців). Цікаво, що ізольована БА та БА із коморбідними захворюваннями була вірогідно частішою порівняно з дітьми з іншою алергопатологією за таких умов ($p < 0,05$): звичка тютюнопаління в обох батьків, у дітей, проживаючих у сім'ях зі скрутним матеріальним положенням, приймання у період вагітності гормональних препаратів (утрожестан і дюфастон) та часті респіраторні захворювання та антибіотикотерапія у дітей на першому році життя.

У результаті проведення логістичного регресійного аналізу встановлено, що предикторами розвитку БА у пацієнтів з наявною алергопатологією виступали наявність atopії в обох батьків (OR 1,85; CI:1,10-3,12, $p=0,043$), тютюнопаління обох батьків (OR 1,84; CI:1,10-3,08, $p=0,038$), скрутний матеріальний стан (OR 2,05; CI:1,36-3,07, $p=0,031$), гормональний супровід під час вагітності (OR 1,91; CI:1,19-3,08, $p=0,027$), антибіотикотерапія на першому році життя (OR 3,04; CI:1,93-4,75, $p=0,015$) і часті респіраторні захворювання на першому році життя (OR 2,45; CI:1,66-3,63, $p=0,029$) (табл. 3.2).

У той же час, предикторами розвитку БА із коморбідними станами виступали наявність atopії в обох батьків (OR 2,35; CI:1,45-3,85, $p=0,021$), тютюнопаління обох батьків (OR 1,93; CI:1,35-3,42, $p=0,014$), гормональний супровід під час вагітності (OR 2,05; CI:1,23-3,31, $p=0,048$), передчасні пологи (OR 1,96; CI:1,27-2,89, $p=0,007$), антибіотикотерапія на першому році життя (OR 3,52; CI:2,07-4,98, $p=0,015$) і часті респіраторні захворювання на першому році життя (OR 2,31; CI:1,54-3,27, $p=0,025$) (табл. 3.3). Порівнявши предикторні чинники формування ізольованої і БА з коморбідною патологією можна зробити висновок, що єдиною особливістю, яка

спричиняла розвиток БА з коморбідними станами було наявність передчасних пологів. Інших специфічних особливостей не виявлено. Відтак, формування БА не залежало від наявності або відсутності коморбідної патології, вплив якої на тяжкість перебігу був очевидним.

Таблиця 3.2

Логістичний регресійний аналіз амнестичних і катамнестичних показників

Фактори	OR	S	CI	P
Атопія в 1-го з батьків	1,35	0,221	0,88-2,09	0,341
Атопія в обох батьків	1,85	0,266	1,10-3,12	0,043
Атопія с/б	1,1	0,243	0,68-1,77	0,309
Тварини	0,96	0,189	0,66-1,39	0,301
Тютюнопаління лише мати	1,12	0,274	0,66-1,92	0,415
Тютюнопаління лише батько	1,00	0,212	0,66-1,51	0,271
Тютюнопаління обох батьків	1,84	0,263	1,10-3,08	0,038
Скрутний матеріальний стан.	2,05	0,206	1,36-3,07	0,031
Загроза переривання вагітності	1,01	0,273	0,59-1,72	0,201
Гормони під час вагітності	1,91	0,243	1,19-3,08	0,027
Передчасні пологи	1,05	0,294	0,59-1,88	0,312
Кесарів розтин	0,97	0,259	0,58-1,61	0,521
Жіноча стать	0,99	0,18	0,70-1,42	0,311
Грудне вигодовування >6 міс	0,83	0,182	0,58-1,19	0,231
Антибіотики на 1-му році життя	3,04	0,232	1,93-4,75	0,015
ХА до БКМ	0,69	0,297	0,38-1,24	0,192
ХА до яйця	0,84	0,339	0,43-1,63	0,317
ХА до інше	0,55	0,467	0,22-1,39	0,167
Часті респіраторні захворювання на першому році життя	2,45	0,2	1,66-3,63	0,029
Сухість шкіри	0,88	0,285	0,50-1,53	0,097

Таким чином були встановлені найбільш суттєві предиктори формування БА у дітей дошкільного віку, які можна враховувати в умовах надання первинної допомоги дітям:

1. наявність атопії в обох батьків ($p=0,043$),
2. тютюнопаління обох батьків ($p=0,038$),
3. скрутний матеріальний стан ($p=0,031$),
4. гормональний супровід під час вагітності ($p=0,027$),

5. антибіотикотерапія ($p=0,015$)

6. часті респіраторні захворювання ($p=0,029$) на першому році життя.

Таблиця 3.3

Логістичний регресійний аналіз амнестичних і катамнестичних показників щодо коморбідної БА

Фактори	OR	S	CI	P
Атопія в 1-го з батьків	1,28	0,176	0,81-2,54	0,533
Атопія в обох батьків	2,35	0,432	1,45-3,85	0,021
Атопія с/б	1,34	0,261	0,54-1,96	0,245
Тварини	1,08	0,134	0,71-1,56	0,362
Тютюнопаління лише мати	1,37	0,232	0,78-1,96	0,531
Тютюнопаління лише батько	1,04	0,231	0,71-1,62	0,253
Тютюнопаління обох батьків	1,93	0,271	1,35-3,42	0,014
Скрутний матеріальний стан.	1,05	0,242	1,65-2,41	0,061
Загроза переривання вагітності	1,11	0,144	0,48-1,79	0,175
Гормони під час вагітності	2,05	0,197	1,23-3,31	0,048
Передчасні пологи	1,96	0,301	1,27-2,89	0,033
Кесарів розтин	1,07	0,207	0,63-1,54	0,480
Жіноча стать	0,98	0,192	0,76-1,53	0,311
Грудне вигодовування >6 міс	0,74	0,139	0,43-1,01	0,051
Антибіотики на 1-му році життя	3,52	0,432	2,07-4,98	0,007
ХА до БКМ	0,73	0,251	0,43-1,36	0,281
ХА до яйця	0,88	0,384	0,48-1,72	0,433
ХА до інше	0,59	0,342	0,28-1,12	0,251
Часті респіраторні захворювання на першому році життя	2,31	0,337	1,54-3,27	0,025
Сухість шкіри	0,89	0,309	0,52-1,47	0,083

Водночас, єдиною особливістю формування БА з коморбідними алергічними захворюваннями є наявність передчасних пологів. Інших специфічних особливостей не виявлено. Це повністю співпадає із сучасними даними, щодо сучасної концепції патофізіологічної єдності таких атопічних захворювань у дітей, як алергічний риніт, атопічний дерматит, харчова алергія та БА.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Шарикадзе ОВ. Предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей віком до 5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 4: 157-63
2. Охотникова ЕН, Шарикадзе ЕВ. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии. Современная педиатрия. 2015; 8 (72): 111-6.
3. Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of MIR 146A and MIR 155 expression in patient with allergopathy in combination with chronic EBV infection in latent and active phase. Georgian Med News. 2019;5(290):69-73.
- 4 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;4 (291): 53-8.
5. Шарикадзе ОВ. Особливості перебігу бронхіальної астми на тлі коморбідної патології у дітей дошкільного віку. Современная педиатрия. 2019;7(103): 23-9.
6. Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze O, Usova O, Yakovleva N, Tkachova T, Ponochevna O, Oshlanska O. Epidemiological characteristics of allergic rhinitis in children in Ukraine. European Journal of Pediatrics. 2019; 17: 1644-5

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ОЦІНКОЮ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДІТЕЙ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДІВ ШКІРНОЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНОЇ АЛЕРГОДІАГНОСТИКИ

Активний рух світової медицини у напрямку персоніфікації значно впливає на діагностику і лікування алергічних захворювань. Необхідність індивідуального підходу до пацієнта вимагає перегляду та оновлень існуючих алгоритмів діагностики і лікування. Сьогодні перші кроки у цьому напрямку вже зроблені Європейською Академією алергології та імунології (EAACI), яка у 2016 запропонувала для розгляду науковою світовою спільнотою нові можливості проведення алергодіагностики з використанням молекулярних даних та новий алгоритм обстеження пацієнтів з алергією. Використання даного алгоритму передбачає низку переваг. Але аналіз іноземних літературних джерел, свідчить про наявність контраверсійних думок, що пов'язано із обмеженою кількістю даних. Крім того, діагностика за допомогою шкірного прик-тестування залишається «золотим стандартом», згідно існуючим настановам WAO-ARIA-GA²LEN (I. Ansotegui, 2020). Водночас в Україні практично відсутні дані, про можливість проведення алергодіагностики у дітей раннього віку. Залишається не з'ясованою ефективність та безпечність шкірного прик-тесту та можливостей компонентної алергодіагностики.

Тому метою даного розділу роботи було проведення оцінки профілю сенсibiliзації дітей раннього та дошкільного віку за допомогою шкірного прик-тестування та лабораторних методів молекулярної алергодіагностики, оцінка інформативності та безпеки цих методів. Проведення порівняльної оцінки методів *in vivo* та *in vitro*. Завданням цього етапу роботи стала також оцінка можливостей багатокomпонентної алергодіагностики у дітей раннього та дошкільного віку.

4.1 Клінічні особливості БА та БА з коморбідними алергічними захворюваннями у дітей дошкільного віку.

Будь-яке лабораторне дослідження, вимагає певних етапів аналізу після отримання результатів обстеження. Ці етапи включають преаналітичну, аналітичну і постаналітичну фази. Необхідність преаналітичного етапу, недооцінення якого може призвести до помилок на етапі лабораторної діагностики, потрібно враховувати при обстеженні дітей з алергічними захворюваннями. Преаналітична фаза, проведена нами на першому етапі роботи, полягала в детальному аналізі скарг, анамнестичних даних та оцінці клінічної картини пацієнта в кожному конкретному випадку.

Для вирішення поставленої мети на даному етапі дослідження на кафедрі педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика було обстежено 1500 пацієнтів віком $4,01 \pm 0,9$ (від 1-го місяця до 6-ти років), які на момент включення у дослідження звернулися за медичною допомогою у відділення Національної дитячої лікарні "ОХМАТДИТ" і дитячу поліклініку "ОХМАТДИТ". Оцінка анамнестичних і клінічних даних алергічного характеру проводилась за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), уніфікованим клінічним протоколом «Алергічний риніт» (2017), уніфікованим клінічним протоколом «Атопічний дерматит» (2016).

У пацієнтів усіх трьох груп спостереження були присутні скарги та мали місце клінічні симптоми, які відповідали алергічному генезу захворювання. Згідно існуючим шкалам оцінки клінічних симптомів у пацієнтів з алергічною патологією, зокрема БА усі наявні ознаки у дітей були розподілені на верхні (з боку верхніх дихальних шляхів – носові, та з боку очей (неносові), нижні – симптоми, що характеризували гіперреактивність бронхів та наявність в них запального процесу і симптоми атопічного ураження шкіри. Результати наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл симптомів алергопатології серед дітей різних вікових груп,
абс.ч.(%)

Симптоми	Загальна кількість, n=1500	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=47	1-3 роки, n=297	3-6 років, n=1156
Верхні симптоми (¹ – носові симптоми, ² – неносові симптоми)				
Ринорея ¹	1192 (79,5)	32 (68,1) ^{1,2}	241 (81,1)	923 (79,8)
Закладеність носа ¹	1051 (70,1)	24 (51,5) ^{1,2}	196 (65,9)	804 (69,6)
Свербіж носа ¹	904 (60,2)	16 (34,0)	201 (67,7)	771 (66,7)
Чихання ¹	859 (57,3)	21 (44,7) ^{1,2}	157 (52,9)	690 (59,7)
Свербіж очей ²	786 (52,4)	15 (31,9)	184 (62,6)	491 (42,3)
Почервоніння очей ²	721 (48,1)	13 (27,7) ^{1,2}	155 (52,2)	455 (39,4)
Виділення з очей ²	594 (39,6)	14 (29,8) ^{1,2}	129 (43,4)	407 (35,2)
Нижні симптоми (симптоми астми)				
Утруднене дихання	657 (43,8)	17 (36,2) ^{1,2}	128 (43,1)	469 (40,6)
Кашель	592 (39,5)	14 (29,8) ¹	94 (31,6)	395 (34,2)
Симптоми атопічного дерматиту				
Свербіж	108 (7,2)	8 (17,0) ^{1,2}	35 (10,8)	68 (5,9)
Типова морфологія і локалізація висипу	95 (6,3)	6 (12,8) ^{1,2}	31 (10,4)	54 (4,7)

Примітка:

1– $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між пацієнтами I та II групи

2 – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між пацієнтами I та III групи;

3– $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між II та III групи

Як бачимо з таблиці 4.1, серед верхніх симптомів алергії переважали носові симптоми (ринорея, закладеність носа та свербіж) у дітей усіх трьох груп: найчастіше спостерігалася ринорея - 1192 (79,5%) загальної кількості дітей. На другому місці були закладеність та свербіж носа – відповідно 904 (60,2%) та 859 (57,3%) всіх обстежених дітей Щодо нижніх симптомів, то

найпоширенішим симптомом у всіх групах дослідження було наявність утрудненого дихання – 657 (43,8%) дітей. Це відповідає сучасним особливостям перебігу БА у дітей раннього та дошкільного віку, коли симптоми задишки виникають раніше ніж характерний кашель.

При аналізі отриманих результатів привертає увагу особливості перебігу алергічної патології у дітей першого року життя. У яких на першому місті за частотою серед усіх наявних симптомів займає ринорея 32 (68,1%), далі за частотою спостерігаються симптоми закладеності носа 24 (51,5%) та чхання 21 (44,7%). У той же час незначна кількість дітей даної групи з клінічним симптомом свербіж 16 (34,0%), що пов'язано з віковими особливостями дітей та складністю об'єктивної оцінки. Навпаки даний симптом, який є характерним для алергічного риніту, достовірно частіше ($p < 0,05$) визначався у дітей другої та третьої групи спостереження 201 (67,7%) та 771 (66,7%) відповідно. В той же час, для дітей першого року життя характерною ознакою були симптоми свербіж 8 (17,0%) та висипу 6 (12,8%), які відображують наявність атопічного дерматиту. У порівнянні з даною групою дітей – у дітей старше одного року частота симптомів АД була достовірно ($p < 0,05$) нижчою.

Важливою клінічною рисою для дітей усіх трьох груп була висока частота симптомів, яка характеризувала гіперреактивність бронхів. У порівнянні з першою групою частота симптомів кашлю та утрудненого дихання у дітей другої та третьої групи була достовірно вище ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про підтвердження гіпотези, яка стосується особливостей формування та перебігу алергічної патології у дітей раннього та дошкільного віку та відображає критерії «алергічного маршу».

Зауважимо, що 960 (64%) дітей звернулись на консультативний прийом уже з верифікованими діагнозами. Діти з неверифікованими діагнозами були обстежені згідно існуючих клінічних рекомендацій. Діагнози, які були верифіковані та частота їх у дітей різних вікових груп надана в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Частота верифікованих алергічних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку, абс.ч.(%)

Діагноз	Загальна кількість, n=1500	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=47	1-3 роки, n=297	3-6 років, n=1156
Рецидивний бронхообструктивний синдром або загроза бронхіальної астми	194 (12,9)	11 (23,4)	24 (8,0)	161 (13,9)
Персистуючий алергічний риніт	517 (34,5)	17 (36,2)	116 (39,1)	384 (33,2)
Інтермітуючий алергічний риніт	274 (18,3)	2 (4,3)	21 (7,1)	251 (21,7)
Персистуючий алергічний риніт + загроза бронхіальної астми	146 (9,7)	10 (21,2)	44 (14,8)	97 (8,4)
Бронхіальна астма + алергічний риніт	211 (14,1)	0 (0,0)	54 (18,2)	152 (13,1)
Бронхіальна астма	54 (3,6)	0 (0,0)	5 (1,7)	47 (4,1)
Бронхіальна астма + персистуючий алергічний риніт + атопічний дерматит	30 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	27 (2,3)
Атопічний дерматит	74 (4,9)	7 (14,9)	30 (10,1)	37 (3,3)

Проаналізувавши таблицю 4.2 встановлено, що ізольований перебіг захворювань виявлялась у 74,2% дітей, причому найчастіше спостерігався персистуючий (34,5%) та інтермітуючий (18,3%) алергічний риніт. Водночас, наявність коморбідної патології діагностувалася у 25,8% дітей, переважно у вигляді поєднання БА з персистуючим алергічним ринітом (14,1%). Серед дітей з наявністю коморбідної патології найчастіше були пацієнти віком від 1 до 3 років (32,0%), найрідше поєднані захворювання виявлялись у пацієнтів до одного року (21,2%).

Щодо вікових особливостей, то у дітей до 1-го року переважно виявлявся персистуючий алергічний риніт (36,2%), загроза БА (19,1%) та атопічний дерматит (14,9%). У дітей від 1-го до 3-х років найчастіше фіксувались персистуючий алергічний риніт (39,1%), БА з персистуючим алергічним ринітом (18,2%) і загроза БА з персистуючим алергічним ринітом (14,8%). Стосовно пацієнтів від 3-х до 6 років, то на першому та другому

місяцях виявлявся персистуючий (33,2%) та інтермітуючий (21,7%) алергічний риніт, на третьому – загроза БА (13,9%). Зауважимо, що в анамнезі 147 (5,9%) пацієнтів старших груп (від 1 року до 6 років) у період до 1 року були скарги, які характерні для atopічного дерматиту та прояви харчової алергії, які трансформувалися в інші прояви алергії, що відповідає концепції типового atopічного маршу. Ми також відмітили, що БА або загроза БА спостерігались серед всіх вікових груп пацієнтів і зустрічались з частотою 42,3%.

4.2 Клінічна характеристика дітей з урахуванням профілю сенсibilізації, визначеного шляхом проведення шкірних прик-тестів та за результатами лабораторних молекулярних досліджень

З метою встановлення наявності сенсibilізації у дітей раннього та дошкільного віку 1500 пацієнтам з проявами респіраторної алергії було проведено алерготестування за допомогою шкірного прик-тест (ШПТ) з використанням екстрактів різних груп інгаляційних алергенів.

Виявлені певні особливості при оцінки результатів шкірного прик-тесту в залежності від віку дитини. Так, для дітей перших трьох років життя особливістю шкірної реакції було наявність великої зони гіперемії при відносно невеликому розмірі пухиря. У 87, 2% дітей показник середнього діаметру пухиря не перевищував $3,9 \pm 0,74$ мм, у той же час діаметр зони гіперемії $10,5 \pm 4,3$ мм. Особливості ШПТ у дітей молодше 3 років надані на рисунку 4.1.

Для дітей дошкільного віку 3-6 років характерними були наявність більшого діаметру пухиря $5,6 \pm 0,93$ мм із збереженням зони гіперемії $12,5 \pm 5,7$ мм.



Рисунок 4.1. Приклади шкірних прик-тестів з респіраторними алергенами у дітей до 3-х років

Позитивні шкірні прик-тести реєструвалися у 1325 дітей (88, 3%), найбільший відсоток від’ємних результатів спостерігався у дітей першої (44,7% дітей) та другої групи спостереження (18,9% дітей) порівняно з дітьми третьої групи, в якій тільки 8,5% не було підтверджено наявності сенсibilізації.

Отримані негативні результати при наявності у дітей ознак алергічної патології потребували подальшого обстеження та повторного контролю показників. Хронічний перебіг та тривале загострення симптомів за даними літератури теж дають відсоток хибнонегативних результатів у зв’язку із зниженням реактивності шкіри.

Серед у пацієнтів з позитивними результатами ШПТ та наявністю сенсibilізації до інгаляційних алергенів було встановлено, що у більшості пацієнтів позитивні ШПТ були пов’язані з сенсibilізацією до пилоквих алергенів (73,4%), на другому місці – була сенсibilізація до кліщів домашнього пилу (52,9%), на третьому та четвертому місцях – до цвілевих грибів (43,5%) та домашніх тварин (29,4%) (рис. 4.1). Варто відзначити, що моносенсibilізація до певного екстракту респіраторних алергенів виявлялася у 23,3% випадків, тоді як у більшості (76,7%) – виявлена полісенсibilізація до двох і більше груп екстрактів респіраторних алергенів.

Структура сенсibilізації відрізнялась у різних групах дітей, так у дітей першого року життя переважали позитивні шкірні прик-тести до кліщів домашнього пилу (43,2%) та епідермальних аергенів kota (36,4%) (рис. 4.2).

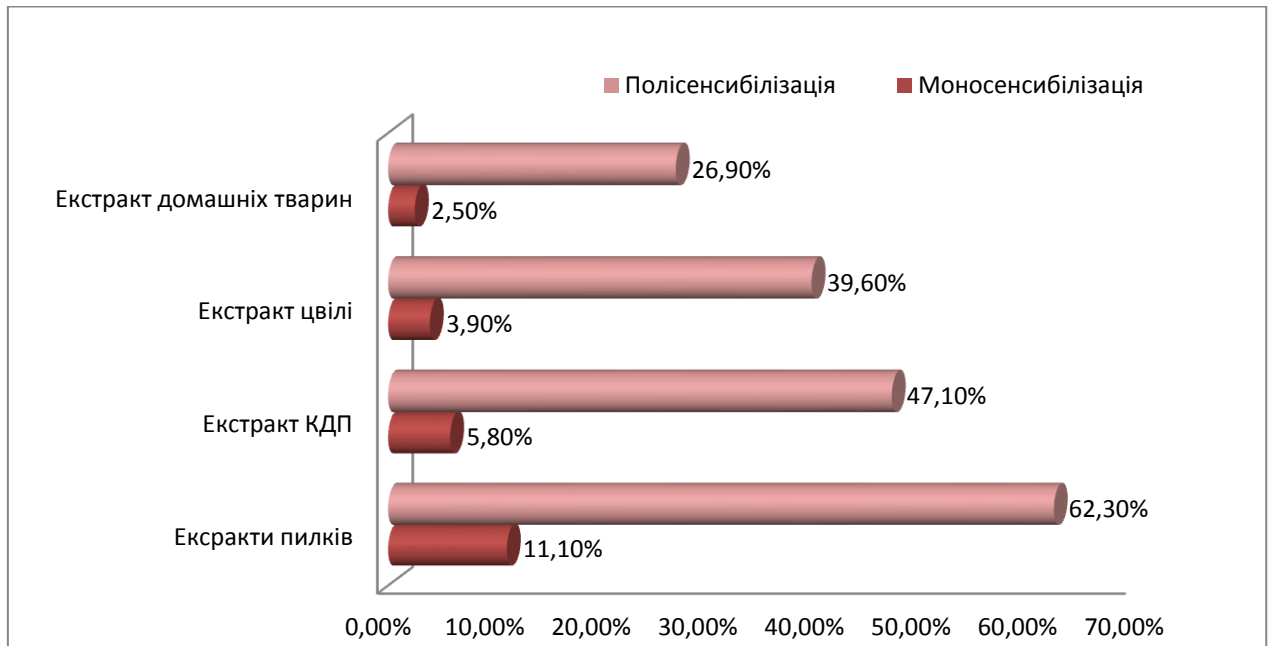


Рисунок 4.2. Результати шкірних прик-тестів екстрактами інгаляційних алергенів (% від загальної кількості пацієнтів, яким проводили ШПТ)

У дітей другої та третьої групи на першому місці також зберігалася сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та на другому – до альтернативі.

За результатами ШПТ переважна більшість пацієнтів виявилася полісенсibilізованою (рис.4.3), у зв'язку з чим для виключення ризику перехресних реакції, визначення екстракту для лікування та з метою прогнозування ефективності СЛІТ, дітям були призначенні додаткові дослідження за допомогою лабораторних методів молекулярної діагностики. Загалом, молекулярні дослідження проводилися у 345 дітей, серед яких 138 (40,0%) пацієнтам різних вікових груп методом ALEX MADX та 207 (60,0%) пацієнтам також різних вікових груп – окремими пакетами компонентів.

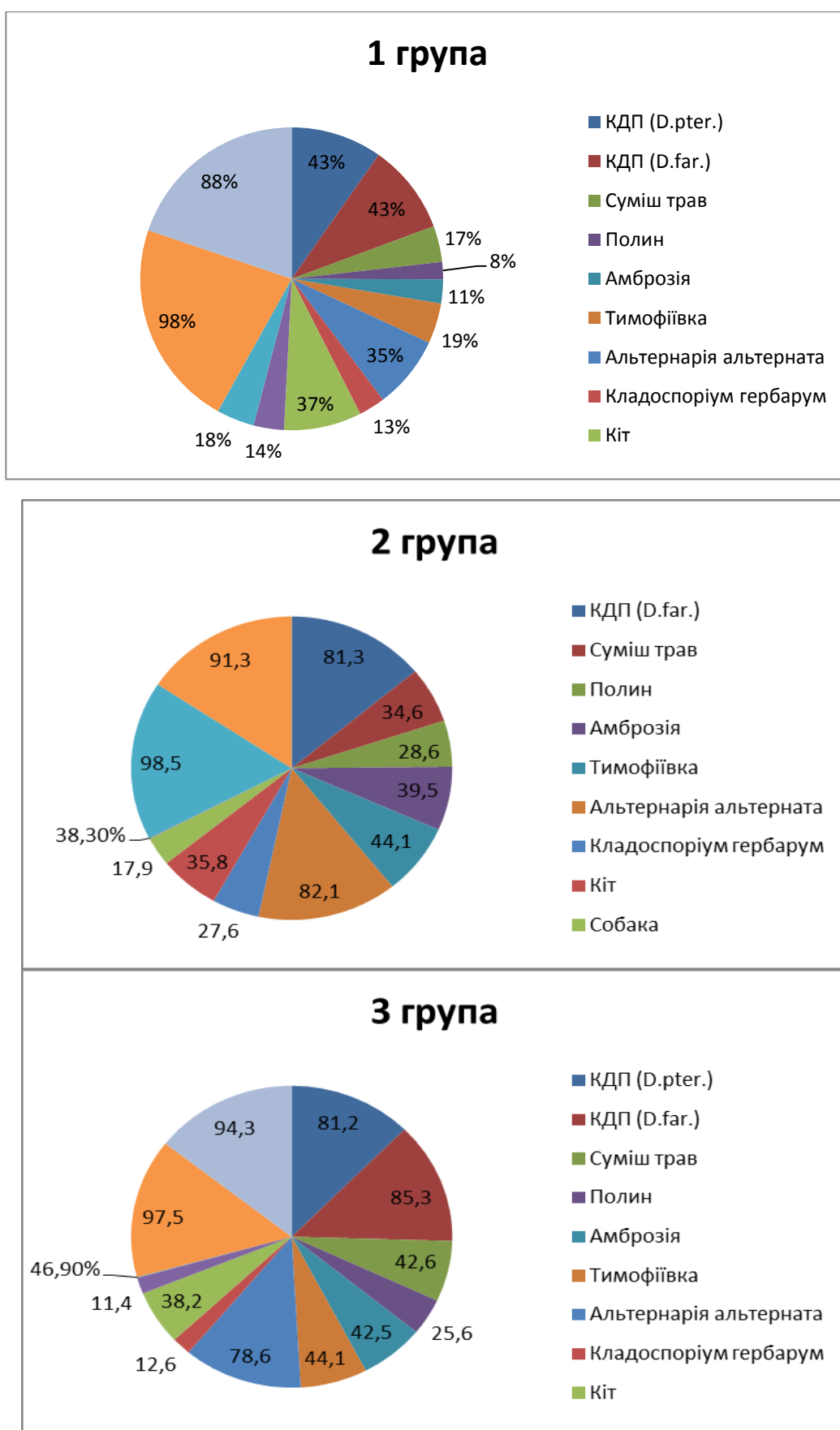


Рисунок 4.3. Результати шкірних прик-тестів екстрактами інгаляційних алергенів (% позитивних результатів) у дітей першої, другої та третьої групи

Результати дослідження окремими пакетами компонентів подано у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Поширеність молекулярних компонентів за результатами дослідження пакетами молекулярних алергенів, абс.ч.(%)

Молекулярний пакет «Кліщі», n=84				
Молекулярний компонент	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=11	1-3 роки, n=28	4-7 років, n=45
nDer p ½	67 (79,8)	6 (54,5)	23 (82,1)	38 (84,4)
rDer p 10	23 (27,4)	2 (18,2)	8 (28,6)	13 (28,9)
Молекулярний пакет «Дерева 1», n=49				
Молекулярний компонент*	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=4	1-3 роки, n=17	4-7 років, n=28
rBet v ½	34 (69,4)	1 (25,0)	12 (70,6)	21 (75,0)
rBet v 4	9 (18,4)	1 (25,0)	2 (11,8)	6 (21,4)
Молекулярний пакет «Бур'яни 1», n=36				
Молекулярний компонент*	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=3	1-3 роки, n=13	4-7 років, n=20
nAmb a 1	23 (63,8)	1 (33,3)	7 (53,8)	15 (75,0)
nArt v 1/3	18 (50,0)	1 (33,3)	4 (30,8)	13 (65,0)
Молекулярний пакет «Лугові трави 1», n=33				
Молекулярний компонент*	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=5	1-3 роки, n=11	4-7 років, n=17
rPhl p 1/5	24 (72,7)	1 (20,0)	8 (72,7)	15 (88,2)
rPhl p 7/12	8 (24,2)	0 (0,0)	3 (27,3)	5 (29,4)
Молекулярний пакет «Цвіль зовнішня», n=51				
Молекулярний компонент*	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=8	1-3 роки, n=17	4-7 років, n=26
rAlt a 1	38 (74,5)	4 (50,0)	14 (82,4)	20 (76,9)
Молекулярний пакет «Алергокомпоненти кота», n=16				
Молекулярний компонент*	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=3	1-3 роки, n=7	4-7 років, n=6
rFel d 1	10 (62,5)	1 (33,3)	4 (57,1)	5 (83,3)
Молекулярний пакет «Алергокомпоненти собаки», n=10				
Молекулярний компонент*	Частота виявлення	Розподіл дітей за віком		
		До 1 року, n=1	1-3 роки, n=4	4-7 років, n=5
rCan f 1	4 (40,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (60,0)

Примітка:* - можливо поєднання компонентів

Загалом у 207 дітей, було проведено 279 досліджень пакетами молекулярних компонентів, серед них у 46 дітей було досліджено по два

молекулярні пакети та у 13 дітей – по три пакети різних груп алергенних компонентів.

За даними молекулярних пакетів у дітей до 1-го року, яким проводилося компонентне дослідження, найчастіше виявлялася сенсibilізація до мажорних компонентів кліщів домашнього пилу, які були представлені молекулами rDer p 1 та rDer p2 (54,4%), мажорним компонентом цвілі – Альтернарія альтерната - rAlt a 1 (50,0%) та до мажорним компонентом алергенів kota – білком утероглобіном - rFel d 1 (33,3%). Цікаво, що навіть у даній групі дітей вже була наявною сенсibilізація до мажорних алергенів весняних дерев – зокрема головному алергену пилку берези - rBet v1, який відноситься до родини PR-10 білків. У подальшому, з віком спостерігалось наростання сенсibilізації до пилоквих алергенів з максимальною частотою у віці від 3-х до 6-ти років. Цікаво, що за результатами шкірних прик-тестів – найчастіше спостерігалась сенсibilізація до екстрактів різних пилоків (дерева, лугові трави, бур'яни), а за частотою виявлення компонентів – мажорні молекули кліщів домашнього пилу. На нашу думку, даний факт пов'язаний із чутливістю та специфічністю тестування, та наявності у дітей, під час проведення шкірних прик тестів, прихованого запального процесу, спричиненого побутовими алергенами, що викликало наявністю хибнонегативних результатів. Завдяки проведенню додаткової компонентної діагностики вдалося запобігти хибному діагнозу у пацієнтів, насамперед, раннього віку.

Враховуючи той факт, що наявність сенсibilізації ще не означає наявність клінічних ознак захворювання та розвитку хвороби, було проведено порівняльний аналіз верифікованих діагнозів у дітей різних вікових груп та їх залежності від наявності алергенних компонентів (табл.4.4).

Аналіз отриманих результатів показав, що у дітей до 1-го року алергени кліщів домашнього пилу, представлені мажорними компонентами були виявлені не тільки у дітей з рецидивним синдромом бронхіальної

обструкції, а також вони були визначені у 60% дітей з діагнозом atopічний дерматит. У той же час, для 50 % дітей з алергічним ринітом головним алергеном стала пліснява *Альтернарія альтерната* (rAlt a 1). Наявність сенсibiliзації до rAlt a 1 була характерна для 100% дітей 1-3 років із астмою та коморбідними захворюваннями (алергічний риніт та atopічний дерматит). Причиною розвитку БА у дітей другої та третьої групи частіше всього були компоненти кліщів домашнього пилу цвілевих грибів, лише інтермітуючий АР асоціювався з пилковими алергенами (відповідно, rAmb a 1 і rBet v ½). Стосовно групи пацієнтів 3-7 років, то в 37,5% верифіковані діагнози асоціювались з різними групами пилкових алергенів.

Таблиця 4.4

Поширеність алергенних компонентів залежно від діагнозу і віку

Діагноз	Вікова поширеність алергенних компонентів, %		
	До 1 року, n=13	1-3 роки, n=48	4-7 років, n=77
Рецидивний бронхообструктивний синдром або загроза бронхіальної астми	Der p 1 57,1	Der p 1 47,1	Bet v 1 53,8
Персистуючий алергічний риніт	Alt a 1 50	Alt a 1 41,1	Alt a 1 61,3
Інтермітуючий алергічний риніт	rAmb a 1 100	rBet v ½ 77,8	Amb a 1 45,0
Персистуючий алергічний риніт + загроза бронхіальної астми	rDer p 1 75,0	rAlt a 1 42,1	rDer p 1 68,8
Бронхіальна астма + персистуючий алергічний риніт	rAlt a 1 60,0	rDer p 1 65,2	rDer p 1 58,35
Бронхіальна астма	-	rDer p 1 50,0	rPhl p 1/5 44,4
Бронхіальна астма + персистуючий алергічний риніт + atopічний дерматит	-	rAlt a 1 100,0	rAlt a 1 60,0
Атопічний дерматит	rDer p 1 60,0	rDer p 1 63,6	rDer p 1 56,3

Для визначення взаємозв'язків між віковими особливостями та верифікованими діагнозами, а також між віком був проведений однофакторний дисперсійний аналіз. На підставі цього було встановлено, що у дітей першого року життя достовірно частіше формувались персистуючий АР ($p=0,0001$), АД ($p=0,002$) і загроза БА ($p=0,002$) (рис.4.4).

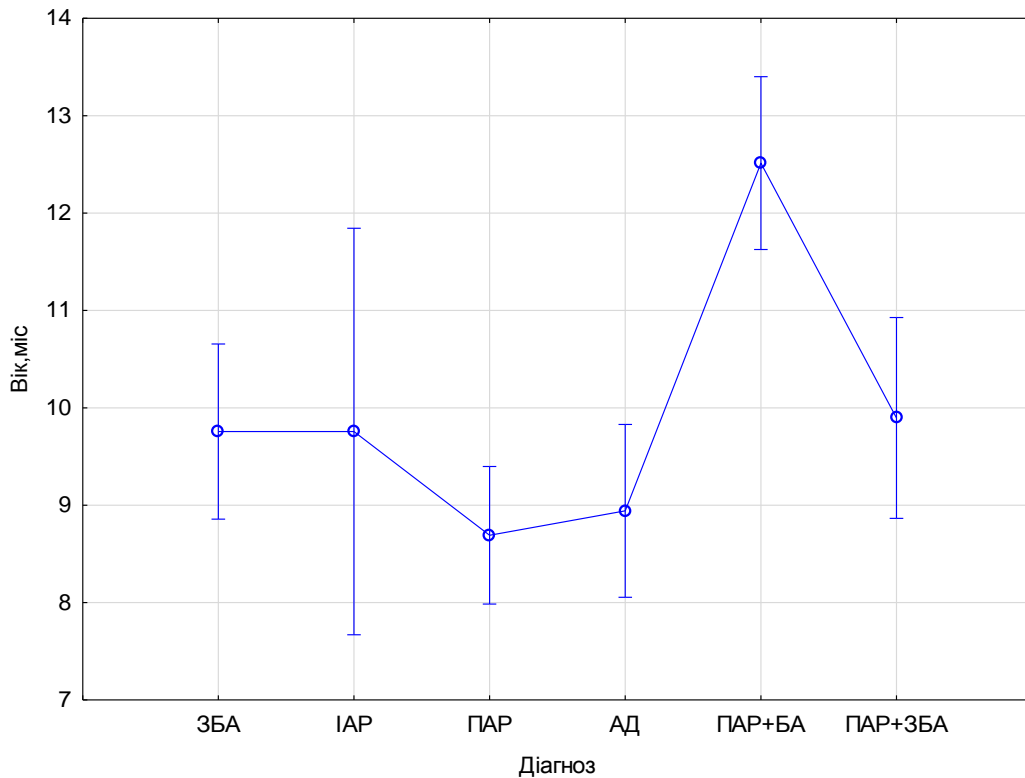


Рисунок 4.4. Однофакторний дисперсійний аналіз між віком (місяці) і верифікованим діагнозом для пацієнтів до 1-го року

Щодо молекулярних компонентів, то за даними однофакторного дисперсійного аналізу вік до одного року достовірно асоціюється з сенсibilізацією до таких молекулярних компонентів, як rAlt a 1 ($p=0,007$), rFel d 1 ($p=0,003$) та rDer p 1 ($p=0,005$) (рис.4.5).

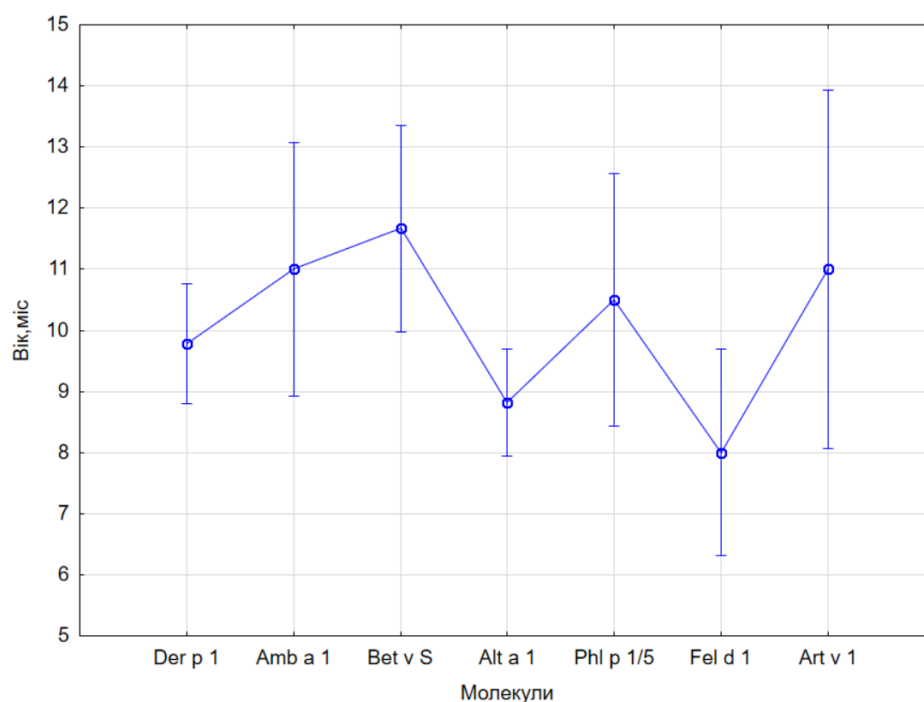


Рисунок 4.5. Однофакторний дисперсійний аналіз між віком (місяці) і молекулярними компонентами для пацієнтів до 1-го року

У свою чергу, вік від 1-го до 3-х років частіше асоціювався з такими клінічними станами, як загроза БА ($p=0,006$), персистуючий АР ($p=0,022$), персистуючий АР у комбінації з загрозою БА ($p=0,042$) (рис.4.6.)

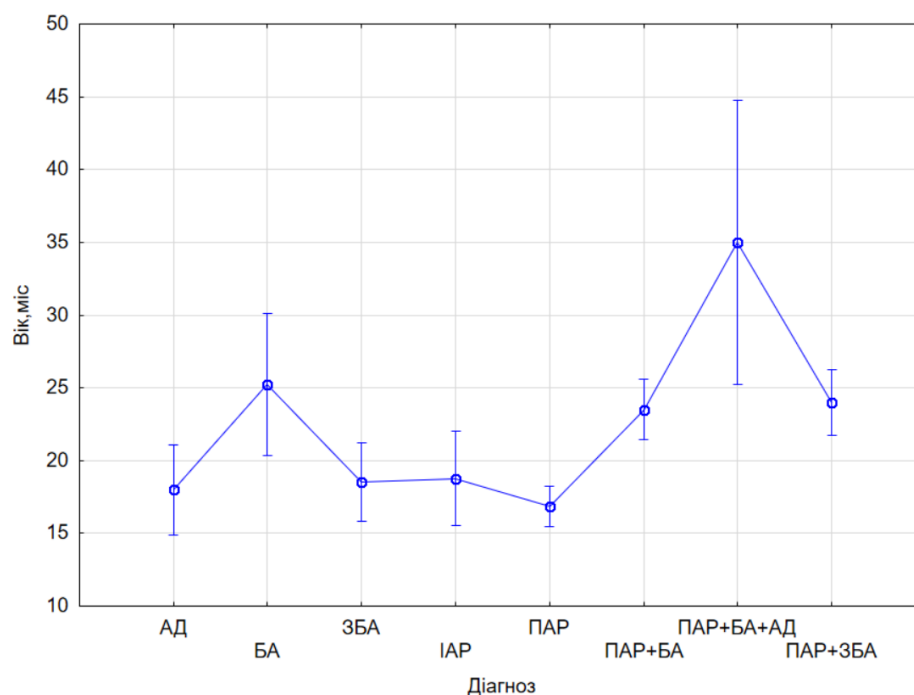


Рисунок 4.6. Однофакторний дисперсійний аналіз між віком (місяці) і верифікованим діагнозом для пацієнтів від 1-го до 3-х років

При цьому, вік від одного до трьох років достовірно асоціювався з такими молекулярними компонентами, як rAlt a 1 ($p=0,0001$), rBet v 1 ($p=0,0002$) та rDer p 1 ($p=0,004$) (рис. 4.7).

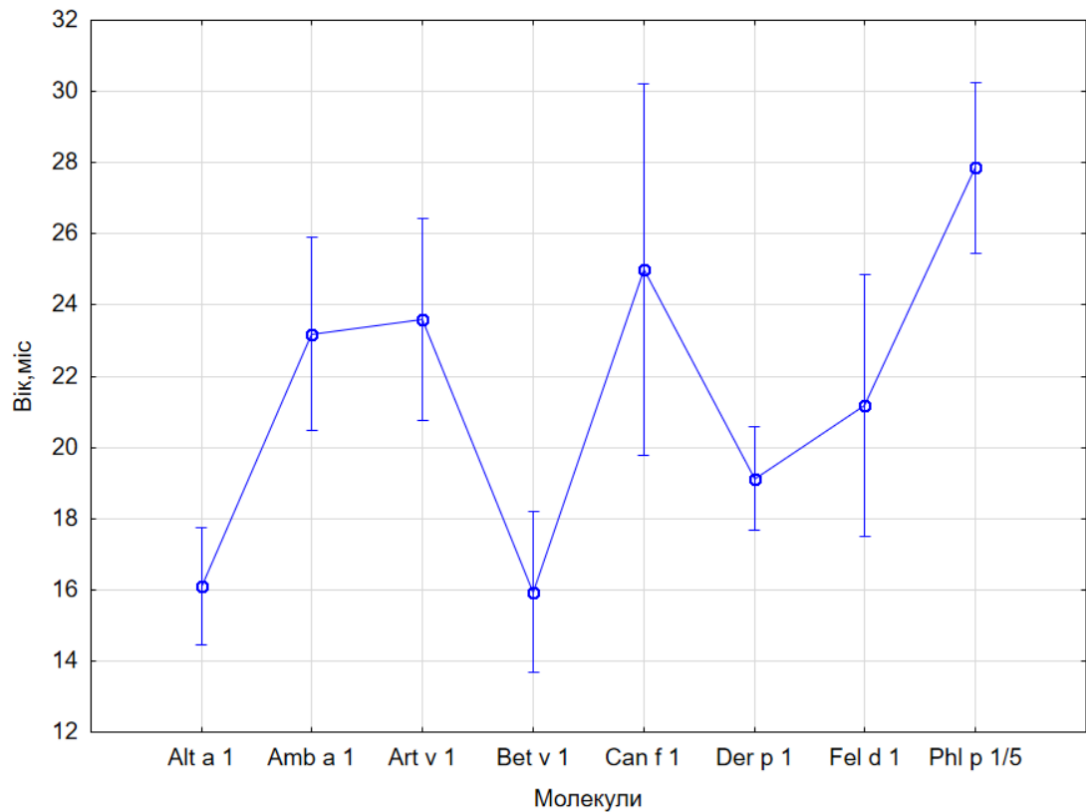


Рисунок 4.7. Однофакторний дисперсійний аналіз між віком (місяці) і молекулярними компонентами для пацієнтів від 1-го до 3-х років

У групі дітей віком від 3 до 6 років за даними однофакторного дисперсійного аналізу, достовірними найчастішими проявами алергії виявлялися персистуючий АР в комбінації з загрозою БА ($p=0,003$), персистуючий АР в комбінації з БА ($p=0,004$) та інтермітуючий АР ($p=0,02$) (рис. 4.8).

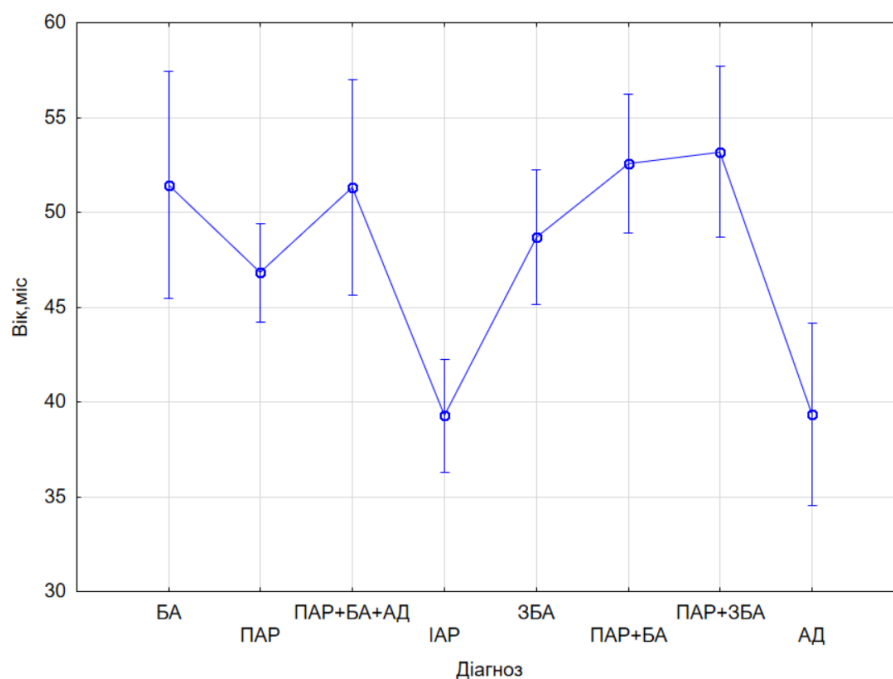


Рисунок 4.8. Однофакторний дисперсійний аналіз між віком (місяці) і верифікованим діагнозом для пацієнтів від 3-х до 6-ти років

У той же час, за даними однофакторного дисперсійного аналізу у дітей віком від 3-х до 6-ти років найчастіше достовірно виявлялася сенсibiliзація до таких молекулярних компонентів як rBet v 1 ($p=0,0004$), rArt v 1 ($p=0,003$) та rDer p 1 ($p=0,03$) (рис.4.9).

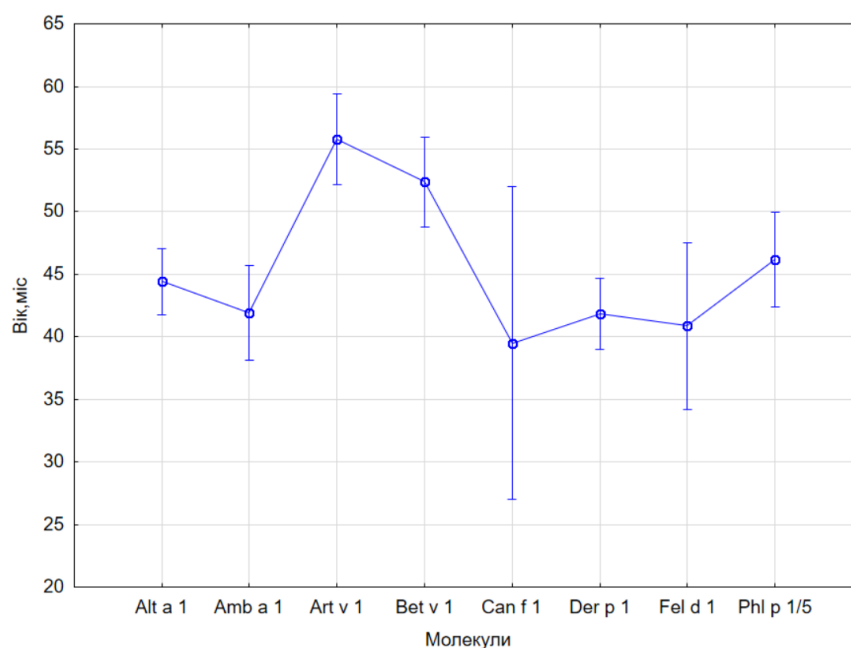


Рисунок 4.9. Однофакторний дисперсійний аналіз між віком (місяці) і молекулярними компонентами для пацієнтів від 3-х до 6-ти років

Порівнявши дані частоти верифікованих алергічних діагнозів за результатами шкірних прик-тестів і виконання однофакторного дисперсійного аналізу на підставі пакетів молекулярних досліджень ми виявили, що найчастіше у групі дітей до 1-го року верифікувалися персистуючий алергічний риніт (36,2%), рецидивний бронхообструктивний синдром або загроза БА (19,1%) та атопічний дерматит (14,9%) з сенсibilізацією до екстрактів кліщів домашнього пилу, цвілевих грибів та екстрактів kota. Однак, за даними однофакторного дисперсійного аналізу серед дітей до 1-го року і виявленими компонентами алергенів (з них найчастіше rDer p 1/2 54,4%, rAlt a 1 50,0% і rFel d 1 33,3%) найчастіше верифікувалася загроза БА. Як видно, загроза БА була асоційована з головними компонентами кліщів домашнього пилу, цвілевих грибів і домашніх тварин. Ці дані вказують про необхідності виконання компонентних досліджень для вчасного виявлення і раннього початку проведення терапії щодо профілактики БА.

Для вікової групи 1-3 роки найчастіше верифіковані персистуючий АР (39,1%), БА з персистуючим алергічним ринітом (18,2%) і загроза БА з персистуючим алергічним ринітом (14,8%) з сенсibilізацією до екстрактів цвілевих грибів (відповідно, rAlt a 1 – 82,4%), кліщів домашнього пилу (відповідно, rDer p 1 82,1%) і лугових трав (відповідно, rPhl p 1/5 – 72,7%). Подібно як і в першому випадку, результати порівняння верифікованих діагнозів на підставі шкірних прик-тестів і однофакторного дисперсійного аналізу за пакетами молекулярних досліджень дещо відрізнялись. Якщо за результатами шкірних прик-тестів ми виявили частіше дітей зі сформованою БА на тлі персистуючого алергічного риніту, то за аналізом компонентних досліджень ми виявили більшість осіб з загрозою БА. За нашим припущенням, чи не могло б раннє проведення компонентних досліджень у пацієнтів з верифікованою у віці 1-3 роки БА на тлі персистуючого

алергічного риніту спрогнозувати формування БА ще на стадії її загрози у віці до 1-го року!

Для дітей віком від 3-х до 6-ти років найчастіше верифікувались персистуючий (33,2%) та інтермітуючий (21,7%) алергічний риніт і загроза БА/БА (13,9%) з сенсibilізацією до лугових трав (відповідно, rPhl p 1/5 - 88,2%), екстракту кота (відповідно, rFel d 1 - 83,3%), цвілевих грибів (відповідно, rAlt a 1 - 76,9%). Також для групи дітей від 3-х до 6-ти років була вірогідно більше характерна полісенсibilізація – ко-сенсibilізація з екстрактами бур'янів (відповідно, nAmb a 1 - 75,0%) і весняних дерев (відповідно, rBet v 1/2 - 75,0%). Дані досліджень за результатами ШПТ і однофакторного дисперсійного аналізу були подібними, однак з більшою ймовірністю виявлення верифікованої БА на підставі останніх.

Щодо особливостей молекулярних досліджень, ми також звернули увагу на той факт, що для сенсibilізація компонентами кліщів домашнього пилу у всіх випадках переважав головний алерген *Dermatophagoides pteronyssinus* – rDer p 1, хоча за даними опрацьованої нами літератури – найчастіше у дорослих зустрічається головний компонент *Dermatophagoides farinae* - rDer f 1. Відомо, що rDer p 1 відноситься до сімейства NPC2 (Niemann-Picktype C2 proteins), знаходяться в секретах репродуктивного каналу кліщів і асоційований з формуванням БА. Ще однією особливістю наших досліджень було високий рівень виявлених компонентів амброзії серед дітей групи 3-6 років, які проживають у Центральній Україні. За даними попередніх років – сенсibilізація до бур'яну *Ambrosia artemisiifolia* найчастіше виявлялась серед пацієнтів з полінозом Східної частини України. Очевидно, зміни кліматичних умов накладаються на профіль сенсibilізації пацієнтів і диктують необхідність перегляду препаратів для вибору алергенімунотерапії.

Відтак, ми прийшли до висновку, що проведення компонентних досліджень у дітей має свої особливості і є важливим етапом ранньої діагностики формування БА і коморбідної алергопатології на тлі БА.

4.3 Особливості клінічної характеристики з урахуванням результатів багатоконпонентного дослідження ALEX MADx – алергологічний паспорт пацієнта

Як показує широка клінічна практика – проблема алергічної патології полягає як у високій ймовірності ризику прогресування уже наявного алергічного захворювання, так і в розширенні спектра клінічно значущої сенсibilізації (так званий – молекулярний спредінг). Свідченням цього є отримані нами результати збільшення із віком дітей з полісенсibilізацією і зміною сенсibilізуючого профілю, які ми отримали на підставі проведення ШПТ і окремих пакетів молекулярних досліджень.

Відтак, для оцінки клінічної ситуації з позиції персоніфікованої медицини сьогодення диктує необхідність отримати максимально можливу інформацію про профіль сенсibilізації пацієнта. На даний час багатоконпонентне дослідження ALEX MADx дозволяє визначити 282 компоненти (157 екстрактів і 125 компонентів) відкриває нові можливості і перспективи в діагностиці алергічних хвороб і вибору персоніфікованого лікування.

У нашому дослідженні ALEX MADx виконували 138 (40,0%) пацієнтам різних вікових груп, з них – 15 дітей до 1-го року, 48 осіб віком 1-3 роки і 77 осіб від 3-х до 6-ти років. Поширеність виявлення алергенних компонентів у пацієнтів різних вікових груп подана в таблицях 4.5 -4.7.

Аналіз результатів досліджень показав, що серед 138 пацієнтів, яким проводили багатоконпонентні дослідження методом ALEX MADx, сенсibilізація до харчових алергенів виявлена у 57 (41,3%) осіб.

У групі дітей першого року життя 46,1% дітей були сенсibilізовані більш ніж до 1 джерела алергенів. У 15,4% дітей була визначена моносенсibilізація, пов'язана із мажорними алергенами Альтернарія альтерната та ще у 2-х дітей (15,4%) знайдена сенсibilізація до мажорних

алергенів курячого яйця (Gal d1, Gal d 2) у однієї дитини. Одна дитина серед полісенсibilізованих мала високий рівень специфічних IgE до мажорного алергену картоплі (Sol t1). Важливо, що у 4-х (30,8%) з встановленими діагнозами та наявністю позитивних шкірних прик-тестів за результатами багатокомпонентної діагностики сенсibilізація не була підтверджена.

Результати багатокомпонентної діагностики дітей першого року життя свідчать, що частота виявлення харчових алергенів була більшою, ніж респіраторних. Слід зазначити, що сенсibilізація до яєць була визначена у 7 (53,9%) із 13 обстежених до року дітей, та у 100 % вона була пов'язана із

Таблиця 4.5

Поширеність молекулярних компонентів у дітей до 1 року за результатами
ALEX MADx, n=13

Молекулярний компонент (можливо поєднання компонентів)	Частота позитивних значень молекулярних компонентів
Респіраторні алергени	
Fel d 1, n	4 (30,7%)
Der p 1	3 (23,1%)
Alt a 1	3 (23,1%)
Харчові алергени	
Gal d 2	6 (46,1%)
Gal d_white	5 (38,5%)
Gal d 4	4 (30,7%)
Gal d 1	3 (23,1%)
Cly m 6	4 (26,7%)
Ara h1	3 (23,1%)
Bos d 5	4 (26,7%)
Bos d 8	3 (23,1%)
Ave s	2 (15,4%)
Sol t 1	3 (23,1%)
Cor a 9	3 (23,1%)

Таблиця 4.6

Поширеність молекулярних компонентів у дітей від 1 до 3 років за результатами ALEX MADx, n=46

Молекулярний компонент (можливо поєднання компонентів)	Частота позитивних значень молекулярних компонентів
Респіраторні алергени	
Fel d 1	17 (35,4%)
Phl p 1	14 (29,2%)
Lol p 1	13 (27,1%)
Amb a 1	11 (22,9%)
Der f 2	11 (22,9%)
Der f 1	9 (18,8%)
Bet v 1	9 (18,8%)
Der p 1	9 (18,8%)
Der p 2	8 (16,7%)
Der p 23	8 (16,7%)
Alt a 1	8 (16,7%)
Art v 1	8 (16,7%)
Харчові алергени	
Gal d 1	12 (25,0%)
Api g 1	11 (22,9%)
Mal d 1	10 (20,8%)
Gal d 2	10 (20,8%)
Gal d 3	9 (18,8%)
Gal d_white	9 (18,8%)
Cyp c 1	9 (18,8%)
Cad m 1	9 (18,8%)
Sol t	8 (16,7%)
Bos d 5	8 (16,7%)

Таблиця 4.7

Поширеність молекулярних компонентів у дітей від 3 до 6 років за результатами ALEX MADx, n=77

Молекулярний компонент (можливо поєднання компонентів)	Частота позитивних значень молекулярних компонентів
Респіраторні алергени	
Amb a 1	25 (32,5%)
Bet v 1	25 (32,5%)
Fel d 1	24 (31,2%)
Lol p 1	22 (28,6%)
Alt a 1	20 (26,0%)
Der f 1	19 (24,6%)
Der p 1	19 (24,6%)
Phl p 1	19 (24,6%)
Der f 2	17 (22,1%)
Cup a 1	16 (20,7%)
Der p 2	15 (19,5%)
Der p 23	15 (19,5%)
Aln g 1	14 (18,2%)
Art v 1	14 (18,2%)
Der p 5	13 (16,8%)
Phl p 5	11 (14,3%)
Amb a 4	11 (14,3%)
Харчові алергени	
Dau c 1	11 (14,3%)
Cor a 1	11 (14,3%)
Api g 1	10 (13,0%)
Pru p 3	10 (13,0%)

компонентами курячого білка. За результатами ALEX MADx найчастішими джерелами алергенів у дітей до 1-го року виступали яйця (53,9%), бобові (38,4%), злаки (23,1%), і коров'яче молоко (23,1%) (рис.4.10). Сенсibilізація

даними харчовими очевидно пов'язана з додаванням до раціону дитини каш, у тому числі на основі коров'ячого молока. Серед алергенних компонентів молока – казеїн (Bos d 8), який входить у групу термостійких білків, зустрічався у 23,1% дітей, що знайшло клінічне відображення у вигляді симптомів важкого атопічного дерматиту та розвитку респіраторних симптомів у вигляді розвитку ускладненого дихання та спастичного сухого кашлю під час контакту з молоком та молочними продуктами. Щодо алергенів курячого яйця, то вони були представлені усім набором на сьогодні описаних алергенних молекул. Цікаво, що у дітей цієї вікової групи виявлена сенсibilізація до горіхів (зокрема, фундук Cor a 9, 11S Globulin) і спецій, яку можна пояснити епікутанною та трансплацентарною сенсibilізацією.

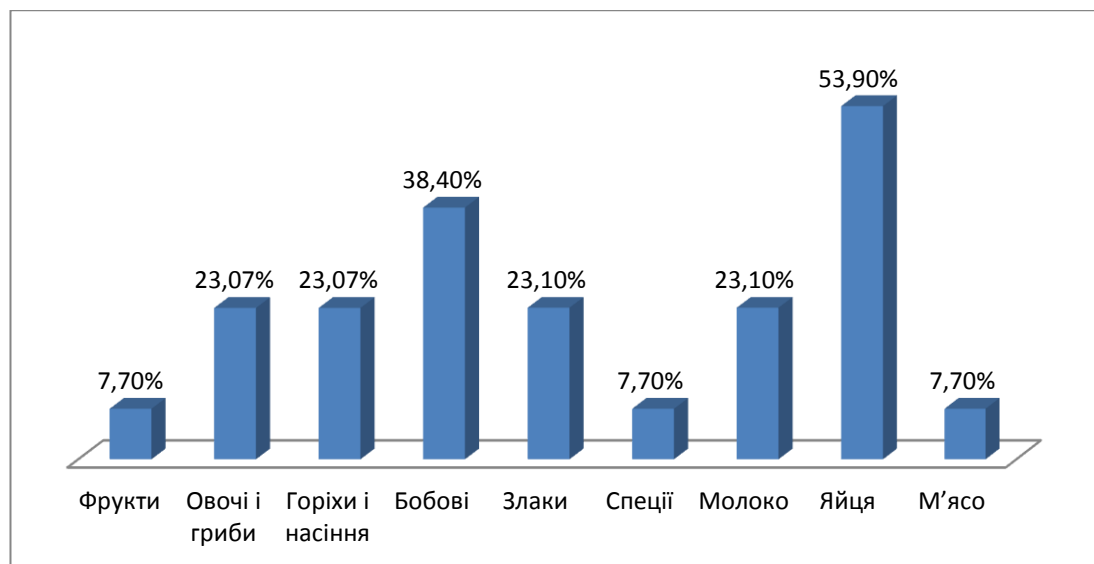


Рисунок 4.10. Розподіл джерел харчових алергенів за результатами ALEX MADx у дітей до 1-го року.

Щодо дітей віком 1-3 роки, то кількість виявлених респіраторних і харчових компонентів була майже однаковою (табл. 4.6). Низку «нових» харчових компонентів (Ari g 1, Mal d 1 та інших) можна пояснити формуванням перехресних реакцій між групою PR-10 білків, які є компонентами пилоквих алергенів (зокрема, rBet v 1). Натомість, поява алергенів морепродуктів (Сур с 1) і м'яса пояснюється розширенням раціону

харчування дітей. Загалом, у пацієнтів цієї вікової групи найчастішими джерелами харчових алергенів виявлялися фрукти (42,9%), горіхи та насіння і бобові (по 38,1%). Звертає на себе увагу факт, що сенсibilізація коров'ячим молоком зменшилася порівняно з попередньою групою на 23,9% (рис. 4.11).

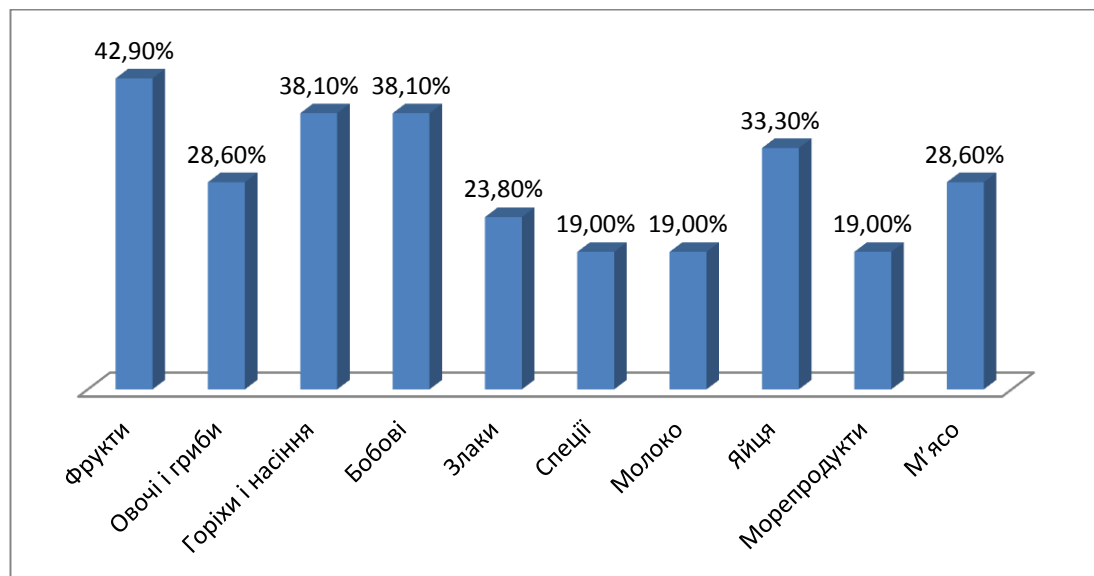


Рисунок 4.11. Розподіл джерел харчових алергенів за результатами ALEX MADx у дітей від 1-го до 3-х років.

Щодо дітей групи 4-6 років, то кількість різних респіраторних алергенів з віком збільшувалась, тобто спостерігався так званий «молекулярний спредінг» і значно перевищувала сенсibilізацію харчовими алергенами (табл. 4.7). Серед харчових алергенів на першому місці виявлялися фрукти (65,5%), на другому та третьому – бобові (58,6%), горіхи та насіння (по 55,2%), водночас, ще більше зменшувалась сенсibilізація до коров'ячого молока порівняно з 1-ю групою на 32,6% і з 2-ю групою на 8,7% (рис. 4.12).

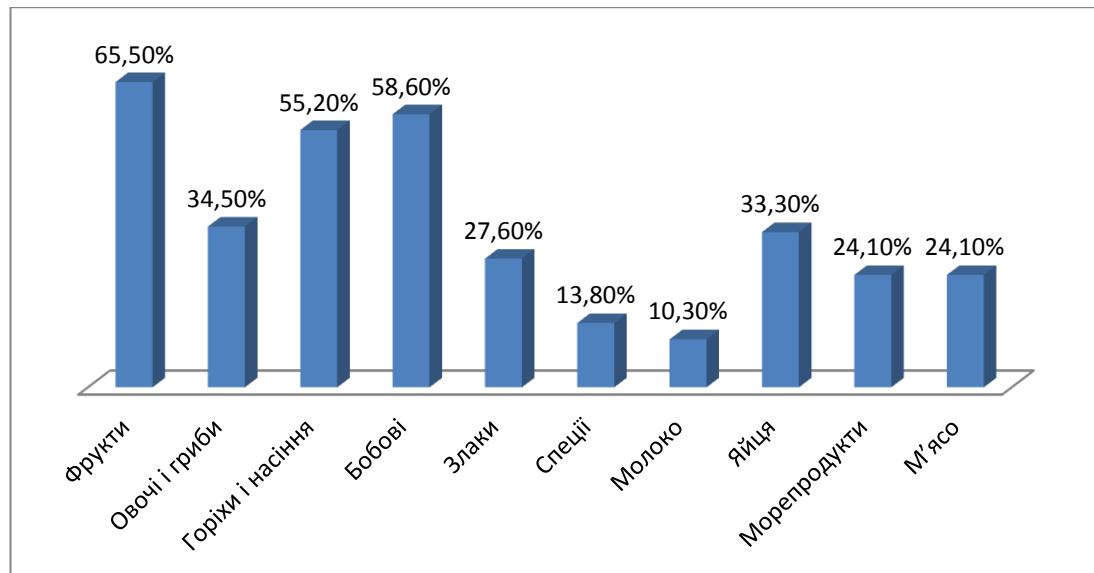


Рисунок 4.12. Розподіл джерел харчових алергенів за результатами ALEX MADx у дітей від 4-х до 6-ти років.

Для визначення наявних асоціативних зв'язків між віком і верифікованими діагнозами у пацієнтів з сенсibiliзацією до компонентів харчових алергенів проводили визначення критерію Хі-квадрат.

Як бачимо з рисунка 4.13, у всіх трьох вікових групах наявність виявлених харчових алергенів асоціювалася в першу чергу з atopічним дерматитом. Крім того, наявність коморбідної алергопатології (БА з персистоючим алергічним ринітом та atopічним дерматитом) також асоціювалася з сенсibiliзацією харчовими алергенами. Були очевидними наступні факти, по-перше - у більшості випадків сенсibiliзація харчовими алергенами у дітей різних вікових груп пов'язана з atopічним дерматитом і по-друге – рання сенсibiliзація до харчових алергенів сприяла формуванню тяжкої коморбідної патології у майбутньому (у нашому дослідженні у 2,0% - поєднання БА, персистоючий АР та АД). Отримані нами дані були подібними до рандомізованих європейських досліджень А. Kustovich, де зазначено, що у 3,1% дітей впродовж життя зберігається коморбідна патологія у вигляді поєднання БА, персистоючого АР та АД.

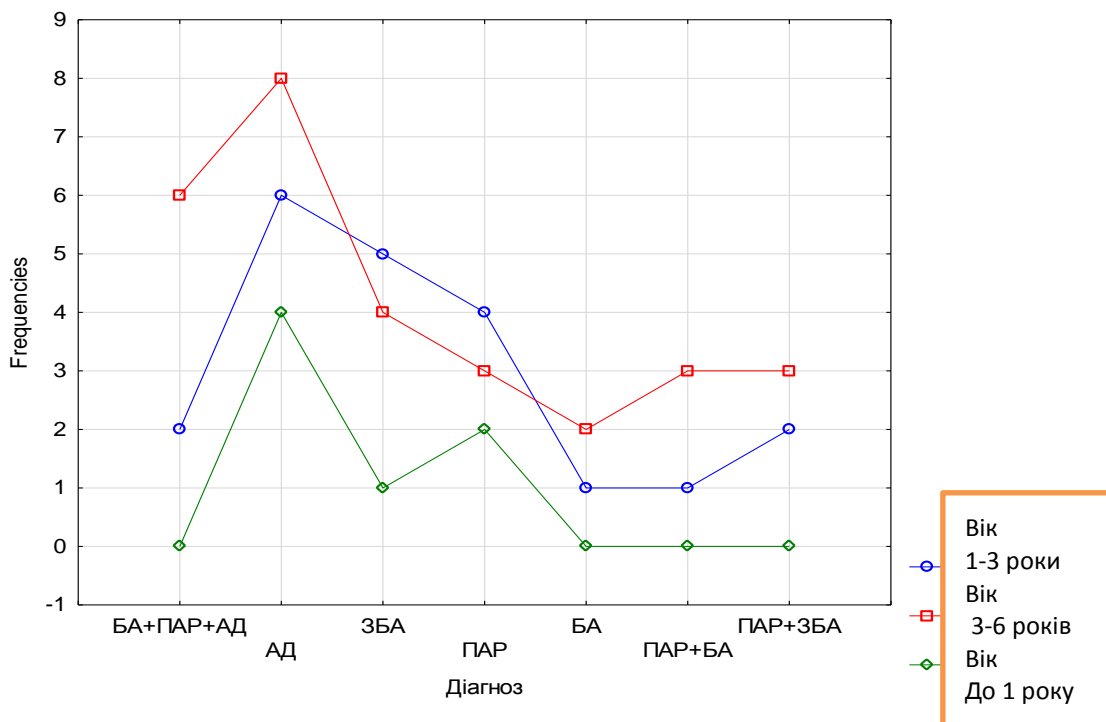


Рисунок 4.13. Розподіл випадків верифікованих діагнозів залежно від віку у пацієнтів, сенсibilізованих компонентами харчових алергенів, n=57

За даними аналізу, проведеного методом Хі-квадрат, у віковій групі пацієнтів до 1-го року харчові алергенні компоненти достовірно частіше виявлялись у кількості одного та трьох (рис. 4.14).

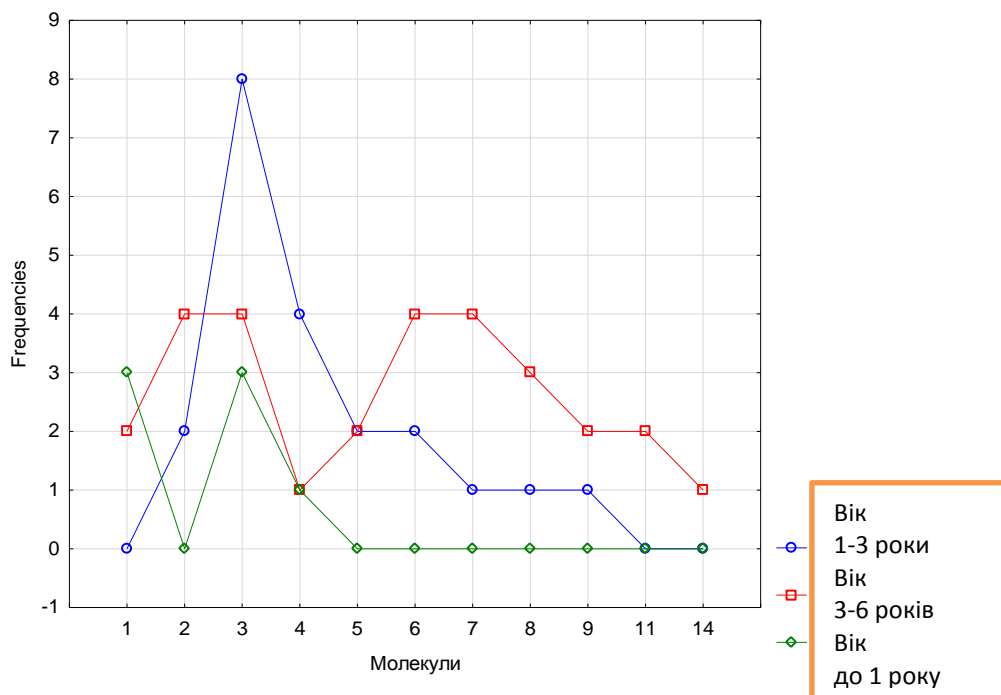


Рисунок 4.14. Розподіл кількості харчових алергенних молекул залежно від віку, n=57

У пацієнтів, віком від 1-го до 3-х років формування алергічних захворювань найчастіше асоціювалося з трьома та чотирма компонентами харчових алергенів. Натомість, діти віком від 4-х до 6-ти років найчастіше були сенсibilізовані до шести-семи компонентів харчових алергенів. Таким чином, нами була виявлена пряма залежність між віком пацієнтів і сенсibilізацією до більшої кількості різних харчових компонентів.

Відтак, ми виявили наступні тенденції:

1. з віком збільшувалась сенсibilізація до респіраторних алергенів;
2. кількість осіб, сенсibilізованих до харчових алергенів зменшувалась;
3. сенсibilізація до різних компонентів харчових алергенів також збільшувалась за рахунок появи сенсibilізації до нових молекул конкретного харчового продукту;
4. сенсibilізація харчовими алергенами найчастіше асоціювалась зі шкірними проявами, в т.ч. атопічним дерматитом, а в дітей старшої вікової при поєднанні з респіраторними алергенами – до формування коморбідної патології з БА.

Варто зазначити, що БА, найчастіше асоціювалася з сенсibilізацією до одного компоненту харчового алергену; при персистуючому алергічному риніту, загрози БА та їх комбінації найчастіше виявлялися три компоненти харчових алергенів; при комбінації персистуючого алергічного риніту та БА в рівній мірі виявлялись три-чотири компоненти харчових алергенів (рис.4.15). Що цікаво, клінічних ознак харчової алергії у даних пацієнтів не виявлялося.

Відтак, дані, отримані нами вказували на необхідність виконання багатокомпонентних досліджень у дітей всіх вікових груп.

Водночас, очікувано, що у пацієнтів з атопічним дерматитом та комбінацією атопічного дерматиту, персистуючого алергічного риніту і БА

спостерігалась найвища частота виявлення харчових алергенів – 7 та 9, відповідно.

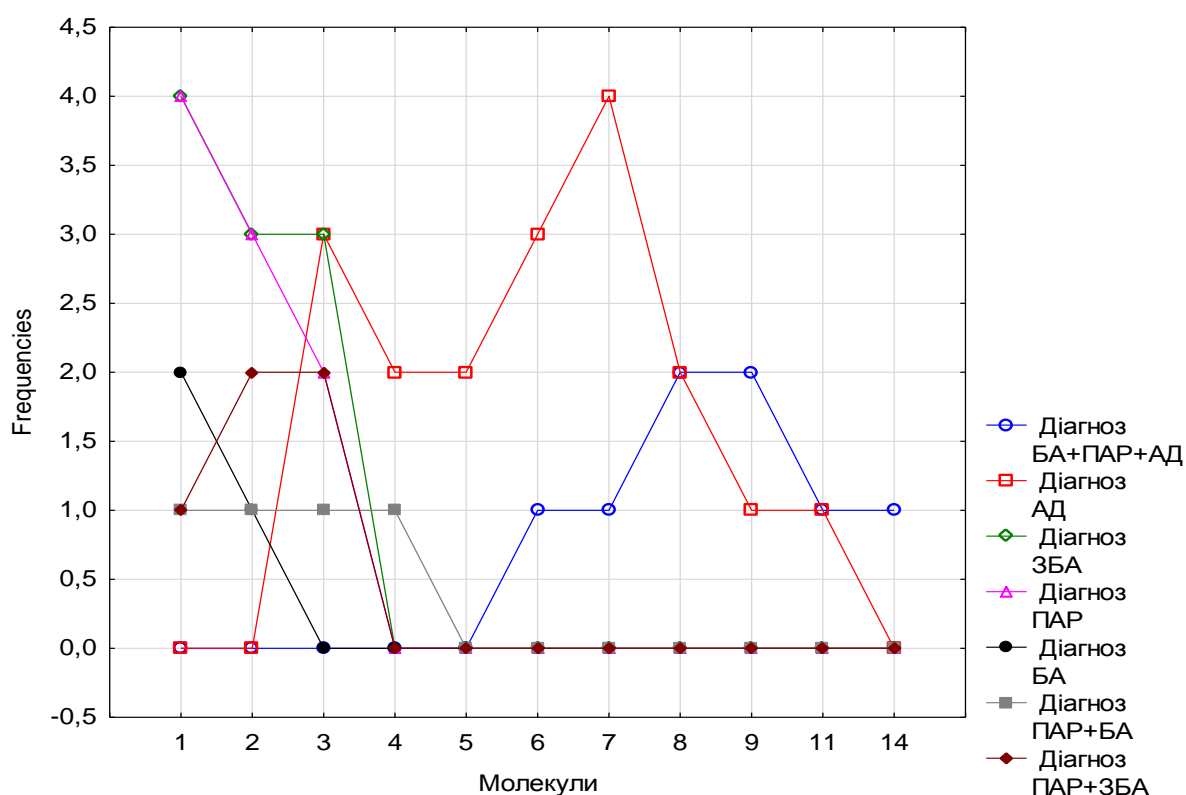


Рисунок 4.15. Розподіл кількості компонентів харчових алергенів залежно від верифікованої алергопатології, n=57

У якості прикладу паспорту сенсibilізації та його можливостей для контролю та профілактики розвитку захворювання запропоновано клінічний випадок.

Клінічний випадок 1 (паспорт сенсibilізації створений за допомогою компонентної діагностики)

Мати 4-х місячної дитини, чоловічої статі, звернулася зі скаргами на наявність сухості шкіри; висипу та подразнення на згинах колін та ліктів, на повіках, руках, шиї, спині та на обличчі. Постійне занепокоєння дитини, що посилювалося вночі розладів з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді здуття, колік та частого стільця із домішками слизу. Дитина була народжена

від першої вагітності (екстракорпоральний спосіб запліднення), перших фізіологічних пологів, дитина народилася здоровою, знаходилася на грудному вигодовуванні. Особливістю випадку було відсутність ефекту від використання зовнішніх косметичних лікувальних засобів та короточасний ефект від топічних глюкокортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину. Мати знаходилася на жорсткій дієті – у той же час активно вживала продукти на основі пшениці (хліб, макаронні вироби та інші). Мати має діагноз інтермітуючий алергічний риніт вже протягом останніх 5 років. Дома мешкає кіт. Дитині під час огляду був поставлений діагноз atopічний дерматит та призначено додаткове обстеження за допомогою багатокомпонентної діагностики. Результати представлені на рис.5.16. Отримані результати показали наявність у дитини полівалентної сенсibilізації до харчових алергенів, включаючи алергени пшениці, молока із наявністю сенсibilізації до Bos d8 (казеїну) та головних алергенів курячого білка. Визначалася також сенсibilізація до мажорного алергену kota – утероглобіну, який як відомо за даними сучасної літератури погіршує перебіг atopічного дерматиту та сприяє розвитку ускладнень, а також є фактором ризику розвитку БА. Узагальнення результатів багатокомпонентної діагностики дало змогу розробити комплекс профілактичних заходів завдяки яким через 12 місяців показники сенсibilізації зменшилися разом із значним (у 5 разів) зниженням показника загального IgE

Серед рекомендованих заходів були:

- елімінаційні (виключення контакту із домашніми тваринами, використання гіпоалергенних матеріалів для спальної білизни, захисних чохлів на матраци подушки, ковдри, акарицидні засоби);
- контроль за температурою і вологістю в приміщенні і т.д.;
- лікування atopічного дерматиту згідно з останніми міжнародними рекомендаціями;

• раціональне харчування з виключенням білка коров'ячого молока та яєць, картоплі; для матері – обмежити глютен-вмісні продукти, для дитини – виключення глютену із раціону на 4-6 місяців.

У динаміці спостереження – у січні 2020 року дитина не мала ознак atopічного дерматиту, харчова алергія до курячого білка зберігалася, у той же час почала формуватися толерантність до білків коров'ячого молока, що було підтверджено провокаційними харчовими пробами.

Але враховуючи, наявність сенсibiлізацію до епідермальних алергенів та високого астма-індексу дитина потребує подальшого спостереження та при необхідності проведення СЛІТ після досягнення 3-х річного віку.



Macro Array Diagnostics GmbH
Guthell-Schoder Gasse 17, 1230 Wien
Telefon: +43 (1) 885 25 73

Patient ID:	354369	Referring Physician:	
Patient Name:	Сорошко Дарія	Additional Information:	
Date of Birth:	15/02/2018		
Sample ID:	354369		
Barcode:	01AE0496		
Tested on:	10/09/2019		
Printed on:	10/09/2019		
Note: The internal quality control and curve control was within acceptance range			

Штрих-код:	01ABL099
Протестировано:	11/06/2018
Отпечатано:	11/06/2018

Лабораторный отчет: краткое изложение информации о детектируемой сенсibiлизации

Аллерген	Концентрация IgE (kU/L)	Классификация
Пыльца травы	0	Кросс-реагирующие алергены
Пыльца деревьев	0	PR-10 0
Пыльца сорняков	0	LTPs 0
Перец	0	Запасные белки 0
Животные	3	Липокалин 2
Клея	0	Профилин 0
Фрукты	0	Параальбумин 0
Овощи	2	Сывороточный альбумин 0
Орехи и семена	0	Рапсалцин 0
Бобовые культуры	0	CCD 0
Злаки	3	Тропомиозин 0
Специи	0	NP2 0
Молоко	2	
Яйцо	3	Общий IgE (kU/L) 238
Морепродукты	0	
Мисо	0	
Пчелы, осы	0	
Таракан	0	
Латекс	0	
Грибы и дрожжевые грибы	0	
Другой	0	

Lab report: Summary on detectable sensitisations

Категорія	Алерген	Концентрація IgE (kU/L)	Семіотика
Пollen	Grass Pollen	0	
	Tree Pollen	0	
	Weed Pollen	0	
Mites	House Dust Mites & Storage Mites	0	
	Fungal Spores & Yeast	0	
Plant-Based Food	Legumes	0	
	Grain	0	
	Storage Proteins	0	
	Spices	0	
	Fruits	0	
	Vegetables and mushrooms	2	
	Nuts & Seeds	0	
	Milk	3	
	Egg	2	
	Meat	1	
Insects & Venoms	Bee, Wasp	0	
	Cockroach	0	
	Pets	3	
Epithelial Tissues of Animals	Animals	1	
	Latex	0	
Others	Ficus & Hops	0	
	CCD	0	

Highest measured IgE concentration per allergen group				
< 0,3 kU/L	0,3 - 1 kU/L	1 - 5 kU/L	5 - 15 kU/L	> 15 kU/L
0	1	2	3	4
Negative or uncertain	Low IgE level	Moderate IgE level	High IgE level	Very high IgE level

Normal Total-IgE	
Kids:	Cord blood up to 0,70 kU/L, 0-1/2 years up to 2,75 kU/L, 1/2-2 years up to 3,75 kU/L, 2-5 years up to 16,0 kU/L, 5-8 years up to 26,2 kU/L, 8-12 years up to 34,6 kU/L, 12-16 years up to 26,3 kU/L
Adults:	< 20 kU/L Allergy unlikely, 20 - 100 kU/L Allergy possible, > 100 kU/L Allergy likely

Самая высокая измеренная концентрация IgE в группе аллергенов				
< 0,3 kU/L	0,3 - 1 kU/L	1 - 5 kU/L	5 - 15 kU/L	> 15 kU/L
0	1	2	3	4
Отрицательный или неопределенный	Низкий уровень IgE	Средний уровень IgE	Высокий уровень IgE	Очень высокий уровень IgE

Patient:
354369 Sorochko Darja

(*) E = Allergen Extract, M = Molecular Allergen
IgE < 0,3 negative or in question

1 / 8

Пациент:
Сорошко Дарія

(*) E = экстракт алергена, M = молекулярний алерген
IgE < 0,3 негативна или сомнительна

1 / 10

Рисунок 4.16. Результаты теста ALEX MADx дитини у віці 4-х місяців та через рік

Таким чином, використання багатокомпонентних у дітей раннього та дошкільного віку дозволяє по-перше заощадити час (який важливий для вчасного початку лікування пацієнта і запобігання гострих станів), по-друге – це доцільніше з позиції фармако-економіки, так як дозволяє уникнути зайвих для пацієнта досліджень, і по-третє - це комплексна оцінка не тільки аеро-але і харчових алергенів може зіграти вирішальну роль у досягненні контролю у пацієнтів з різними клінічними проявами харчової алергії. Дослідження дозволяє одночасно оцінити не тільки рівень сенсibiliзації, урахувати перехресно-реагуючі молекули, а також оцінити ризик можливих системних реакцій.

4.4 Прогноз сенсibiliзації компонентами респіраторних алергенів за дослідженням ALEX MADx у дітей різного віку та наявність зв'язків між харчовими і респіраторними компонентами

Попередні дослідження продемонстрували, що у дітей різного віку якісний і кількісний склад харчових алергенів демонстрував достовірний вплив на формування коморбідних алергічних захворювань у дітей з БА та РБОС. Метою даного етапу стало проаналізувати особливості сенсibiliзації до респіраторних алергенів та визначити ймовірність взаємозв'язків між харчовими і респіраторними алергенами.

Для вирішення цієї мети був проведений кореляційний аналіз та встановлено, що між віком пацієнтів та сенсibiliзацією до молекулярних компонентів респіраторних алергенів існує достовірна пряма кореляційна залежність помірної сили ($r=0,58$, $p=0,004$) (рис. 4.17).

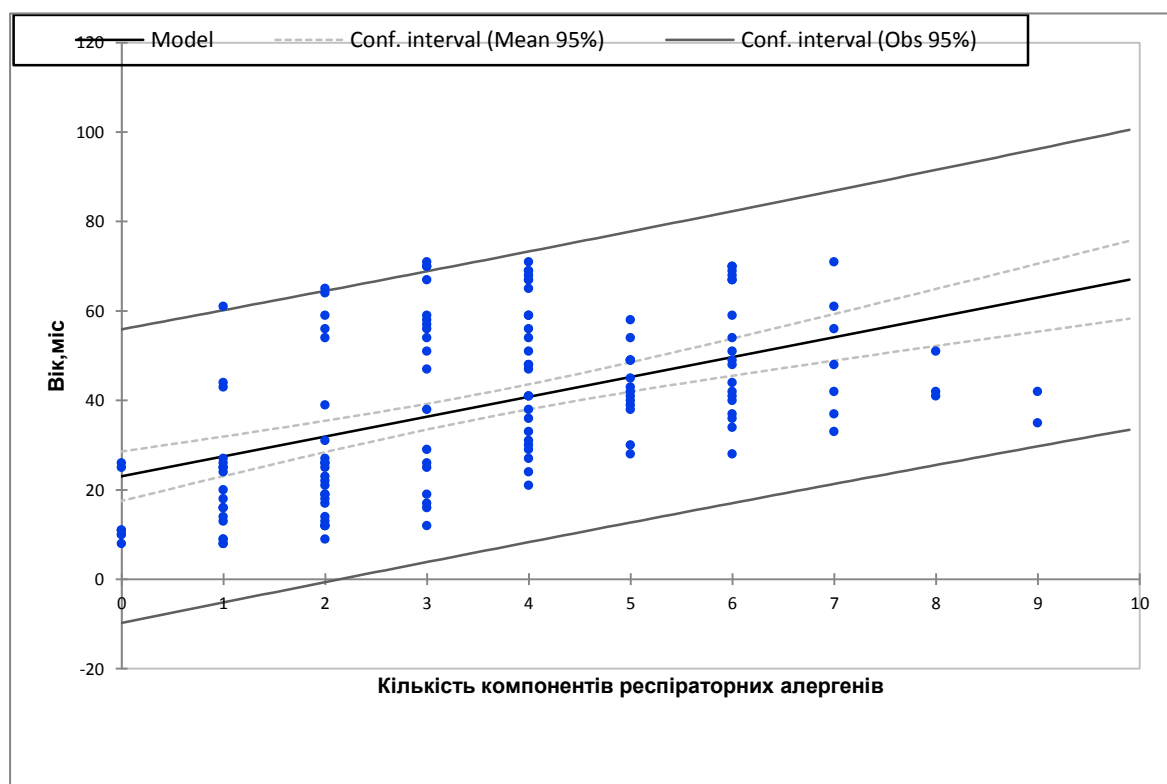


Рисунок 4.17. Кореляційна залежність між віком пацієнтів і сенсibiliзацією до компонентів респіраторних алергенів

При подальшому статистичному опрацюванні первинних даних за допомогою логістичного регресійного аналізу, була визначена ймовірності сенсibiliзації до найбільш поширених молекулярних компонентів респіраторних алергенів залежно від віку.

Так, згідно з результатами логістичного регресійного аналізу у пацієнтів з алергопатологією спостерігалось достовірне зростання ймовірності сенсibiliзації до Der p 1 з віком (хі-квадрат=6,5, $p=0,01$) (рис.4.18).

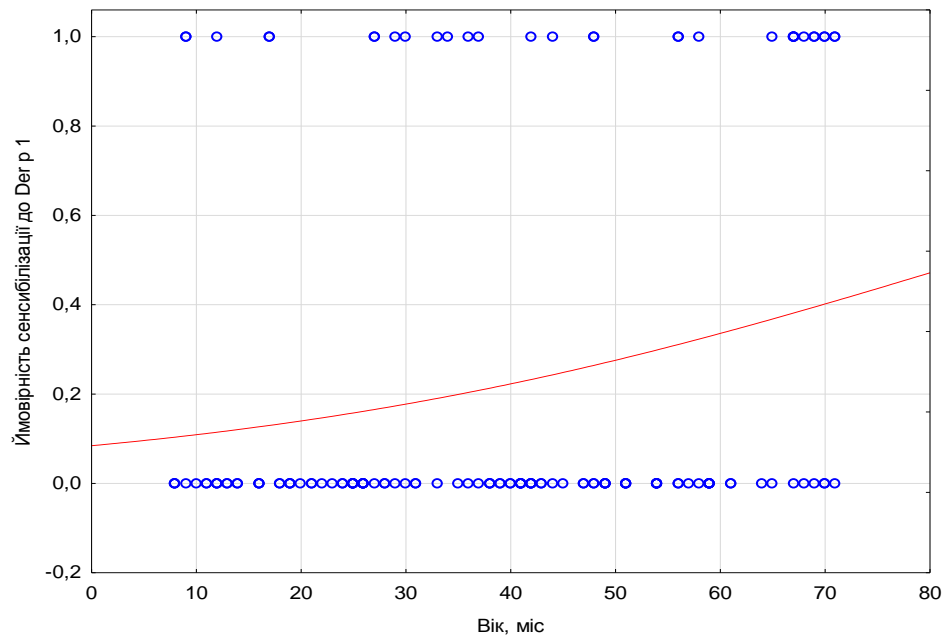


Рисунок 4.18. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibilізації до Der p 1 залежно від віку

Схожа залежність від віку також спостерігалася і щодо сенсibilізації до Alt a 1 (хі-квадрат=2,3, $p=0,008$) (рис. 4.19).

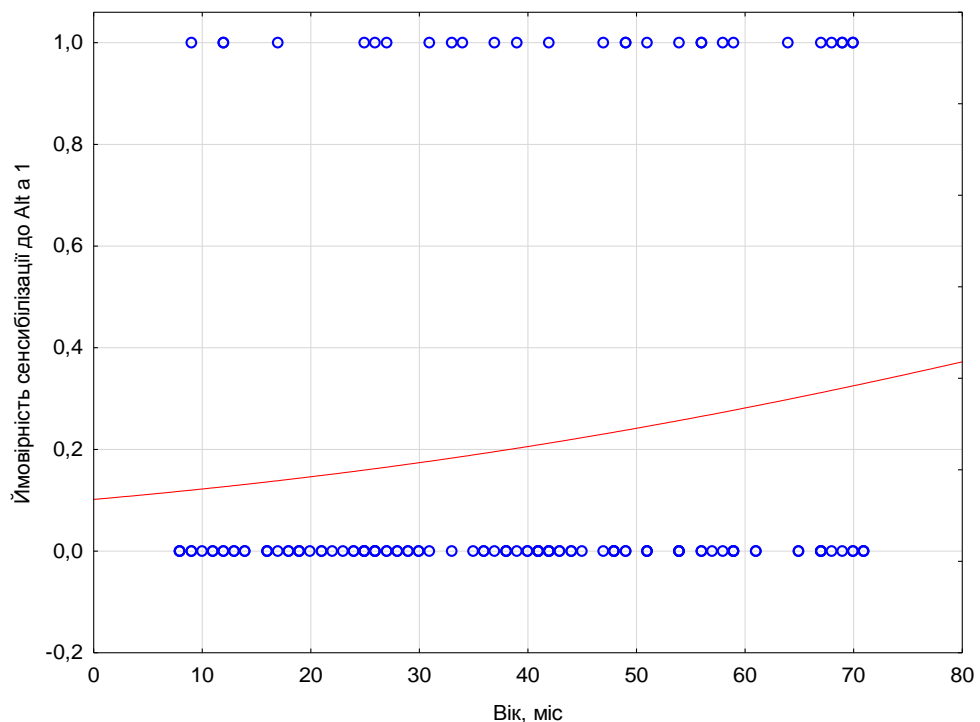


Рисунок 4.19. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibilізації до Art a 1 залежно від віку

Більше того, достовірно встановлено, що з віком спостерігалася зростання ймовірності сенсibilізації до таких компонентів респіраторних

алергенів, як Phl p 1 (хі-квадрат=3,9, p=0,04), Lol p 1 (хі-квадрат=5,3 p=0,006), Amb a 1 (Хі-квадрат=7,1, p=0,007), Art a 1 (хі-квадрат=3,9, p=0,04), Bet v 1 (хі-квадрат=13,9, p=0,001) (рис 4.20 - 4.24).

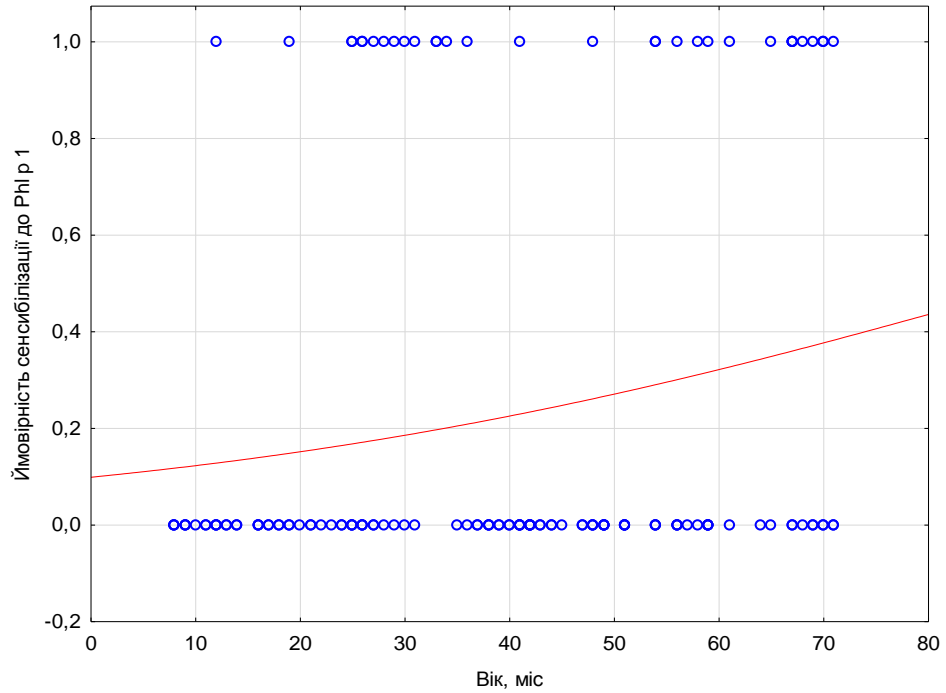


Рисунок 4.20. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibiлізації до Phl p 1 залежно від віку

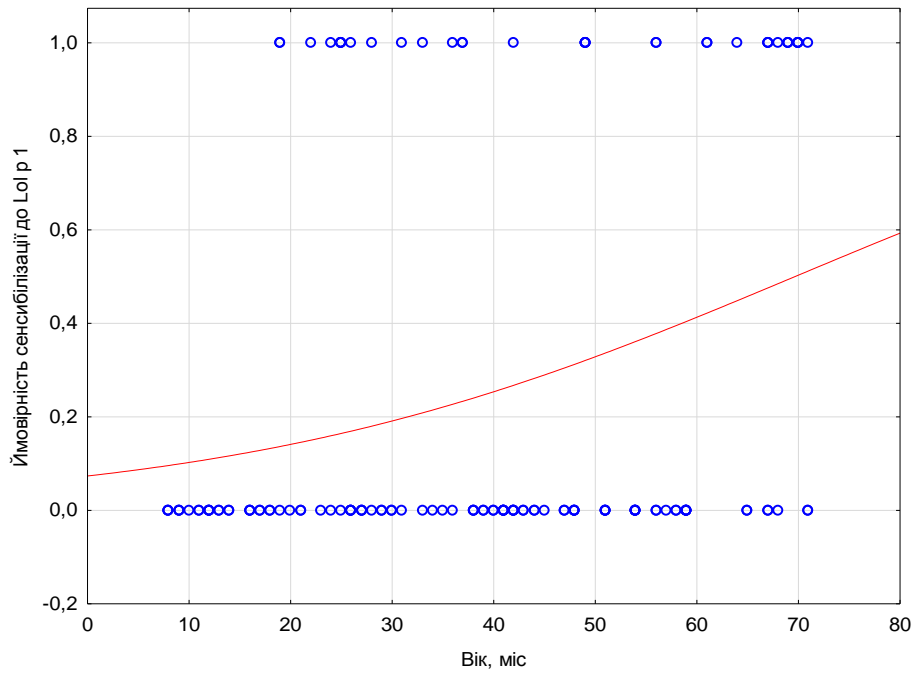


Рисунок 4.21. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibiлізації до Lol p 1 залежно від віку

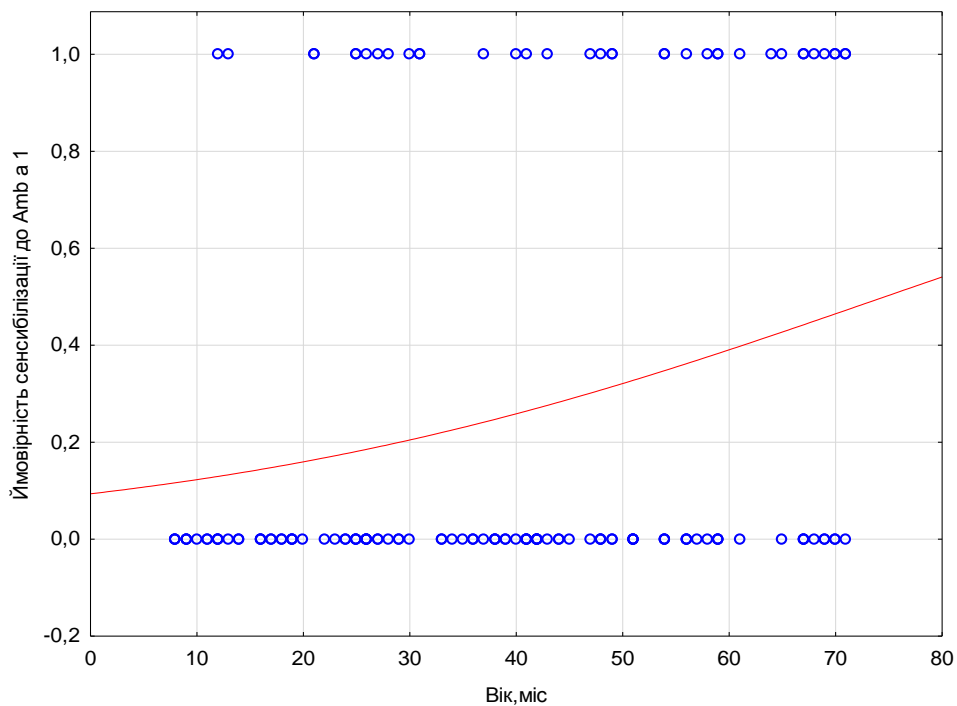


Рисунок 4.22. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibiлізації до Amb a 1 залежно від віку

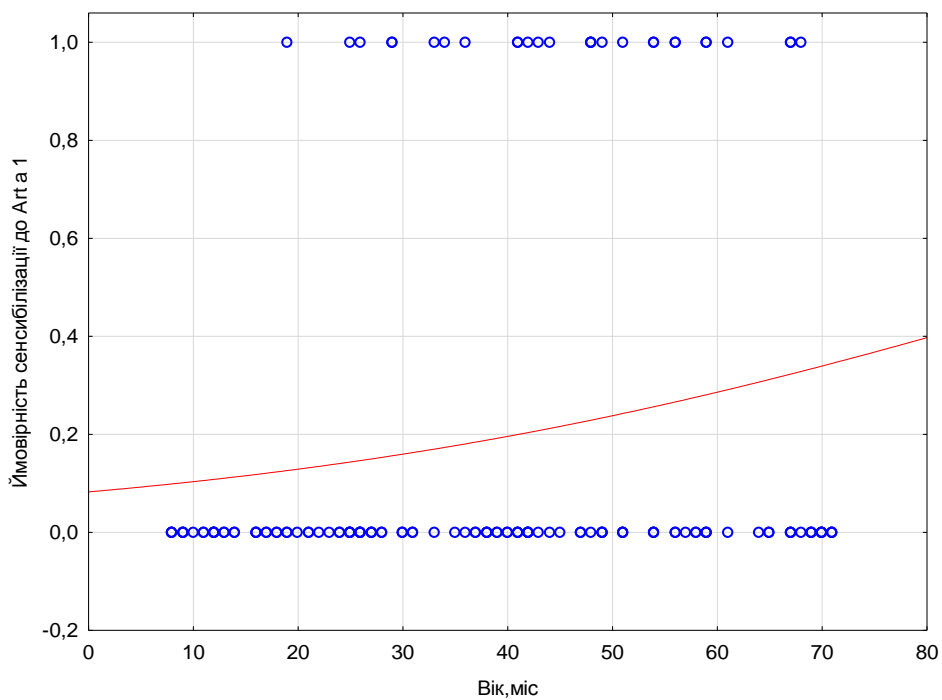


Рисунок 4.23. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibiлізації до Art a 1 залежно від віку

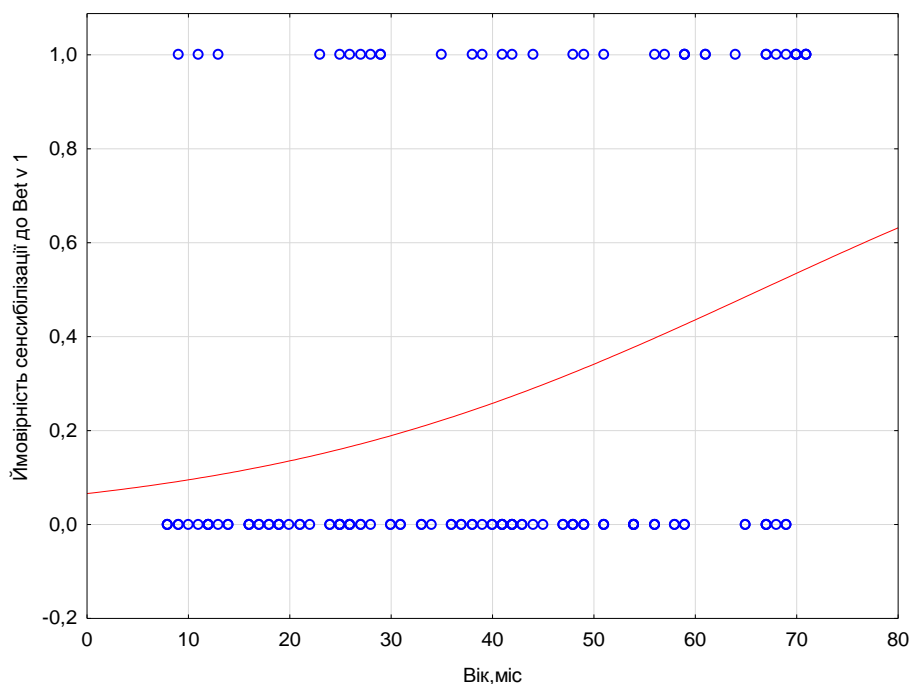


Рисунок 4.24. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibiлізації до Bet v 1 залежно від віку

Як видно з рисунку 4.24, у пацієнтів з алергопатологією старше п'яти років ймовірність сенсibiлізації до Bet v 1 складала більше 40%.

Що цікаво, за даними логістичного регресійного аналізу ймовірність сенсibiлізації до Fel d 1 з віком зменшувалася, однак результати даного взаємозв'язку були недостовірними ($\chi^2=0,48$, $p=0,51$) (рис. 4.25).

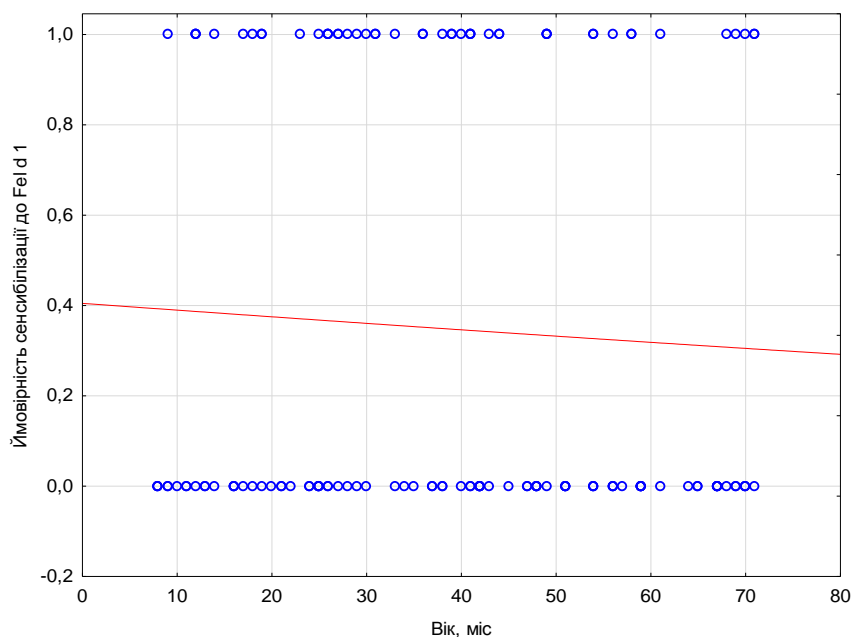


Рисунок 4.25. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibiлізації до Fel d 1 залежно від віку

Таким чином, на підставі логістичного регресійного аналізу нами виявлене достовірне розширення кількісного і якісного складу пилкових алергенів і зменшення сенсibilізації до алергенів домашніх тварин (кота) зі збільшенням віку обстежуваних дітей. Тобто, у дітей старшої вікової групи (3-7 років) прогноз мати полісенсibilізацію різними групами респіраторних алергенів був очевидним, натомість була висока ймовірність формування толерантності до алергенів домашніх тварин.

Ми вирішили проаналізувати взаємозв'язок між харчовими і респіраторними алергенами у дітей різних вікових груп (рис. 4.26, 4.27).

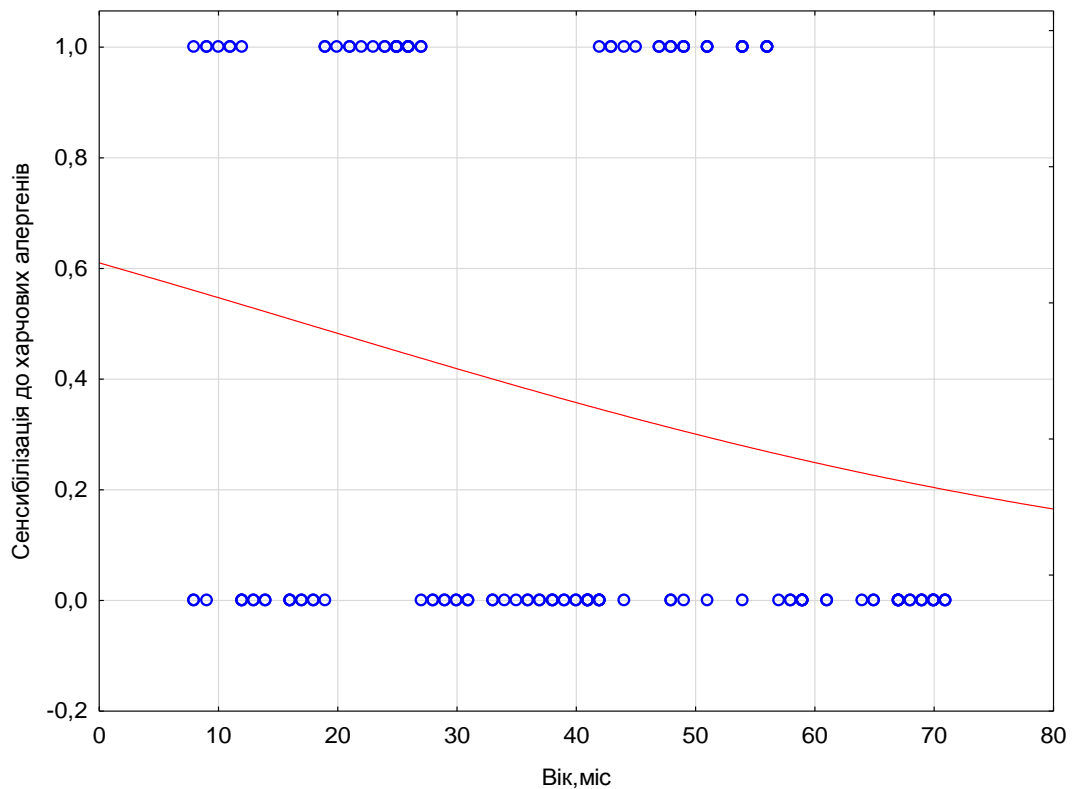


Рисунок 4.26. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibilізації до молекулярних компонентів харчових алергенів залежно від віку

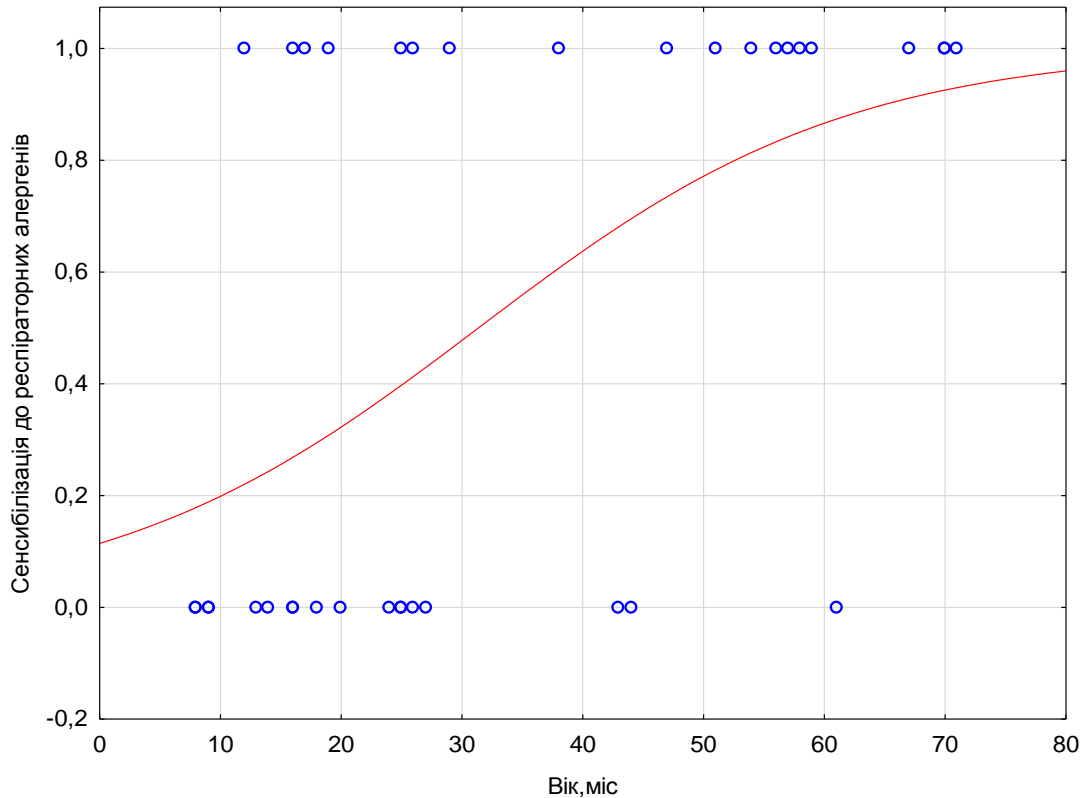


Рисунок 4.27. Логістичний регресійний аналіз ймовірності сенсibilізації до молекулярних компонентів респіраторних алергенів залежно від віку

Як видно з рис. 4.26. та 4.27 з віком кількість пацієнтів з сенсibilізацією до харчових алергенів достовірно зменшувалася (Хі-квадрат=11,6, $p=0,0006$) при наростанні сенсibilізації до молекулярних компонентів респіраторних алергенів (хі-квадрат=4,6, $p=0,00001$).

Таким чином, опрацювавши дані багатокомпонентних досліджень на підставі проведення ALEX і порівнявши їх з результатами попередніх етапів діагностики (анамнестичних і клінічних даних, ШПТ та пакетів молекулярних досліджень) ми виявили наступні особливості у дітей різних вікових груп:

1-а група (діти до 1-го року) – за даними однофакторного дисперсійного аналізу найчастіше верифіковані персистуючий алергічний риніт, атопічний дерматит і загроза БА. Кількість дітей, сенсibilізованих від

одного до трьох харчових алергенів була найбільшою. Серед харчових алергенів поширені компоненти яйця, бобових і коров'ячого молока. Порівняно з дітьми старших вікових груп, кількість сенсibilізованих респіраторними алергенами була найменшою, серед яких були компоненти домашніх тварин (кота Fel d 1), кліщів домашнього пилу (Der p 1), цвілевих грибів (Alt a 1).

2-а група (діти 1-3 роки) - за даними однофакторного дисперсійного аналізу найчастіше верифіковані загроза БА, персистуючий АР, персистуючий АР+загроза БА. Кількість дітей, сенсibilізованих до харчових алергенів зменшувалась, однак збільшувалась кількість компонентів конкретного харчового продукту від трьох до чотирьох. Кількість дітей, сенсibilізованих до респіраторних алергенів збільшувалась порівняно з 1-ю групою, серед яких найчастіше виявлялись компоненти домашніх тварин (Fel d 1), трав (Phl p 1, Lol p 1).

3-я група (діти від 3-х до 6-ти років) - за даними однофакторного дисперсійного аналізу найчастіше верифікована коморбідна патологія у вигляді персистуючого алергічного риніту+БА, персистуючого алергічного риніту+загроза БА, інтермітуючого алергічного риніту. Кількість дітей, сенсibilізованих до харчових алергенів була найменшою на тлі більшої частоти виявлення (від шести до семи) компонентів харчових алергенів фруктів, бобових, горіхів та насіння. Кількість осіб, сенсibilізованих до респіраторних алергенів була найбільшою порівняно з попередніми групами і найчастіше це були компоненти бур'янів (Amb a 1), весняних дерев (Bet v 1), домашніх тварин (Fel d 1).

Таким чином встановлено, що з віком кількість дітей, сенсibilізованих до харчових алергенів зменшується за рахунок зменшення сенсibilізації до компонентів коров'ячого молока та яєць, натомість розширюється спектр сенсibilізації до компонентів фруктів, бобових, горіхів і насіння за рахунок перехресних реакцій з респіраторними алергенами.

На підставі логістичного регресійного аналізу, визначено, що сенсibilізація респіраторними алергенами збільшується з віком з особливістю формування толерантності до алергенів домашніх тварин (кота) і збільшення сенсibilізації до пилоквих алергенів, особливо весняних дерев.

Доведено, що сенсibilізація харчовими алергенами достовірно вище асоційована з атопічним дерматитом, натомість, сенсibilізація респіраторними алергенами – з алергічним ринітом і БА у різних комбінаціях.

Коморбідна патологія асоційована з БА найчастіше виявлена у дітей старшої вікової групи і асоціювалась з сенсibilізацією до харчових алергенів у кількості до семи на тлі ко- та полісенсibilізації різними групами пилоквих алергенів.

Виконання багатокомпонентних досліджень ALEX є ефективним для прогнозування формування БА, а також тяжкої коморбідної алергопатології навіть у дітей молодших вікових груп, зокрема, у віці 1-3 роки.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях

1. Алергічний риніт у дітей / Заболотний ДІ, Лайко АА, Охотнікова ОМ, ... Шарікадзе ОВ. та ін. Київ: Логос; 2016. 216 с.
2. Шарікадзе ОВ. Сучасні можливості алергодіагностики у дітей віком 3-5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 2: 442-9.
3. Zubchenko SO, Sharikadze OV. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patient of central and west region in Ukraine. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 56-61.
4. Зубченко С, Чопяк В, Колінковський О, Юрєв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю сенсibilізації пацієнтів західного регіону України. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;3:45-59.

- 5 Шарікадзе ОВ. Спосіб діагностики алергічних захворювань. Патент України на корисну модель №134124. Промислова властність.2015;2.
6. Zubchenko S, Sharikadze O, Maruniak S. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patient with pollen extract. Wiadomości Lekarskie. 2019; 72(3): 391-4.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ РІЗНИМИ ГРУПАМИ ІНГАЛЯЦІЙНИХ АЛЕРГЕНІВ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) або алерговакцинація (за термінологією ВООЗ) визначена єдиним, етіопатогенетичним і хворобомодифікуючим методом лікування, здатним змінити природний перебіг алергічних хвороб. Необхідність проведення даного виду лікування у певної групи пацієнтів з алергічними хворобами, в т. ч. дитячого віку, чітко визначена у діючих вітчизняних і міжнародних рекомендаціях і протоколах. Рекомендований вік початку АСІТ складає 5 років, проте в наш час постала необхідність початку АСІТ з більш молодшого віку – 3-х років. Це стало можливим завдяки використанню сучасних високо очищених алергенних екстрактів, які в першу чергу використовуються для сублінгвального введення (СЛІТ). Важливими аспектами успішного проведення АСІТ є правильний вибір екстрактів для шкірної прик-діагностики (ШПТ) і препаратів для лікування, а також її безпечність.

З огляду на вищеописане, метою наступного етапу нашої роботи було дослідження можливості використання, оцінки ефективності і безпечності застосування СЛІТ у дітей дошкільного віку, хворих на алергічний риніт і/ чи БА, із сенсibilізацією до різних груп респіраторних алергенів (КДП, алергенів трав, дерев, бур'янів, цвілевих грибів, домашніх тварин), яка була діагностована за результатами ШПТ і молекулярних досліджень.

5.1 Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами кліщів домашнього пилу у дітей дошкільного віку

На першому етапі дослідження 1500 пацієнтам віком $4,1 \pm 0,9$ (від 1-го місяця до 6-ти років), які звернулись на консультативний прийом на кафедру педіатрії №1 національної медичної академії післядипломної освіти імені Шупика, Національну дитячу лікарню "ОХМАТДИТ" і дитячу поліклініку "ОХМАТДИТ" з анамнестичними і клінічними даними алергічного характеру за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), уніфікованим клінічним протоколом «Алергічний риніт» (2017) було верифіковано різні алергічні хвороби (АР і/або БА) і проведено ШПТ екстрактами різних груп респіраторних алергенів.

У 544 (36,2%) осіб виявлена сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу, з них лише 60 (11,0%) дітей мали моносенсибилізацію. У решти, 484 (89,0%) мала місце полісенсибилізація і найчастіше в комбінації з сумішами алергенів весняних дерев, цвілевих грибів (*Alternaria alternata*), домашніх тварин (кіт, собака).

Серед з виявленою сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу у 205 пацієнтів (37,6%) було верифіковано діагноз алергічної БА у поєднанні з персистуючим алергічним ринітом. У 55 дітей (26,8%) БА мала інтермітуючий перебіг, 150 дітей (73,2%) було діагностовано персистуючий перебіг БА, серед цих дітей 29,3% мали легкий перебіг захворювання, переважна більшість - 60,7% дітей, мала середньо-тяжкий перебіг і у 10% - тяжкий перебіг захворювання. Поєднання різних варіантів БА з алергічним ринітом та атопічним дерматитом спостерігалось у 74 дітей (13,6%).

У випадку сенсibiliзації до побутових кліщів домашнього пилу діагноз ізольованої БА був у 48 (8,8%) дітей. А 132 (24,3%) дитини з підтвердженим діагнозом алергічний риніт мали високий ризик розвитку БА із урахуванням високих показників індексу ризику астми. Решту, 133 особи склали діти з алергічним ринітом, як ізольованим, так і разом з алергічним кон'юнктивітом та/ або атопічним дерматитом.

З метою вибору препарату для проведення специфічної імунотерапії, а також для прогнозування ефективності СЛІТ 153 дітям з установленою за даними шкірних прик-тестів моно- та полісенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу, була проведена молекулярна діагностика.

Для визначення можливостей використання у дитячому віці існуючого алгоритму прогнозу ефективності СЛІТ, який впроваджений у дорослих був використаний наступний алгоритм прогнозу, наведений в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Алгоритм прогнозу сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дітей раннього та дошкільного віку сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу

ШПТ «+»	ШПТ «+»	ШПТ«+»/«-»
r Der p1, r Der p 2 «+»	r Der p1, r Der p 2 «+»	r Der p1, r Der p 2 «-»
r Der p10 «-»	r Der p10 «+»	r Der p10 «+»/«-»
ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

Як бачимо з таблиці 5.1, згідно існуючим рекомендаціям висока ефективність СЛІТ алергенами кліщів домашнього пилу прогнозується при наявності сенсibiliзації лише до мажорних алергенів r Der p1 та r Der p 2. При поєднанні сенсibiliзації до мажорних (r Der p1 та r Der p 2) і мінорних алергенів (r Der p10), ефективність СЛІТ прогнозується, як середня. У той же час, низька ефективність передбачається у пацієнтів з виявленою сенсibiliзацією тільки до мінорних алергенів (r Der p10).

Таким чином, використовуючи дані компонентної діагностики для проведення СЛІТ було відібрано 87 дітей з високим – наявність виключно мажорних компонентів кліщів домашнього пилу (64,4% осіб) і середнім – наявність як мажорних так і мінорних компонентів кліщів домашнього пилу (35,6% осіб) прогнозами ефективності.

У подальшому – 67 пацієнтів розпочали СЛІТ і увійшли до 1-ї групи дослідження; 20 пацієнтів відмовилися від СЛІТ і склали групу порівняння (2-а група). Причинами відмови були: висока вартість лікування, віддаленість алерголога, сумніви в результатах.

Дітям, які увійшли в групу лікування СЛІТ призначалась терміном на 3 роки та з використанням стандартизованих сублінгвальних екстрактів алергенів зареєстрованих в Україні і дозволених у дітей з 3-х років, згідно інструкції до використання.

За час проведення дослідження пацієнтам заплановано 4 контрольних візити до алерголога в рік, у разі необхідності – додатковий контрольний візит.

Під час спостереження в обох групах пацієнтів кожні 6 місяців оцінювалися клінічні симптоми захворювання за візуальною аналоговою шкалою, проводилися контрольні шкірні прик-тести та визначалися показники sIgE до мажорних та мінорних алергенів кліщів домашнього пилу. Крім того, у дітей обох груп щорічно протягом трьох років оцінювалася частота розвитку гострих респіраторних інфекцій.

Пацієнти обох груп отримували відповідну протоколам базисну терапію. При необхідності для контролю респіраторних симптомів призначалися антигістамінні препарати 2-го покоління, інгаляційні бета-агоністи, ІГКС і антлейкотрієнові препарати.

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу подано в таблиці 5.2.

Як бачимо з таблиці 5.2, вірогідної різниці у більшості клініко-лабораторних показників між групами дослідження не спостерігалось. Звертає увагу, що діти із наявною сенсibiliзацією до мажорних і мінорних компонентів увійшли в групу контролю. Таким чином, для всіх пацієнтів групи СЛІТ передбачався прогностично високий рівень ефективності СЛІТ, згідно алгоритму. Виявлена клінічна симптоматика пацієнтів обох груп, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пилу, виражена в різних ступенях

тяжкості та відповідає нозологіям, які представлені в обох групах рівною мірою.

Таблиця 5.2

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу, абс.ч.(%)

Показник	1-а група, n=67	2-а група, n=20
Стать, n (%)		
- чоловіча	46 (68,7)	13 (65,0)
- жіноча	21 (31,3)	7 (35,0)
Вік (M±m), роки	4,3±0,8	3,82±1,25
Клінічні симптоми, n (%)*		
- Ринорея	58 (86,6)	20 (100,0)
- Кон'юнктивіт	6 (8,9)	3 (15,0)
- Свербіж	3 (4,5)	1 (5,0)
- Утруднене дихання	23 (34,3)	7 (35,0)
- Кашель	55 (82,0)	17 (85,0)
- Шкірні симптоми	18 (26,9)	6 (30,0)
Клінічні діагнози, n (%)*		
- ПАР+загроза БА	21(31,3)	4(20)
- ПАР	18 (26,9)	7(35)
- БА+ПАР	11(16,4)	3(15)
- БА	8(11,9)	4(20)
- БА+ПАР+АД	9(13,4)	2(10)
ШПТ з КДП (M±m), мм	8,7±4,1	7,9±3,3
Пацієнти з моносенсibiliзацією, n (%) за даними ШПТ	37 (55,2)	11 (55,0)
sIgE, kU/l (M±m)		
- r Der p1	48,8±40,4	35,3±24,4
- r Der p2	36,1±29,8	28,1±15,8
- r Der p10	0,02±0,01**	0,5±0,01

Примітка: * - можливо поєднання симптомів

** - p<0,05 порівняно з результатами другої групи

Показники шкірних прик-тестів були схожі в обох групах. Так, моноенсибілізація до кліщів домашнього пилу виявлялась у 37 (55,2%) дітей 1-ї групи, з яких у 35 (94,6%) випадках фіксувалась позитивна реакція як на *D. pteronyssinus*, так і на *D. farina*. Результати шкірних прик-тестів 2-ї групи дітей показали наявність, моноенсибілізації до *D. pteronyssinus* та / або *D. farina* у 11 (55,0%) дітей. Слід також відзначити, що достовірної різниці між групами дослідження щодо середніх рівнів мінорних і мажорних алергенів не виявлялося.

Для оцінки клінічної ефективності СЛІТ у дітей першої та другої групи спостереження використовувалися показники, обчислені за допомогою візуальної аналогової шкали. Результати показників ВАШ, що отримані протягом 3-річного динамічного спостереження подано в таблиці 5.3.

Аналіз даних таблиці 5.3 свідчить про наявність достовірних ($p < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями відмінностей у показниках ВАШ в групі дітей, які отримували СЛІТ до початку терапії і вже через 6 місяців її застосування.

Зокрема, виявлено достовірне зниження носових симптомів, до яких належить закладеність носа, ринорея, свербіж і чихання. Так, найбільш виражений симптом «закладеність носа» до початку терапії оцінювався в $46,6 \pm 13,7$ мм, тоді як через 6 міс. даний показник достовірно знижувався у 1,7 разів ($p = 0,031$) і складав $27,6 \pm 20,2$ мм. Через 12 та 24 місяці проведення СЛІТ симптом «закладеність носа» становив $18,2 \pm 1,8$ мм і $6,8 \pm 1,1$ мм, відповідно, що у 2,5 ($p = 0,014$) та у 6,9 ($p = 0,003$) разів менше порівняно з вихідним значенням. Надалі, через три роки показник «закладеність носа» становив $5,4 \pm 1,8$ мм, що вірогідно в 8,6 разів ($p = 0,001$) менше, ніж до лікування (табл.5.3, рис.5.1).

Таблиця 5.3

Показники ВАШ у дітей під час проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії кліщами домашнього пилу і дітей групи порівняння

Ознака, мм (0-100)	1 група (n=67)					2 група (n=20)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми (¹ – носові симптоми, ² – неносові симптоми)										
Чихання ¹	36,6±28,4	11,4±1,2*	7,6±0,8*	6,8±0,1*	4,2±1,6*	36,3±23,6	19,2±10,1*	17,7±4,6*	24,7±9,5	32,2±7,1 [^]
Ринорея ¹	45,8±7,4	11,8±0,1*	10,4±1,2*	4,6±0,8*	3,2±0,1*	38,2±18,4	31,4±8,3	34,8±12,3	40,1±11,7	37,8±19,5 [^]
Свербіж носа ¹	17,6±10,8	11,6±7,8*	8,4±0,4*	1,6±0,4*	1,3±0,2*	20,8±5,6	15,3±7,4	11,8±6,1	18,8±0,5	19,6±5,4 [^]
Закладеність носа ¹	46,6±13,7	27,6±20,2*	18,2±1,8*	6,8±1,1*	5,4±1,8*	49,2±21,7	41,3±24,2	39,8±18,3	46,4±19,2	39,9±12,4 [^]
Свербіж очей ²	19,5±8,4	12,4±6,1	4,3±1,8	3,6±1,8	2,2±0,9	23,4±7,3	17,4±4,5	15,4±8,7	20,5±7,9	20,8±11,2 [^]
Почервоніння очей ²	33,1±13,2	24,1±11,3	14,8±2,3	8,9±7,4	4,1±3,9	32,4±15,3	26,5±11,4	22,7±10,3	29,2±12,8	27,5±13,7 [^]
Виділення з очей ²	28,1±7,4	17,3±6,5	9,4±3,8	6,3±3,4	3,9±1,2	31,5±12,4	27,9±9,4	25,3±8,9	26,2±7,8	30,2±6,4 [^]
Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	52,3±21,1	27,1±9,2	21,1±7,8	13,5±4,2	5,4±2,3	49,3±19,6	42,5±14,5	38,9±16,2	41,8±14,7	39,4±10,4 [^]
Кашель	48,6±21,1	27,4±16,8*	14,8±6,2*	5,2±1,5*	3,6±0,8*	53,2±1,3	31,5±17,8*	38,6±17,3*	47,8±8,1	40,7±7,9 [^]

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями; [^] – $p < 0,05$ – порівняно між групами дослідження

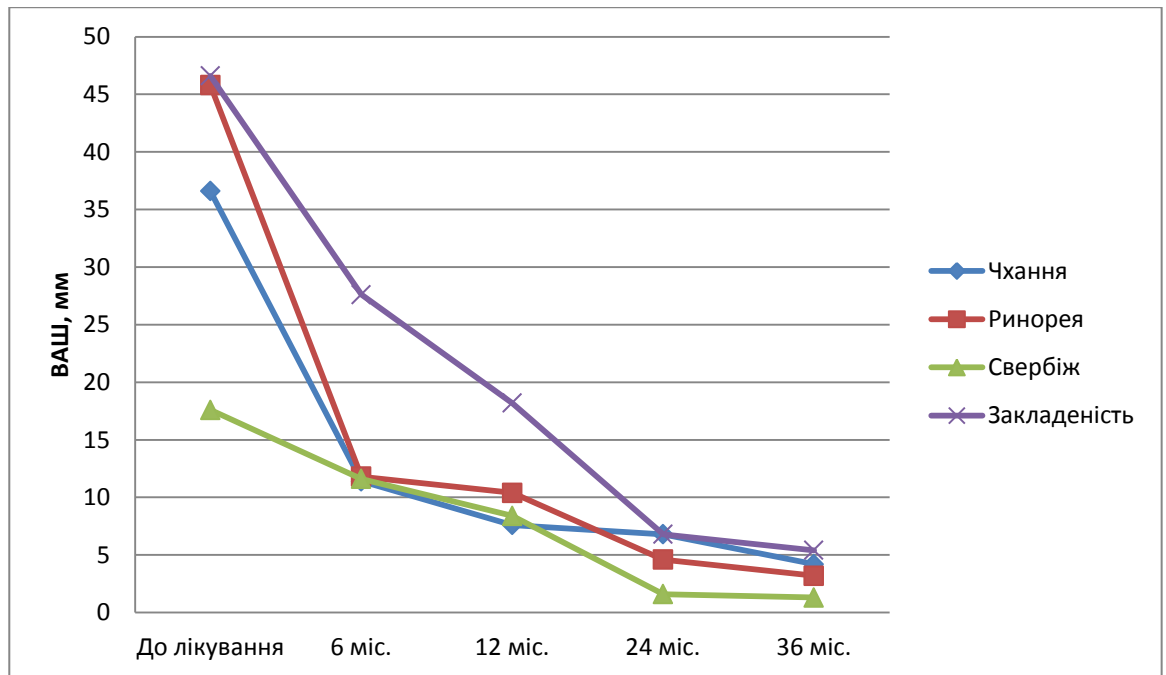


Рисунок 5.1. Результати оцінки носових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів, які отримували СЛІТ кліщами домашнього пилу

Щодо показника «ринорея», визначено достовірне зниження його оцінки на всіх етапах СЛІТ. Так, уже через 6 місяців спостерігалось істотне зниження оцінки «ринореї» майже у 4 рази ($p=0,017$) з $45,8\pm 7,4$ мм до $11,8\pm 0,1$ мм. На наступних етапах спостереження виявлялось подальше зменшення даного симптому. Зокрема, показник «ринорея» достовірно знижувався у 4,4 рази ($p=0,004$), 9,9 ($0,003$) та 14,3 ($p=0,001$) разів через 12, 24 і 36 місяців, відповідно, порівняно з вихідним значенням (табл.5.3, рис.5.1).

Як видно з таблиці табл. 5.3, внаслідок проведення СЛІТ у пацієнтів 1-ї групи істотно зменшилося чихання. Зокрема, через 3 роки дана симптоматика практично зникла та залишалася на рівні $4,2\pm 1,6$ мм, що в 8,7 разів ($p=0,005$) було нижчим порівняно з вихідним значенням. Щодо показника ВАШ «свербіж носа»: протягом 3 років прийому СЛІТ спостерігалось також достовірне зниження оцінки даної симптоматики з $17,6\pm 10,8$ мм до $1,3\pm 0,2$, що у 13,5 разів ($p=0,001$) нижче вихідних значень (табл. 5.3, рис. 5.1).

При аналізі результатів оцінки неносових симптомів (свербіж, почервоніння і виділення з очей), нами відмічена їх аналогічна до носових симптомів динаміка. Так, у пацієнтів 1 групи достовірні зміни даних показників спостерігалися уже після шестимісячного прийому СЛІТ. Власне через 6 міс. СЛІТ показник «свербіж очей» достовірно знижувався у 1,6 рази ($p=0,013$), показник «почервоніння очей» у 1,4 рази ($p=0,037$) та «виділення з очей» у 1,6 рази ($p=0,01$). (табл. 5.3, рис. 5.2).

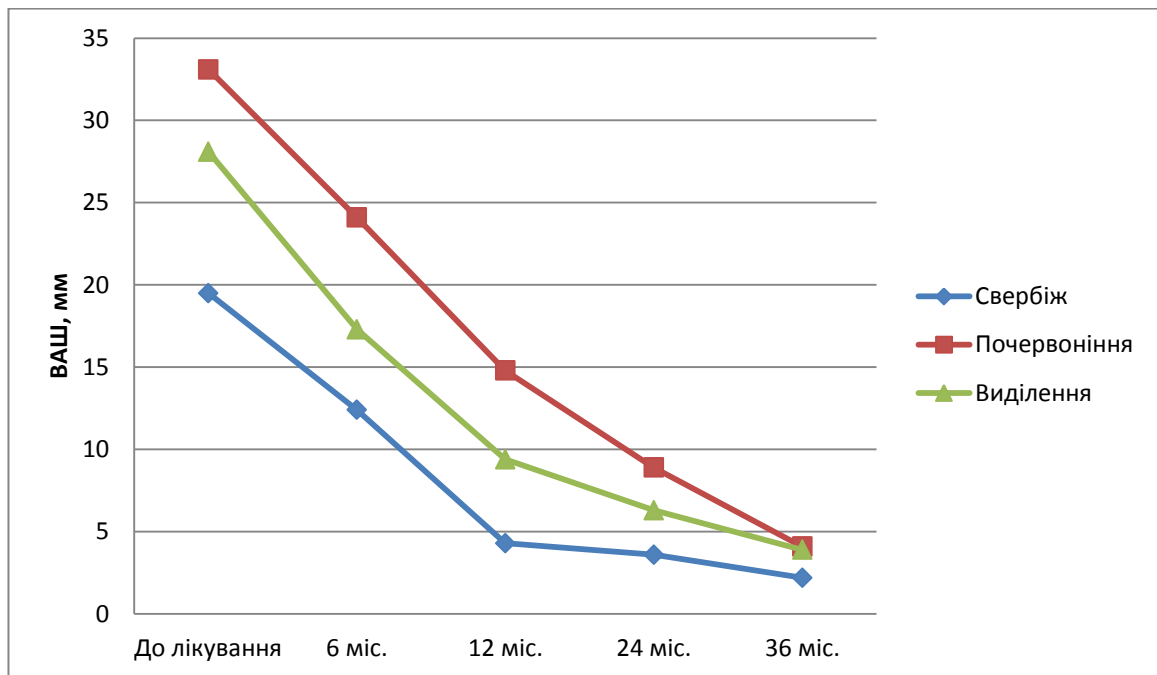


Рисунок 5.2. Результати оцінки неносових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів, що отримували СЛІТ кліщами домашнього пилу

Загалом, у результаті проведеного трьох річного лікування у пацієнтів 1 групи спостерігалось достовірне зниження показників «свербіж очей» у 8,9 рази ($19,5\pm 8,4$ мм проти $2,2\pm 0,9$ мм ($p=0,008$)), «почервоніння очей» у 8,1 рази ($33,1\pm 13,2$ мм проти $4,1\pm 3,9$ мм ($p=0,003$)) і показника «виділення з очей» у 7,2 рази ($28,1\pm 7,4$ мм проти $3,9\pm 1,2$ мм ($p=0,001$)).

Стосовно оцінки симптомів астми за шкалою ВАШ (кашлю та утрудненого дихання), то нами відмічена значна регресія їх проявів після проведеного трьох річного лікування з використанням СЛІТ. Так, показник

«кашель» до початку терапії оцінювався в $48,6 \pm 21,1$ мм, що клінічно проявлялося наявністю у 61,2% дітей середньої тяжкості і тяжких симптомів кашлю, особливо в нічний час і ранкові години. У динаміці спостереження відмічена достовірна регресія ознак до $27,4 \pm 16,8$ мм через 6 міс. ($p=0,021$), до $14,8 \pm 6,2$ мм – 12 міс. ($p=0,0031$), до $5,2 \pm 1,5$ мм – 24 міс. ($p=0,0012$), та до $3,6 \pm 0,8$ мм через 36 місяців ($p=0,0008$) (табл. 5.3, рис 5.3).

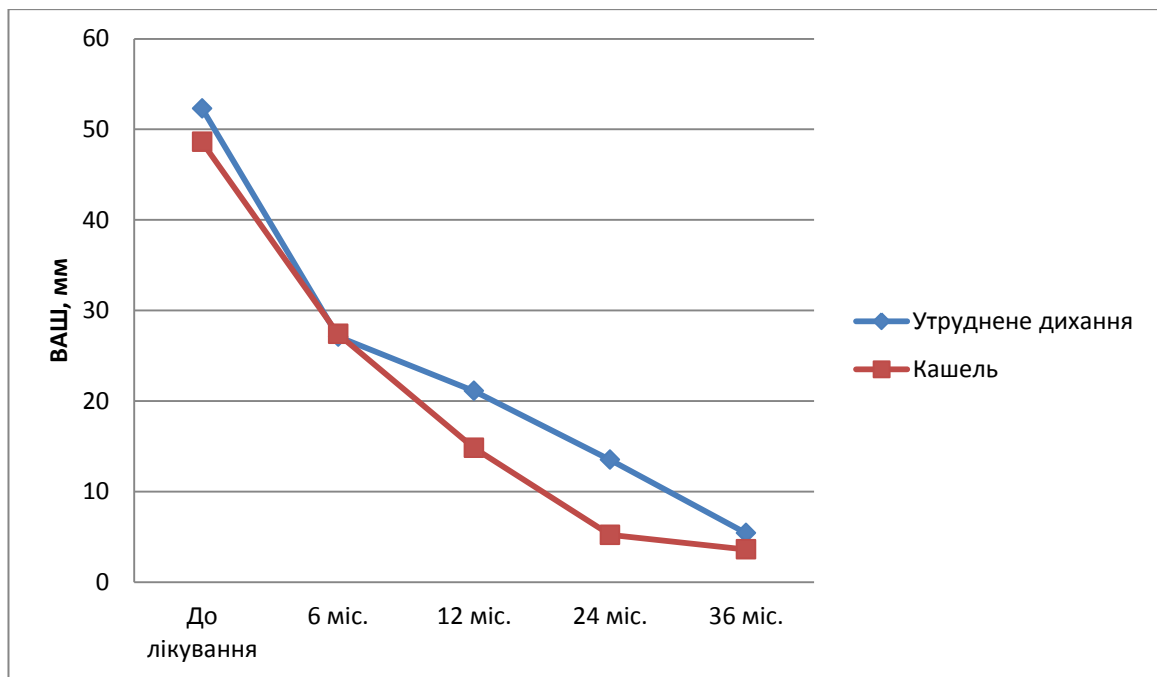


Рисунок 5.3. Результати оцінки симптомів астми за шкалою ВАШ у пацієнтів, які отримували СЛІТ кліщами домашнього пилу

Загалом, до кінця першого року терапії у 56,72% дітей проявлялась лише мінімальна або легка симптоматика у вигляді періодичного покашлювання у ранкові години, без нічних пробуджень. Вже до закінчення 3-го року СЛІТ симптоматика кашлю була практично відсутня (табл. 5.3, рис.5.3).

Продемонстровано також достовірну регресію показника «утруднене дихання». Таким чином, за 3 роки проведення СЛІТ спостерігалось достовірне зниження оцінки даного показника з $52,3 \pm 21,1$ мм до $5,4 \pm 2,3$ мм, що у 9,7 рази ($p=0,002$) нижче за вихідні значення.

На основі порівняльного аналізу ефективності лікування пацієнтів 1-ї групи (СЛІТ) і 2-ї групи (лише базисна терапія), нами встановлено достовірні відмінності між результатами лікування в обох групах (рис.5.4).

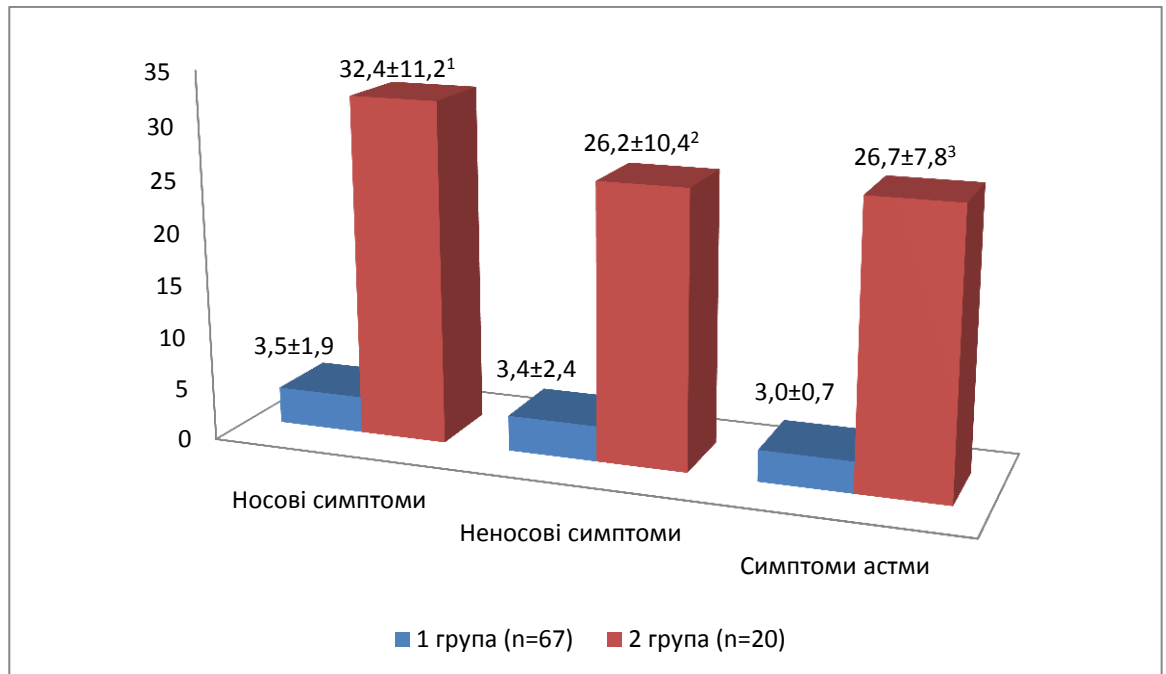


Рис.5.4. Порівняльна характеристика результатів 3-х річного лікування у групах дослідження згідно з показниками ВАШ

Примітки: ¹ – $p=0,012$ порівняно з вихідним значенням;

² – $p=0,004$ порівняно з вихідним значенням;

³ – $p=0,002$ порівняно з вихідним значенням;

Як видно з рисунку 5.4, через 36 місяців лікування у групах дослідження виявлялись достовірні відмінності між показниками ВАШ. Так, через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 9,3 разів ($p=0,012$) менше, а неносові симптоми – у 7,7 разів ($p=0,004$) менше порівняно з пацієнтами 2-ї групи.

Подібну динаміку відмінностей між групами дослідження виявлено також стосовно симптомів астми. Зокрема, через три роки проведеного лікування дані показники у пацієнтів 1-ї групи були у 8,9 ($p=0,002$) разів достовірно нижчими відносно групи порівняння (рис. 5.4).

Акцентуємо увагу на той факт, що у дітей 2-ї групи, які отримували базисну терапію, через 12 місяців проведеного лікування деякі показники поверталися практично до вихідного стану, на відміну від 1-ї групи досліджуваних. Необхідність отримування базисної терапії можна продемонструвати на такому прикладі: якщо пацієнти 1-ї групи з діагнозом БА отримували Флутіказона пропіонат на початку терапії постійно в дозі 2,0 мг-4,0 мг, то вже наприкінці першого року СЛІТ дозу зменшили до 1,0 мг-2,0мг, а на третьому році потреба у флутіказоні пропіонаті дозою 1,0 мг виникала лише в одиничних випадках, решту дітей отримували дозу 0,5 мг. На відміну від них, пацієнти 2-ї групи впродовж трьох років дослідження потребували постійного купування приступів БА флутіказона пропіонатом у дозі 2,0 мг - 4,0 мг. Щодо антилейкотрієнових і антигістамінних препаратів, то лише пацієнтам 1-ї групи ці препарати були відмінені повністю.

У даному дослідженні повернення симптомів БА і алергічний риніт у дітей 2-ї групи пов'язано з прихильністю батьків до проведеної лише базисної терапії, яка зазвичай не триває більше 6-12 місяців. Іншою причиною, на нашу думку, була наявність у дітей даної групи високого класу сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу і складнощі контролю над експозицією алергену. Відтак, наявність сукупності цих факторів призводила до повернення симптомів захворювання.

Безпека терапії у дитини вважається особливо важливою складовою будь-якого призначеного препарату. Нами проаналізована переносимість СЛІТ у дітей 1-ї групи за оцінкою батьків/старших дітей. Визначено, що 80,59% пацієнтів оцінили перенесення СЛІТ як «хороше» і 19,4% – як «дуже хороше». За весь час спостереження не було зареєстровано жодної тяжкої алергічної / анафілактичної реакції, пов'язаної з прийманням препарату. У чотирьох (5,9%) дітей при введенні препарату на початкових термінах лікування відмічався свербіж носоглотки і піднебіння. Згадані симптоми у двох дітей пройшли самостійно впродовж 5-8 хвилин. В інших двох осіб виникла необхідність застосування антигістамінних препаратів впродовж

початкових 2-3-х введень СЛІТ. Даний факт можна пов'язати з особливостями імунної системи слизових у дітей і суб'єктивними відчуттями.

На нашу думку, важливим фактором ефективності СЛІТ було також те, що на 2-му і 3-му році проведення специфічної терапії у дітей 1-ї групи в 3,0 ($p=0,042$) і 3,4 ($p=0,037$) рази, відповідно, зменшилась частота респіраторних інфекційних захворювань, які активно проявлялись на фоні алергопатології (рис.5.5). Даний факт підтверджує профілактичне значення СЛІТ щодо попередження розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів.

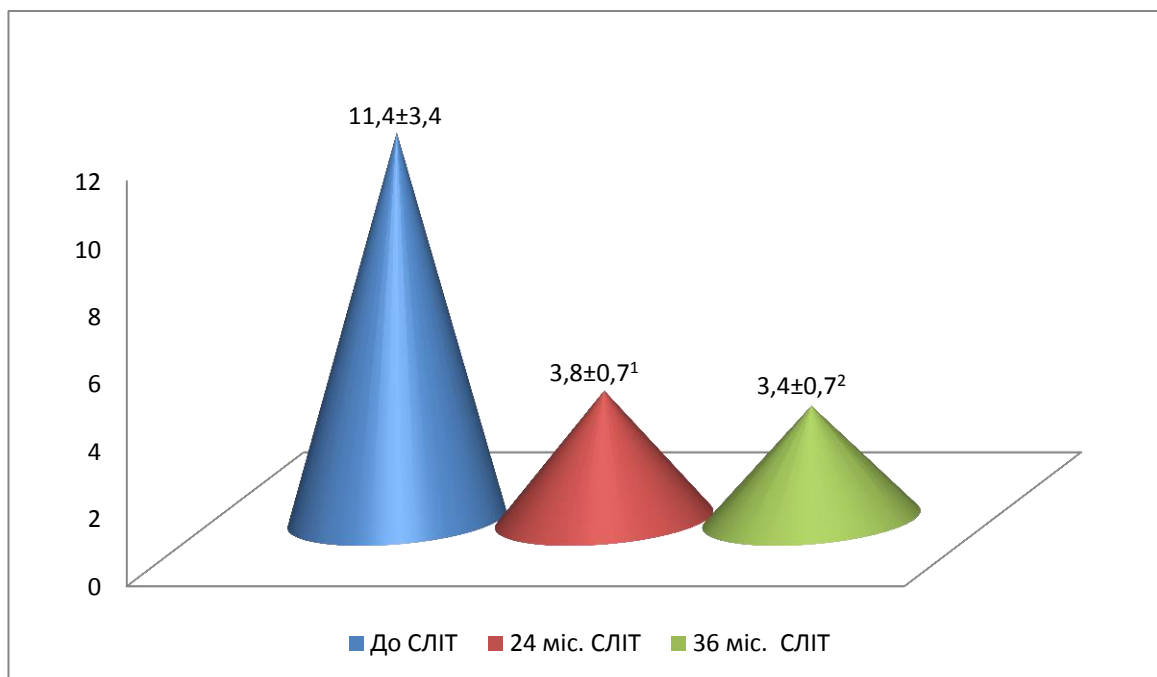


Рис. 5.5. Кількість респіраторних захворювань у дітей 1-ї групи через два та три роки проведення СЛІТ кліщами домашнього пилу, n

Примітки: СЛІТ – сублінгвальна імунотерапія

¹ – $p=0,042$ порівняно з вихідним значенням

² – $p=0,037$ порівняно з вихідним значенням

Таким чином, проведення СЛІТ у дітей з БА та/чи АР, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу продемонструвало вищий клінічний ефект за три роки лікування порівняно з групою дітей, які отримували лише базисну терапію. Цей ефект спостерігався впродовж усіх періодів контролю. СЛІТ

продемонструвала безпечність, оскільки лише у 5,9% спостерігався короткочасний оральний алергічний синдром (ОАС). Проведення СЛІТ демонструє значну роль у профілактиці гострих респіраторних інфекційних захворювань у дітей.

Під час проведення СЛІТ у дітей з персистуючим алергічним ринітом, які мали високий ризик розвитку БА зникли симптоми рецидивуючого бронхообструктивного синдрому, були відсутні кашель та задишка та необхідність у використанні базисної контролюючої терапії вже починаючи з другого року терапії. Також значно знизилися симптоми, які характеризують наявність загострення алергічного риніту. Що безперечно свідчить про профілактичну дію СЛІТ відносно розвитку та прогресії алергічної БА у дітей за умови її призначення з 3-х років життя.

Враховуючи отримані дані, також можна зробити висновок, що використання молекулярної алергодіагностики на етапі виявлення справжньої сенсibiliзації у пацієнтів з БА та/чи алергічний риніт, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пилу та включення алгоритму вибору пацієнтів до призначення СЛІТ дає можливість прогнозувати її ефективність, що забезпечує кращий результат лікування.

5.2 Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами у дітей дошкільного віку

За результатами шкірних прик-тестів серед 1500 пацієнтів сенсibiliзація до екстракту суміші весняних дерев визначена у 420 (28,0%) осіб, з них у 11,9% – моносенсibiliзація, у 88,1% – полісенсibiliзація і найчастіше у поєднанні з кліщами домашнього пилу (зазначено вище). Порівняно з алергенами пилку дерев, сенсibiliзація до бур'янів (амброзія і полин) і трав (тимофіївка лучна) зустрічалися у 345 (23,0%) осіб, а саме: у

330 (95,7%) – до амброзії, у 150 (43,5%) – до полину, 285 (83,8%) – до тимофіївки. У більшості випадків 281 (81,5%) сенсibilізація алергенами трав/бур'янів зустрічалася у полісенсibilізованих пацієнтів і, як правило, в комбінації різних груп пилоквих алергенів, а також з кліщами домашнього пилу.

У пацієнтів було використано аналогічний алгоритм прогнозу ефективності СЛІТ, як і у дітей з сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу. У зв'язку із чим дітям проводилися молекулярні дослідження з метою адекватного вибору препарату для лікування і попереднього прогнозу ефективності СЛІТ (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Алгоритм прогнозу сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дітей раннього та дошкільного віку сенсibilізацією до пилоквих алергенів

ШПТ «+»	ШПТ «+»	ШПТ «+»/«-»
rBet v 1 «+»/ rBet v 2, rBet v 4 «-»	rBet v 1 «+»/ rBet v 2, rBet v 4 «+»	rBet v 1 «-»/ rBet v 2, rBet v 4 «+»/«-»
rAmb a 1 «+»	-	rAmb a 1 «-»
rArt v 1 «+»/rArt v 3 «+»/«-»	-	rArt v 1 «-» /rArt v 3 «-»
rPhl p 1, rPhl p 5 «+»/ rPhl p 7, rPhl p 12 «-»	rPhl p 1, rPhl p 5 «+»/ rPhl p 7, rPhl p 12 «+»	rPhl p 1, rPhl p 5 «-»/ rPhl p 7, rPhl p 12 «+»/ «-»
ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

За результатами молекулярної алергодіагностики, яку проводили 122 особам, сенсibilізованим до пилоквих алергенів, СЛІТ рекомендувалось 99 (81,2%) пацієнтам з високим (80,8% осіб) і середнім (19,2% осіб) прогнозами ефективності. Зауважимо, що пацієнтам з ко-сенсibilізацією до різних груп алергенів, пропонували поетапну СЛІТ, залежно від класу сенсibilізації і періоду початку СЛІТ.

У подальшому – 81 (81,8%) пацієнтам розпочали СЛІТ, з них – 31 дітям лікувальними сумішами алергенів весняних дерев «Betula verrucosa, Alnus

glutinosa, *Fraxinus excelsior*, *Corylus avellana*», 26 особам – алергенами «*Ambrosia elatior*», 18 особам – алергенами «*Phleum pratense*», 6 пацієнтам – алергенами «*Artemisia vulgaris*». Дані пацієнти увійшли до 1-ї групи дослідження. Водночас, 18 (18,2%) пацієнтів, які відмовилися від СЛІТ, склали групу порівняння (2-а група).

Серед пацієнтів із доведеною пилковою сенсibilізацією, які приймали участь на даному етапі, переважна більшість мала діагноз інтермітуючий алергічний риніт: 27(33,3%) дітей з першої групи та 6 (33,3%) дітей другої групи. У 24 (29,6%) дітей першої групи з алергічним ринітом були ознаки загрози формування БА. Діагноз ізольованої БА у даних пацієнтів зустрічався рідше у порівнянні з дітьми, які мали сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу – 8,6% порівняно з 11,9% відповідно; у той же час у пацієнтів з сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу, навіть полісенсibilізованих взагалі не визначався діагноз інтермітуючого алергічного риніту. Ці особливості свідчать про наявність більш високого ризику формування БА для пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів кліщів домашнього пилу порівнюючи з дітьми з сенсibilізацією до пилкових алергенів.

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibilізацією до пилкових рослин подано в таблиці 5.5.

Як бачимо з таблиці 5.5, вірогідної різниці у клініко-лабораторних показниках між групами дослідження не спостерігалось. Звертає на себе увагу високий відсоток у обох групах симптомів ринореї і кон'юнктивіту. Як і слідувало очікувати, пацієнти з сенсibilізацією до весняних дерев мали загострення симптоматики ранньою весною, а особи з сенсibilізацією до трав/бур'янів – на початку літа, з утриманням аж до середини осені. Також цікаво, що у 28 (28,3%) дітей спостерігались типові для полінозу візуальні симптоми по типу периорбітального «алергічного сьйва» і «алергічного салюту». Наявність орального алергічного синдрому (ОАС) виявлена у 20 (20,20%) осіб при споживанні сирих фруктів/овочів.

Таблиця 5.5

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibilізацією до пилоквих рослин, абс.ч.(%)

Показник	1-а група, n=81	2-а група, n=18
Стать, n (%)		
- чоловіча	49 (60,5)	11 (61,1)
- жіноча	32 (39,5)	7 (38,9)
Вік (M±m), роки	4,6±0,9	4,0±1,1
Клінічні симптоми, n (%)*		
- Ринорея	70 (86,4)	24 (88,9)
- Кон'юнктивіт	51 (62,9)	12 (66,7)
- Свербіж	30 (37,0)	6 (33,3)
- Утруднене дихання	27 (33,3)	6 (33,3)
- Кашель	35 (43,2)	7 (38,9)
- Шкірні симптоми	25 (30,9)	5 (27,8)
- ОАС	16 (19,8)	4 (22,2)
Клінічні діагнози, n (%)*		
- ПАР+загроза БА	24(29,6)	2(11,1)
- ПАР	13 (16,0)	2(11,1)
- БА+АР	4(4,9)	3(16,7)
- БА	7(8,6)	3(16,7)
- ПАР +АК	6(7,4)	2(11,1)
- ІАР	27(33,3)	6(33,3)
ШПТ з екстр. пилоквих (M±m), мм	9,1±5,1	8,9±4,4
Пацієнти з моносенсibilізацією, n (%) за даними ШПТ	17 (20,9)	4 (22,2)
sIgE, kU/l (M±m)		
- rBet v 1	23,9±9,4	25,3±12,4
- rBet v 2	2,7±0,9	2,2±1,1
- rAmb a 1	14,3±6,4	13,1±7,2
- rPhl p 1/rPhl p 5	9,2±3,2	8,1±3,9
- rArt a 1	11,5±5,4	14,3±4,1

Примітка: * - можливо поєднання симптомів

Строки проведення та частота та показники для групи пацієнтів з пилковою сенсibilізацією не відрізнялися від групи дітей із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу.

Для проведення СЛІТ використовувалися стандартизовані лікувальні екстракти алергенів згідно інструкції до препарату.

Для оцінки клінічної ефективності СЛІТ у дітей протягом 3-х річного спостереження використовувалась ВАШ, результати якої подано в табл.5.6.

Таблиця 5.6.

Показники ВАШ у дітей під час проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії і дітей групи порівняння з сенсibiliзацією до пилоквих алергенів

Ознака, мм (0-100)	1 група (n=81)					2 група (n=18)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми (¹ – носові симптоми, ² – неносові симптоми)										
Чихання ¹	41,2±22,5	18,2±4,5*	8,2±1,2*	5,9±1,3*	4,3±0,7*	38,2±21,2	25,7±13,2*	15,9±7,1*	17,2±6,2	16,4±8,3 [^]
Ринорея ¹	47,1±13,9	21,4±9,2*	14,3±1,9*	8,0±1,1*	5,1±2,4*	48,1±19,9	33,8±12,9	26,1±9,8	26,9±10,5	25,1±14,1 [^]
Свербіж носа ¹	22,4±9,3	13,8±6,2*	8,9±1,3*	4,6±1,0*	3,3±1,5*	21,3±7,1	16,1±9,0	10,4±8,3	16,7±6,3	14,3±7,1 [^]
Закладеність носа ¹	51,2±18,3	29,2±12,7*	15,4±2,5*	12,1±3,2*	5,9±0,8*	49,9±19,3	38,7±11,8	24,3±17,1	28,1±13,1	25,4±11,8 [^]
Свербіж очей ²	39,5±18,7	17,9±6,5	8,6±2,4	4,5±2,7	2,9±0,5	34,9±11,7	17,3±9,6	11,4±6,2	15,8±7,3	17,4±8,1 [^]
Почервоніння очей ²	41,3±19,1	28,4±14,6	13,9±2,5	8,1±4,2	5,7±2,8	38,9±19,4	21,8±11,9	17,2±11,8	26,3±8,2	31,3±11,1 [^]
Виділення з очей ²	32,1±14,2	19,6±8,2	11,7±4,1	7,2±3,8	4,6±1,7	30,6±13,7	19,7±8,3	15,2±6,7	22,5±9,2	27,2±9,3 [^]
Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	41,5±27,2	29,3±7,4	18,6±7,3	11,7±4,9	5,9±2,1	43,8±15,2	30,8±11,1	25,7±13,0	31,4±11,2	30,2±11,8 [^]
Кашель	49,3±16,5	26,1±13,7*	17,2±5,0*	9,8±2,8*	3,2±1,1*	51,4±13,3	33,9±16,5*	28,6±18,9*	37,1±18,4	33,9±17,4 [^]

Примітки: * – p<0,05 – порівняно з вихідними значеннями; ^ – p<0,05 – порівняно між групами дослідження

Дані представлені в таблиці 5.6 свідчать про наявність достовірної різниці між усіма показниками ВАШ через 6 місяців СЛІТ у порівнянні з початком лікування, цікаво, що у групі дітей, які не отримували СЛІТ теж простежується певна динаміка регресії симптомів. Але ця різниця достовірно відрізняється від аналогічних показників дітей першої групи, крім того, симптоми, які свідчать про наявність БА або її ризик під час спостереження не мають значної позитивної динаміки у дітей другої групи, незважаючи на проведення необхідного базисного та симптоматичного лікування. Наприклад, показник «утруднене дихання» за шкалою ВАШ до початку лікування у дітей другої групи дорівнював $43,8 \pm 15,2$, через 12 місяців лікування він був $25,7 \pm 13,0$, а через 24 та 36 місяців складав відповідно $31,4 \pm 11,2$ та $30,2 \pm 11,8$; показник «кашель» до початку лікування складав $51,4 \pm 13,3$, через 6 місяців $-33,9 \pm 16,5$ і залишався незмінним після трьох років спостереження.

У той же час при аналізі результатів дослідження встановлено, що у пацієнтів 1-ї групи під час проведення СЛІТ спостерігалось достовірне зниження носових симптомів алергопатології (рис. 5.6).

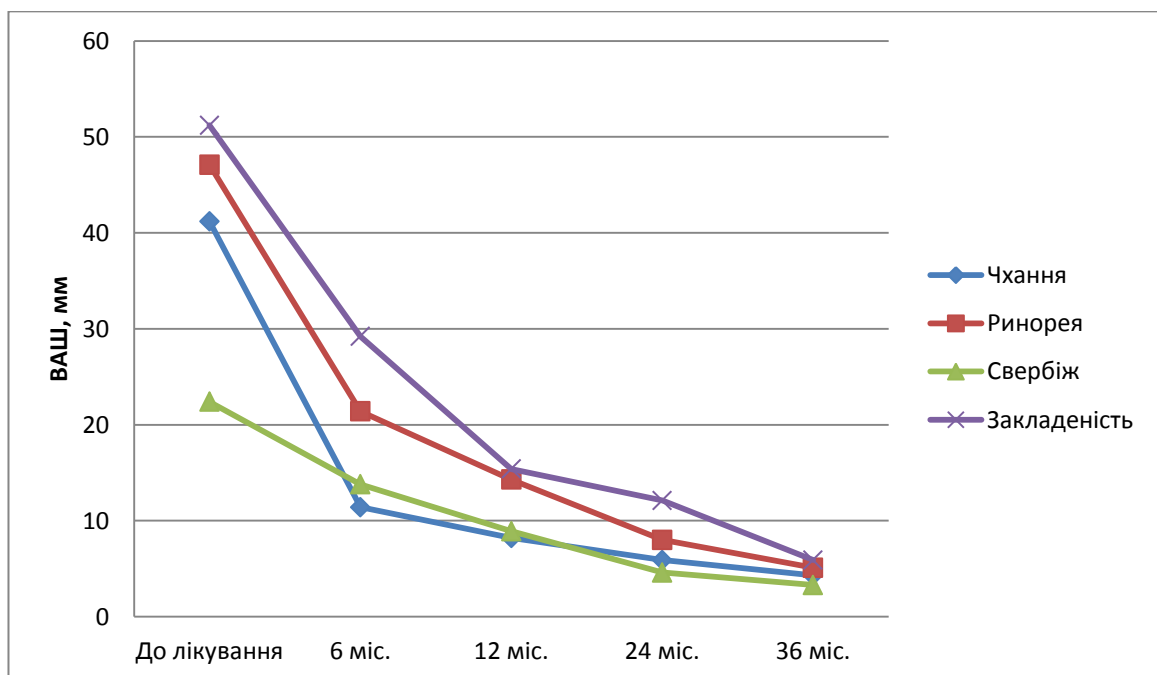


Рисунок 5.6. Результати оцінки носових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до пилоквих алергенів, які отримували СЛІТ

Зокрема, через 3 роки СЛІТ у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось достовірне зниження показників ВАШ «чихання», «ринорея», «свербіж» і «закладеність носа» у 9,6 ($p=0,007$), 9,2 ($p=0,002$), 6,8 ($p=0,011$) та в 8,7 ($p=0,003$) разів, відповідно, порівняно з вихідним рівнем (рис.5.6, табл.5.6). Аналогічний напрямок змін виявлявся стосовно неносових симптомів «свербіж очей», «почервоніння очей» і «виділення з очей», які достовірно зменшились у 13,6 ($p=0,001$), 7,2 ($p=0,004$) та в 6,9 ($p=0,007$) разів, відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис.5.7).

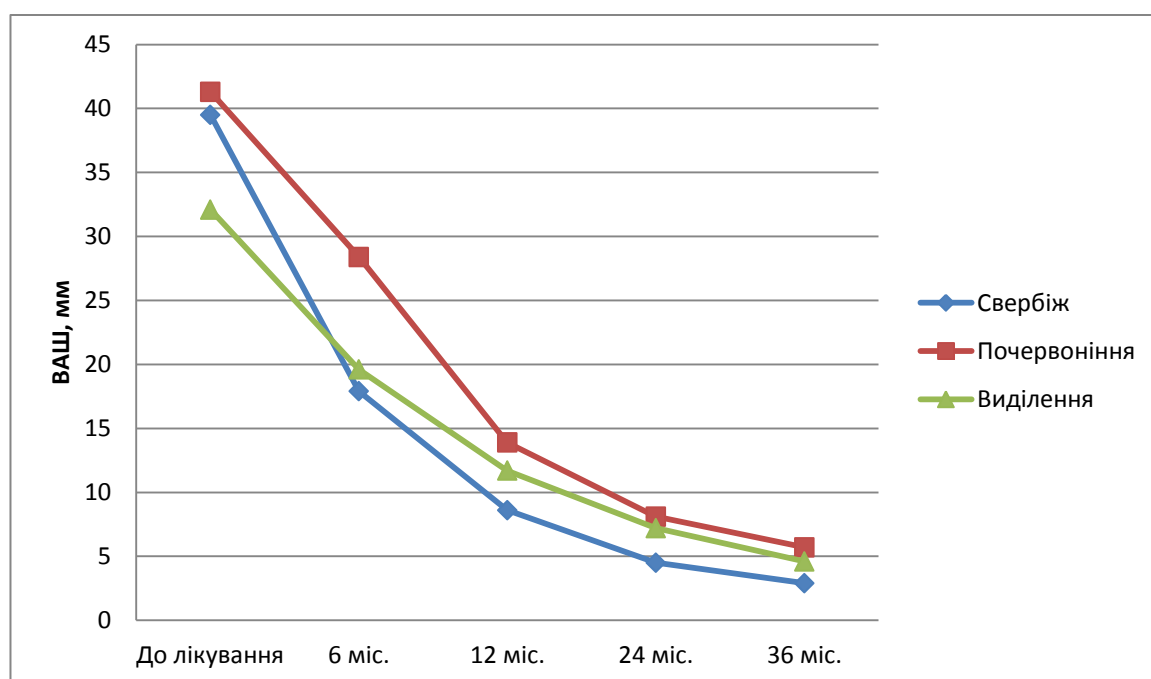


Рисунок 5.7. Результати оцінки неносових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до пилоквих алергенів, які отримували СЛІТ

Щодо симптомів астми, то за даними оцінювання ВАШ ми також відмітили їх негативну динаміку, а саме достовірне зниження показників «кашель» та «утруднене дихання» у 15,4 ($p=0,003$) і 7,0 ($p=0,001$) разів, відповідно, порівняно з початковими значеннями (рис. 5.8, табл. 5.6).

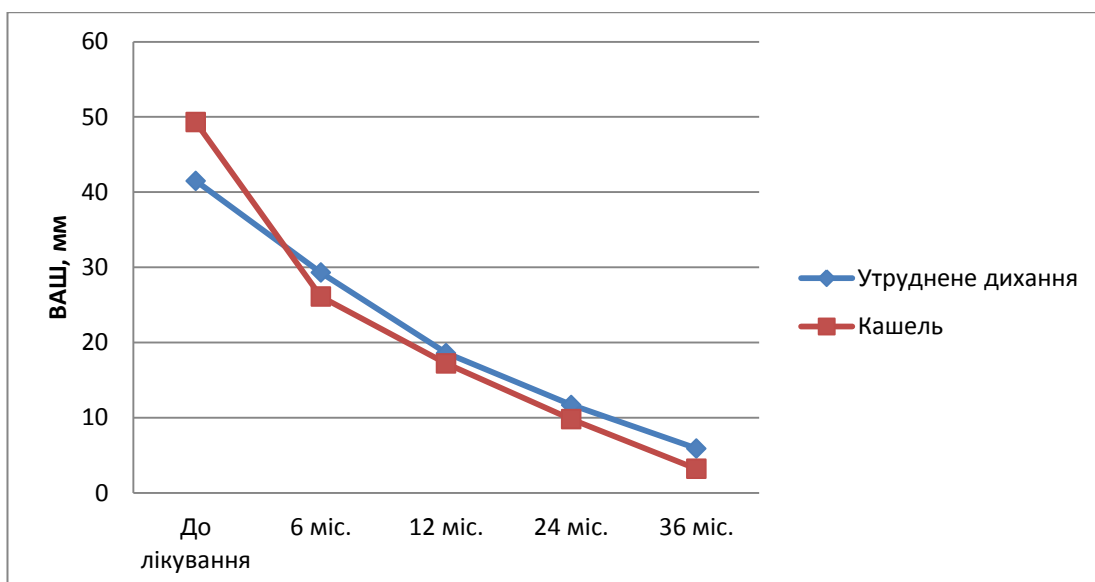


Рисунок 5.8. Результати оцінки симптомів астми за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до пилоквих алергенів, які отримували СЛІТ

На основі порівняльного аналізу ефективності лікування дітей 1-ї (СЛІТ) і 2-ї (лише базисна терапія) груп нами встановлено достовірні відмінності між результатами лікування у групах (рис.5.9).

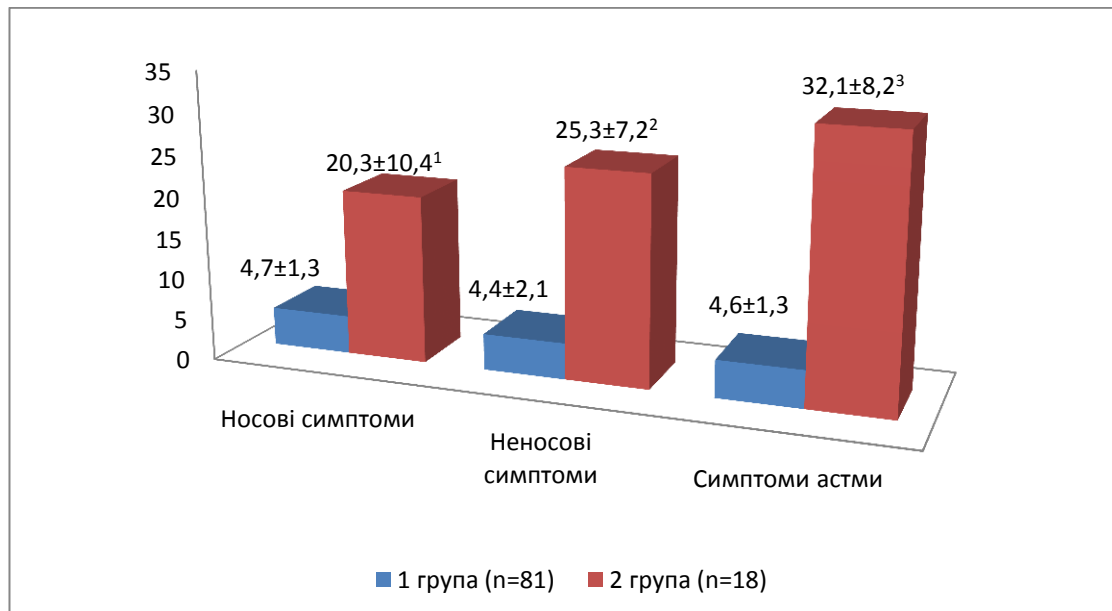


Рисунок 5.9. Порівняльна характеристика результатів 3-х річного лікування у групах дослідження з сенсibiliзацією до пилоквих алергенів згідно з показниками ВАШ

Примітки: ¹ – $p=0,014$ порівняно з вихідним значенням;

² – $p=0,009$ порівняно з вихідним значенням;

³ – $p=0,001$ порівняно з вихідним значенням;

Зокрема, через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 4,3 ($p=0,014$), а неносові симптоми – у 5,8 ($p=0,009$) разів менше порівняно з пацієнтами 2-ї групи (рис.5.9). Подібну динаміку відмінностей між групами дослідження виявлено стосовно симптомів астми, на що вказувало зниження відповідних показників у дітей 1-ї групи у 6,9 ($p=0,001$) разів відносно групи порівняння (рис. 5.9). Щодо ОАС, який виникає внаслідок перехресних реакцій між пилковими і харчовими алергенами, відомий як «pollen-food syndrome», то у пацієнтів 1-ї групи після 3-х років СЛІТ він зменшився у 8,0 разів ($p=0,013$) і проявлявся лише у двох дітей. Натомість, кількість пацієнтів 2-ї групи з ОАС після 3-х років базової терапії не змінилася.

При аналізі переносимості СЛІТ у дітей 1-ї групи визначено, що 79,0% пацієнтів оцінили застосування СЛІТ як «хороше» і 20,9% – як «дуже хороше». За весь час спостереження жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з прийманням препарату не зафіксовано, а в двох (2,7%) спостерігався тимчасовий ОАС, який проходив самостійно. Натомість, як і при СЛІТ до кліщів домашнього пилу у дітей 1-ї групи спостерігалось зменшення частоти захворюваності на гострі респіраторні інфекційні хвороби, навіть на піку сезонних епідемій у регіоні.

Таким чином, проведення СЛІТ у дітей з БА та/чи АР, сенсibilізованих до різних груп пилкових алергенів продемонструвало високу клінічну, профілактичну ефективність і безпечність за три роки лікування.

5.3 Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами цвілевих грибів (*Alternaria alternata*) у дітей дошкільного віку

За результатами шкірних прик-тестів серед 1500 пацієнтів сенсibilізація до екстракту цвілевих грибів *Alternaria alternata* виявлена у 447 (29,8%) осіб. При цьому, у більшості (91,1%) осіб була ко-сенсibilізація переважно з кліщами домашнього пилу та алергенами домашніх тварин і меншою мірою з пилковими алергенами, а також полісенсibilізація різними групами алергенів. Відтак, моносенсibilізація зустрічалася лише у 40 (8,9%) дітей. Було очевидним, що для правильного вибору препаратів для СЛІТ пацієнти потребували проведення компонентних досліджень, яку виконали 87 особам. Алгоритм для вибору адекватної терапії на підставі компонентних досліджень подано в таблиці 5.7

Таблиця 5.7

Алгоритм прогнозу сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дітей раннього та дошкільного віку сенсibilізацією до цвілевих грибів *Alternaria alternata*

ШПТ «+»	ШПТ «+»	ШПТ«+»/«-»
Alt a 1 «+»	-	Alt a 1 «-»
ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

За результатами молекулярної алергодіагностики проведення СЛІТ рекомендувалось 85 пацієнтам з високим (100,0% осіб) прогнозом ефективності. Зауважимо, що пацієнтам з ко-сенсibilізацією до цвілевих грибів і кліщам домашнього пилу чи полісенсibilізацією до інших респіраторних алергенів, вибір препарату для СЛІТ залежав від класу сенсibilізації до конкретних мажорних компонентів. Відтак, 58 (71,6%) пацієнтів розпочали СЛІТ екстрактом «*Alternaria alternata*» і увійшли до 1-ї

групи дослідження; 27 (28,4%) пацієнтів відмовилися від СЛІТ і склали групу порівняння (2-а група).

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibilізацією до пилоквих рослин подано в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibilізацією до
цвілевих грибів, абс.ч.(%)

Показник	1-а група, n=58	2-а група, n=27
Стать, n (%)		
- чоловіча	33 (56,9)	16 (59,1)
- жіноча	25 (43,1)	7 (40,9)
Вік (M±m), роки	4,4±0,3	4,1±1,0
Клінічні симптоми, n (%)*		
- Ринорея	41 (70,7)	19 (70,4)
- Закладеність носа	35 (60,3)	18 (77,7)
- Утруднене дихання	26 (44,8)	12 (44,4)
- Кон'юнктивіт	20 (34,5)	10 (37,0)
- Кашель	19 (32,8)	8 (29,6)
- Свербіж	13 (22,4)	6 (22,2)
- Шкірні симптоми	3 (5,2)	1 (3,7)
Клінічні діагнози, n (%)*		
- ПАР+загроза БА	19(32,8)	7(25,9)
- ПАР	16(27,6,0)	9(33,3)
- БА+АР	13(22,4)	6(22,2)
- БА	4(6,9)	3(11,1)
- БА+АР+АД	6(10,4)	2(7,4)
ШПТ з екстр. <i>Alternaria alternata</i> (M±m), мм	7,8±2,1	8,1±2,3
Пацієнти з моносенсibilізацією, n (%) за даними ШПТ	15 (25,9)	6 (22,2)
sIgE, kU/l (M±m)		
- Alt a 1	19,1±4,8	22,3±7,4

Примітка: * - можливо поєднання симптомів

Для дітей, сенсibilізованих до цвілевих грибів *Alternaria alternata*, які увійшли у групи дослідження ефективності СЛІТ, найпоширенішим діагнозом був діагноз персистуючого алергічного риніту разом з рецидивний

бронхообструктивним синдромом з високим ризиком розвитку БА 26 дітей (30,6%). Взагалі для дітей цієї категорії актуальним діагнозом є персистуючий алергічний риніт, який був верифікований у вигляді ізольованого перебігу у 25 (29,4%) дітей, у поєднанні з БА у 19 (22,4%) дітей та у 8 (9,4%) дітей алергічний риніт поєднується разом із атопічним дерматитом та БА. Таким чином, загальна кількість частоти алергічного риніту склала 90,6%, що дозволяє зробити висновок про значний вплив алергенів *Alternaria alternata* на розвиток алергологічного запалення верхніх дихальних шляхів.

Щодо клінічної симптоматики, то вірогідної різниці у клініко-лабораторних показниках між групами дослідження не спостерігалось. Звертає на себе увагу той факт, що у дітей обох груп дослідження з сенсibiliзацією до *Alternaria alternata* найчастіше спостерігались симптоми ринореї і закладеності носа, натомість, рідше – утруднене дихання і кашель, які виявлялись більшою мірою серед моносенсибілізованих дітей. Даний факт можна пояснити наявністю великої кількості полісенсибілізованих дітей до різних груп алергенів. Дані опрацьованої нами літератури підтверджують наші спостереження, що моносенсибілізація до *Alternaria alternata* частіше асоційована з симптоматикою БА.

Результати трьох річної оцінки клінічної ефективності СЛІТ за показниками ВАШ подано в таблиці 5.9.

Згідно з таблицею 5.9, проведення протягом трьох років СЛІТ у пацієнтів першої групи характеризувалося достовірним зниженням носових симптомів: чихання у 4,4 рази ($p=0,008$), ринореї у 5,5 разів ($p=0,012$), свербіж у 4,4 рази ($p=0,002$) та закладеності носа у 5,9 рази ($p=0,016$) порівняно з вихідним рівнем (рис. 5.10).

Таблиця 5.9

Показники ВАШ у дітей на тлі проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії і дітей групи порівняння з сенсibiliзацією до цвілевих грибів

Ознака, мм (0-100)	1 група (n=58)					2 група (n=27)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми (¹ – носові симптоми, ² – неносові симптоми)										
Чихання ¹	27,1±22,5	16,3±5,3*	11,3±4,1*	9,6±2,6*	6,1±1,5*	28,5±8,3	21,2±10,1*	17,2±4,2*	19,3±6,9	18,3±6,1 [^]
Ринорея ¹	32,4±13,8	25,3±11,6*	19,5±2,4*	12,2±2,1*	5,5±2,9*	35,2±9,5	23,2±7,1	20,3±5,4	24,5±6,8	24,3±9,5 [^]
Свербіж носа ¹	18,3±8,1	12,4±3,5*	9,4±1,8*	5,7±1,3*	4,3±1,1*	21,6±7,4	13,4±9,5	12,1±3,6	15,3±5,2	15,2±6,3 [^]
Закладеність носа ¹	35,3±13,2	25,1±13,8*	17,4±3,8*	10,3±3,7*	5,9±0,9*	29,9±11,2	20,5±6,1	16,6±7,2	22,4±3,6	23,2±6,4 [^]
Свербіж очей ²	25,9±15,6	16,8±6,9	11,6±4,2	8,9±3,0	4,5±0,7	24,9±10,7	15,7±6,9	13,5±4,5	17,4±6,1	19,3±7,4 [^]
Почервоніння очей ²	32,5±16,3	21,3±7,4	15,8±3,6	11,3±5,1	3,7±2,3	32,1±14,2	20,4±8,2	16,1±3,8	23,5±7,1	27,9±10,9 [^]
Виділення з очей ²	28,8±14,4	21,2±5,9	14,6±6,7	9,4±3,7	4,9±1,5	31,1±12,1	23,5±8,9	19,1±8,1	23,1±8,9	25,7±11,5 [^]
Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	54,8±21,7	34,5±11,2	15,8±6,3	9,6±3,8	8,9±1,8	53,3±19,1	36,2±15,5	23,5±13,9	37,6±14,1	35,2±13,2 [^]
Кашель	51,2±20,4	29,3±16,1*	19,6±5,3*	12,3±2,6*	7,3±1,9*	52,1±16,2	36,4±14,1*	25,3±17,2*	35,2±19,3	38,2±19,3 [^]

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями; [^] – $p < 0,05$ – порівняно між групами дослідження

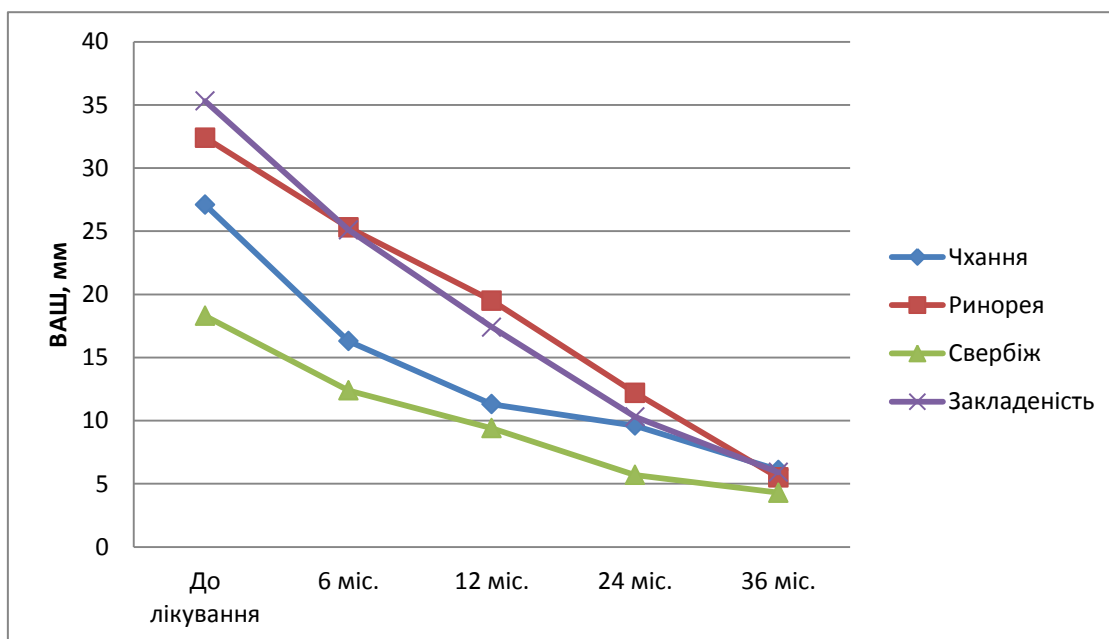


Рисунок 5.10. Результати оцінки носових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів, які отримували СЛІТ

Аналогічна динаміка виявляється стосовно неносових симптомів «свербіж очей», «почервоніння очей» і «виділення з очей», які достовірно зменшились у 5,8 ($p=0,007$), 8,8 ($p=0,014$) та в 5,9 ($p=0,003$) разів, відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис.5.11).

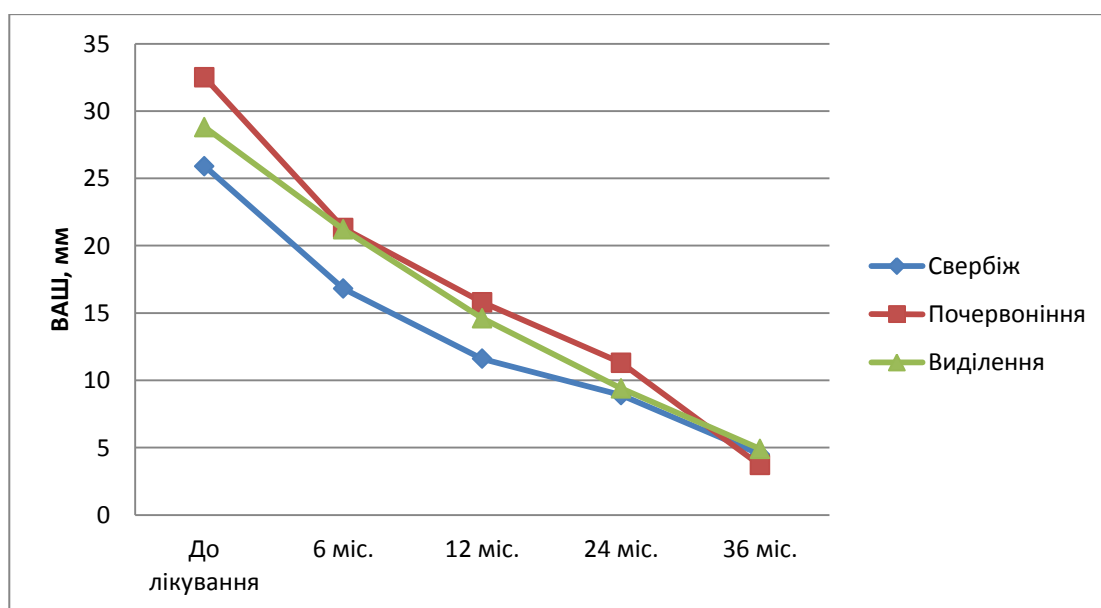


Рисунок 5.11. Результати оцінки неносових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів, які отримували СЛІТ

Негативна динаміка також спостерігалася щодо симптомів астми, а саме достовірне зниження показників «кашель» та «утруднене дихання» у 5,2 ($p=0,013$) і 7,0 ($p=0,011$) разів, відповідно, порівняно з початковими значеннями (рис. 5.12, табл. 5.9).

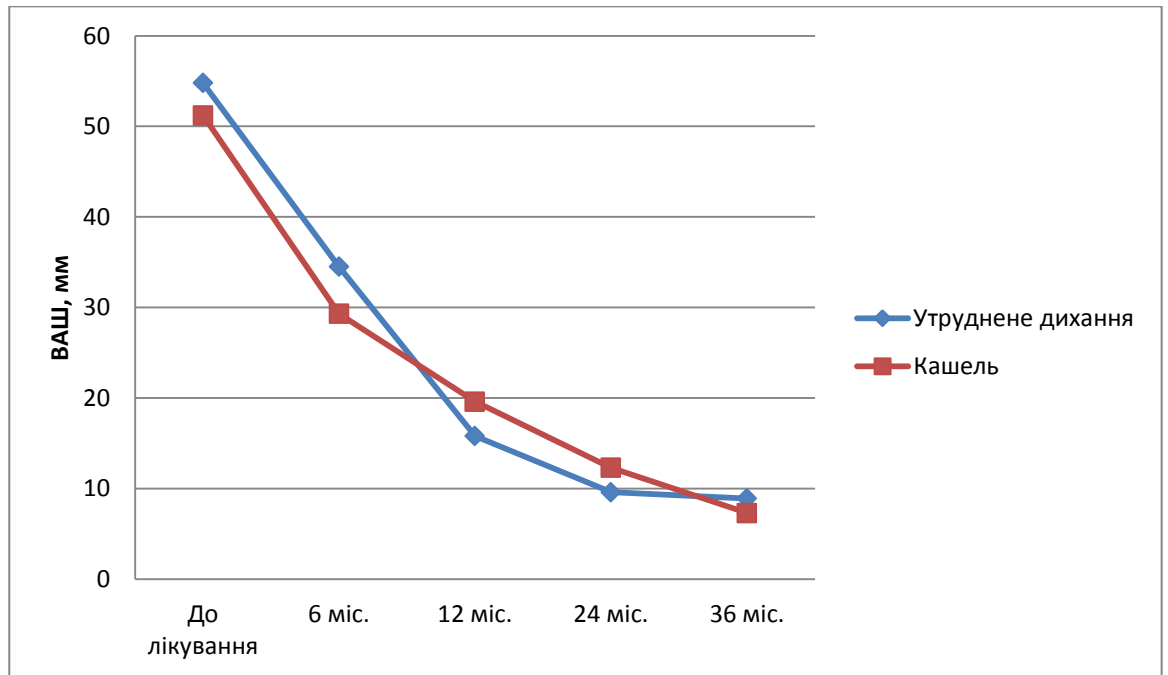


Рисунок 5.12. Результати оцінки симптомів астми за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів, які отримували СЛІТ

Варто відзначити також, що на тлі трьохрічної СЛІТ у пацієнтів 1-ї групи виявлялись достовірно нижчі показники усіх симптомів алергопатології (за шкалою ВАШ) порівняно з пацієнтами, які були лише на базовій терапії. (рис.5.13).

Зокрема, через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 3,7 ($p=0,011$), а неносові симптоми – у 5,5 ($p=0,027$) разів менше порівняно з пацієнтами 2-ї групи (рис.5.13).

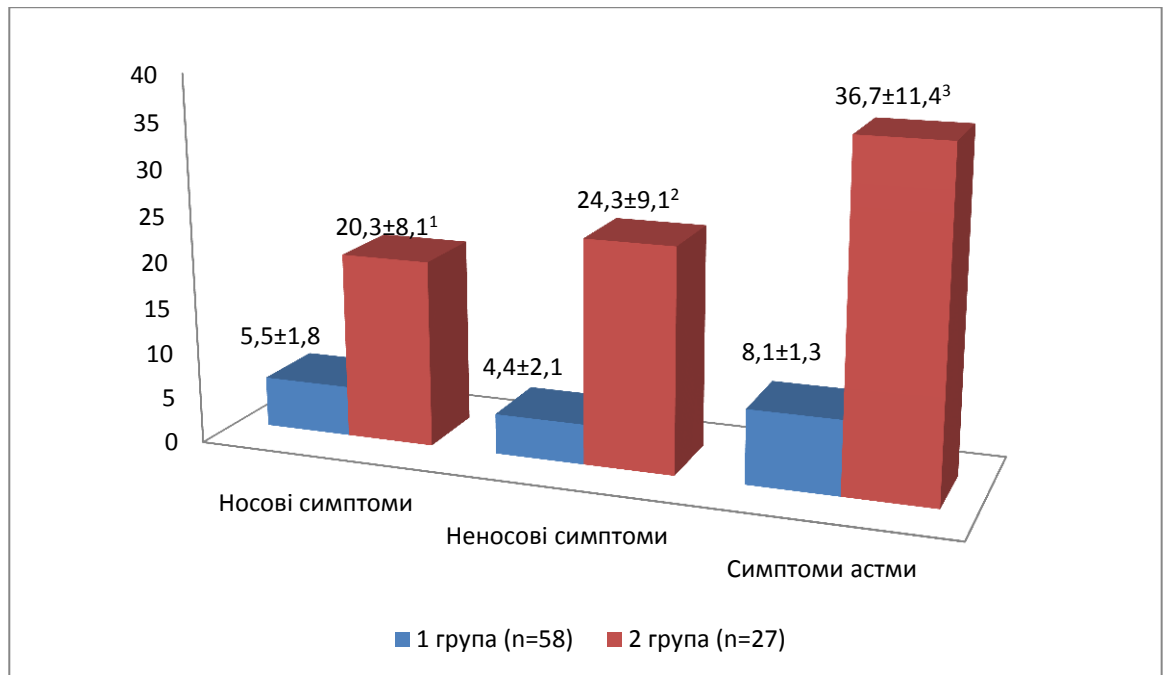


Рисунок 5.13. Порівняльна характеристика результатів 3-х річного лікування у групах дослідження з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів згідно з показниками ВАШ

Примітки: ¹ – $p=0,011$ порівняно з вихідним значенням;

² – $p=0,027$ порівняно з вихідним значенням;

³ – $p=0,008$ порівняно з вихідним значенням.

Подібну динаміку відмінностей між групами дослідження виявлено також стосовно симптомів астми, на що вказувало зниження відповідних показників у дітей 1-ї групи у 4,5 ($p=0,008$) разів відносно групи порівняння (рис. 5.13).

На відміну від 1-ї групи дітей, у пацієнтів 2-ї групи впродовж трьох років симптоматика періодично відновлювалась, що потребувало повторних курсів базисної терапії.

Проведений аналіз переносимості СЛІТ у дітей 1-ї групи показав, що 72,4% пацієнтів оцінили застосування СЛІТ як «хороше» і 27,6% – як «дуже хороше». За весь час спостереження жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з прийманням препарату не зафіксовано. Аналогічно попередніх

даних, у дітей, які приймали СЛІТ, спостерігалось зменшення частоти захворюваності на респіраторні інфекційні хвороби вже після першого року терапії.

Таким чином, проведення СЛІТ у дітей з АР та/чи БА, сенсibilізованих до цвілевих грибів *Alternaria alternata* продемонструвало високу клінічну, профілактичну ефективність і безпечність за три роки лікування.

5.4 Клінічна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашніх тварин (кіт, собака) у дітей дошкільного віку

За результатами шкірних прик тестів серед 1500 пацієнтів сенсibilізація до екстрактів алергенів домашніх тварин визначалась найменше, а саме у 302 (20,1%) осіб, з них моносенсibilізація до kota у 18-ти (5,9%) осіб, моносенсibilізація до собаки лише у 8-ми (2,6%) дітей. У всіх інших випадках виявлена сенсibilізація до обох тварин – 276 (79,9%) осіб. Частіше (55,8% осіб) полісенсibilізація до домашніх тварин виявлялась з побутовими алергенами (кліщами домашнього пилу, цвілевими грибами) у і меншою мірою (44,2% осіб) - з різними групами пилоквих алергенів.

Молекулярні дослідження до компонентів домашніх тварин були проведені пацієнтам з моносенсibilізацією до алергенів kota/собаки і дітям з тяжкими алергічними реакціями при контакті з тваринами навіть за відсутності останніх у домашніх умовах. Загалом, молекулярні дослідження були виконані 24 (7,9%) пацієнтам з сенсibilізацією до алергенів kota чи/та собаки. Прогноз ефективності визначали за алгоритмом, поданим у таблиці 5.10.

Згідно з результатами молекулярної алергодіагностики мажорні компоненти алергенів домашніх тварин виявлялись у 22 (91,7%) пацієнтів, з них у 7 (31,8%) до Can f 1 собаки та у 16 (72,7%) до Fel d 1 kota, причому в одного пацієнта виявлялась ко-сенсibilізація до обох мажорних алергенів.

Таблиця 5.10

Алгоритм прогнозу сублінгвальної алерген-специфічної терапії у дітей раннього та дошкільного віку сенсibilізацією до алергенів домашніх тварин

ШПТ «+»	ШПТ «+»	ШПТ«+»/«-»
Fel d 1 «+»	-	Fel d 1 «-»
Can f 1«+»	-	Can f 1 «-»
ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

Зауважимо, що пацієнтам з ко-сенсibilізацією до kota і кліщів домашнього пилу, цвілевих грибів чи пилоквих алергенів, вибір препарату для СЛІТ залежав від класу сенсibilізації до мажорного компоненту кожного алергену. Нами також було рекомендовано пацієнтам відмовитись від утримання домашніх тварин (котів, собак) у домашніх умовах, тимчасова заборона відвідування цирку, зоопарків через можливість перехресного реагування з алергенами інших тварин (собаки, коні).

Варто відзначити, що у пацієнтів з істинною сенсibilізацією до Can f 1 тяжких алергічних проявів в анамнезі не спостерігалось. Відтак, цим дітям рекомендовано спостереження і уникнення контакту з цими тваринами. Натомість, 16 пацієнтам з сенсibilізацією до kota було рекомендовано проведення СЛІТ, з них 6 (27,3%) пацієнтів розпочали СЛІТ екстрактом «Кіт» і увійшли до 1-ї групи дослідження та 10 (45,5%) пацієнтів відмовилися від СЛІТ та склали групу порівняння (2-а група).

Клініко-лабораторні особливості пацієнтів з сенсibilізацією до алергенів домашніх тварин подано в таблиці 5.11.

Як видно з таблиці 5.11, основними нозологіями у дітей обох груп дослідження були БА та алергічний риніт, ізольована БА та алергічний риніт з високим ризиком розвитку БА.

Таблиця 5.11

Клініко-лабораторні та анамнестичні особливості пацієнтів з сенсibilізацією до алергенів домашніх тварин, абс.ч.(%)

Показник	1-а група, n=6	2-а група, n=10
Стать		
- чоловіча	4 (66,7)	7 (70,0)
- жіноча	2 (33,3)	3 (30,0)
Вік (M±m), роки	4,7±0,5	4,2±0,4
Утримання котів у дом. умовах	2 (33,3)	3 (30,0)
Клінічні симптоми *		
- Закладеність носа	6 (100,0)	8 (80,0)
- Кон'юнктивіт	6 (100,0)	10 (100,0)
- Утруднене дихання	5 (83,3)	8 (80,0)
- Чихання	4 (66,7)	6 (60,0)
- Свербіж	4 (66,7)	7 (70,0)
- Кашель	4 (66,7)	8 (80,0)
- Ринорея	1 (16,7)	3 (30,0)
- Шкірні симптоми	1 (16,7)	3 (30,0)
Клінічні діагнози*		
- ПАР+загроза БА	4 (66,7)	5 (50,0)
- БА+АР	1 (16,7)	2 (20,0)
- БА	2 (33,3)	3 (30,0)
ШПТ з екстр. «Кіт», «Собака» (M±m), мм	8,3±2,7	8,5±1,4
Пацієнти з моносенсibilізацією, n (%) за даними ШПТ	3 (50,0)	4 (40,0)
sIgE, kU/l (M±m)		
- Fel d 1	12,8±3,1	15,1±4,2

Примітка: * - можливо поєднання симптомів

Найчастішими скаргами пацієнтів з сенсibilізацією до домашніх тварин були закладеність носа і кон'юнктивіт, які вони відмічали як при контакті з тваринами, так і перебуваючи у закритих приміщеннях, де могли знаходитись тварини, а також, контактуючи з власниками домашніх тварин. У 13 (81,3%) дітей обох груп безпосередній контакт з тваринами супроводжувався бронхообструкцією, з них у 11 (84,6%) – верифікована БА. Результати наших досліджень щодо клінічної симптоматики підтверджують дані наукової літератури щодо асоціації сенсibilізації до домашніх тварин з БА.

Результати трьох річної оцінки клінічної ефективності СЛІТ за показниками ВАШ подано в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

Показники ВАШ у дітей на тлі проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії і дітей групи порівняння з сенсibiliзацією до алергенів домашніх тварин

Ознака, мм (0-100)	1 група (n=6)					2 група (n=10)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми (¹ – носові симптоми, ² – неносові симптоми)										
Чихання ¹	29,6±12,7	18,7±5,9*	12,8±3,2*	8,4±1,7*	5,2±0,5*	27,4±6,2	20,9±6,8*	19,3±5,3*	19,8±6,3	21,3±8,5 [^]
Ринорея ¹	15,8±3,8	9,0±1,6*	5,8±1,0*	4,3±0,7*	3,5±0,2*	10,6±1,5	7,2±2,1	10,3±3,8	8,5±1,8	9,3±2,5 [^]
Свербіж носа ¹	25,1±7,5	17,3±4,2*	9,1±1,3*	7,8±2,1*	3,2±0,5*	27,4±6,8	17,1±3,6	16,7±4,2	15,8±5,9	18,5±5,1 [^]
Закладеність носа ¹	49,1±10,4	28,3±7,5*	19,1±4,2*	11,5±2,9*	4,8±0,7*	47,9±11,8	28,4±6,9	19,6±4,3	25,9±4,9	21,4±7,2 [^]
Свербіж очей ²	26,1±5,8	15,3±4,3	10,2±2,2	7,8±1,7	4,7±0,3	23,7±4,7	19,2±4,3	15,8±4,9	15,2±8,3	18,9±5,7 [^]
Почервоніння очей ²	48,1±8,4	31,2±5,9*	22,1±5,1*	14,2±3,1*	5,3±1,2*	46,3±10,8	28,3±5,9	26,2±7,3	23,9±6,1	26,1±11,3 [^]
Виділення з очей ²	24,3±8,5	18,3±4,3	12,4±3,2	8,1±2,5	2,9±0,5	28,3±7,6	11,8±4,3	14,5±3,2	17,6±5,3	20,8±4,5 [^]
Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	56,1±18,3	31,8±13,4	19,5±7,2	11,2±3,3	6,5±1,6	54,2±13,7	37,1±10,4	26,8±10,9	33,2±11,1	30,4±10,9 [^]
Кашель	39,4±9,2	22,8±6,3*	17,1±5,0*	11,2±2,3*	4,1±1,9*	42,3±10,4	35,1±12,7	29,6±11,9*	32,4±13,1	32,9±7,8 [^]

Примітки: * – p<0,05 – порівняно з вихідними значеннями; ^ – p<0,05 – порівняно між групами дослідження

Аналізуючи отримані результати динаміки СЛІТ у пацієнтів 1-ї групи, нами встановлено достовірне зниженням носових симптомів: чихання у 5,7 рази ($p=0,041$), ринореї у 4,5 ($p=0,027$), свербіжу у 7,8 ($p=0,015$) і закладеності носа у 10,2 ($p=0,013$) разів порівняно з вихідним рівнем (рис.5.14, табл. 5.12).

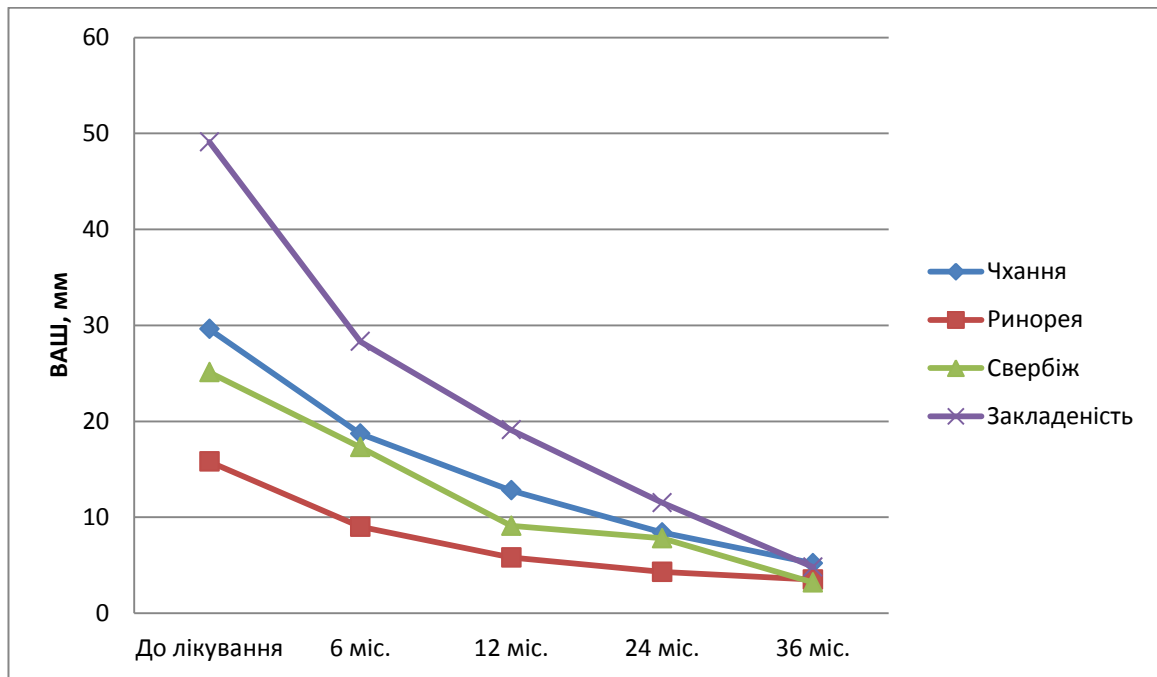


Рисунок 5.14. Результати оцінки носових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до алергенів домашніх тварин, які отримували СЛІТ

Також схожі зміни виявлялися стосовно неносових симптомів «свербіж очей», «почервоніння очей» і «виділення з очей», які достовірно зменшились у 5,5 ($p=0,033$), 9,1 ($p=0,028$) та в 8,4 ($p=0,036$) рази, відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис.5.15, табл. 5.12).

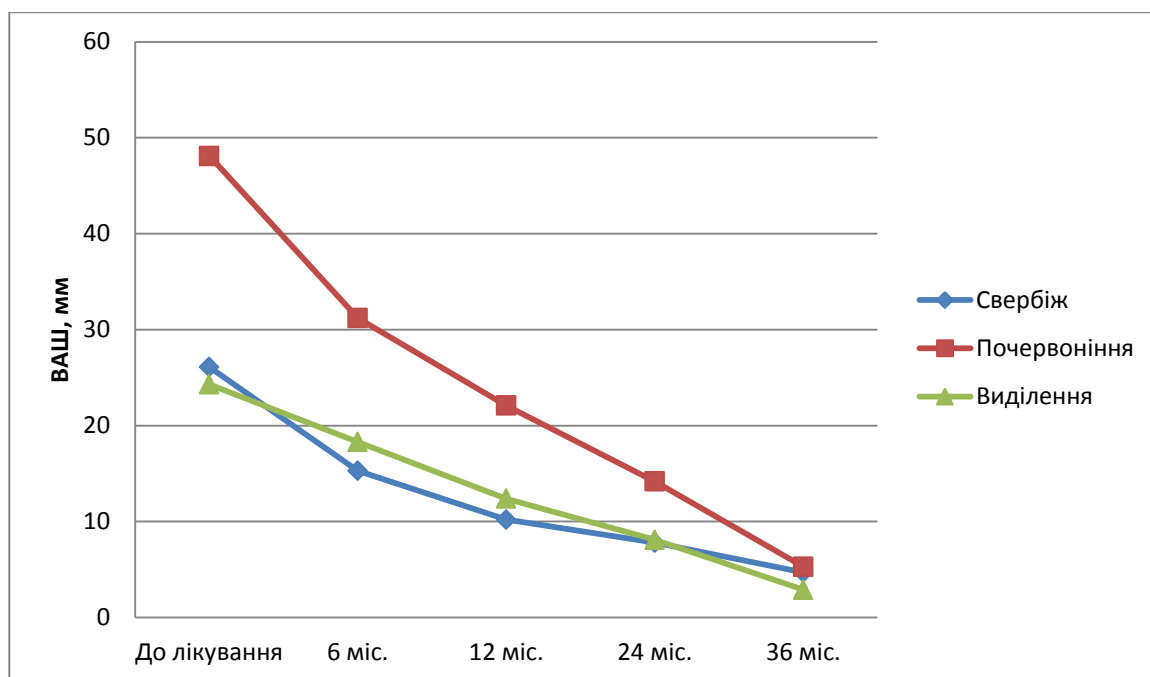


Рисунок 5.15. Результати оцінки неносових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до алергенів домашніх тварин, які отримували СЛІТ

Разом з «верхньою» симптоматикою спостерігалось також зниження і оцінки симптомів астми, а саме достовірне зниження показників «кашель» та «утруднене дихання» у 8,6 ($p=0,036$) і 9,6 ($p=0,021$) разів, відповідно, порівняно з вихідною оцінкою (рис. 5.16, табл. 5.12).

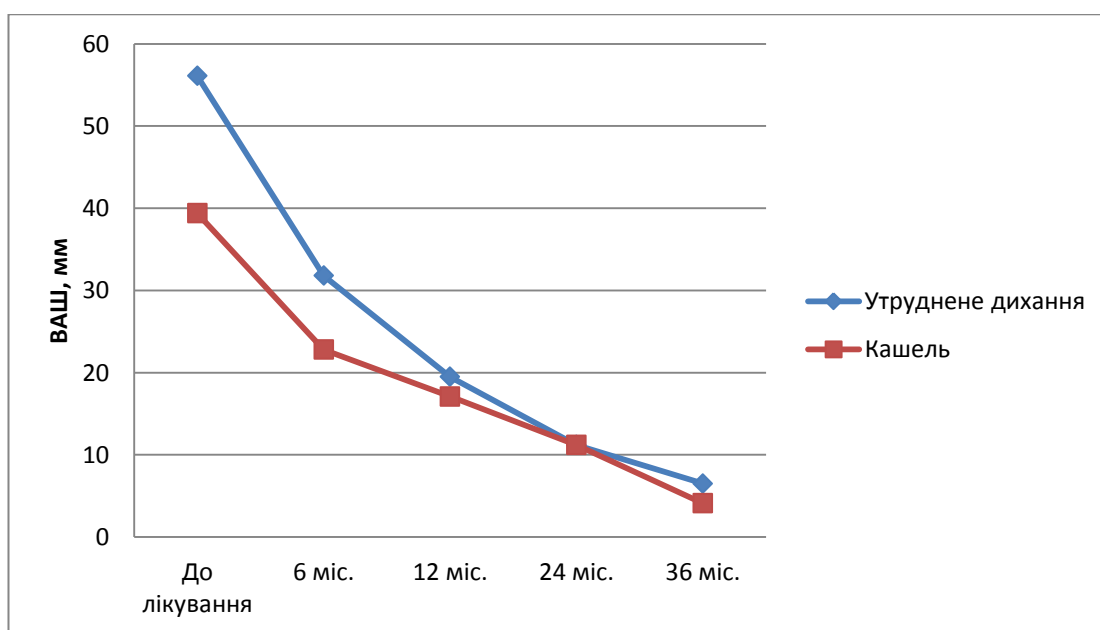


Рис. 5.16. Результати оцінки симптомів астми за шкалою ВАШ у пацієнтів з сенсibiliзацією до алергенів домашніх тварин, які отримували СЛІТ

Загалом, проведення СЛІТ характеризувалося достовірно нижчими показниками усіх симптомів алергопатології (за шкалою ВАШ) порівняно з пацієнтами, які були лише на базовій терапії. (рис.5.17).

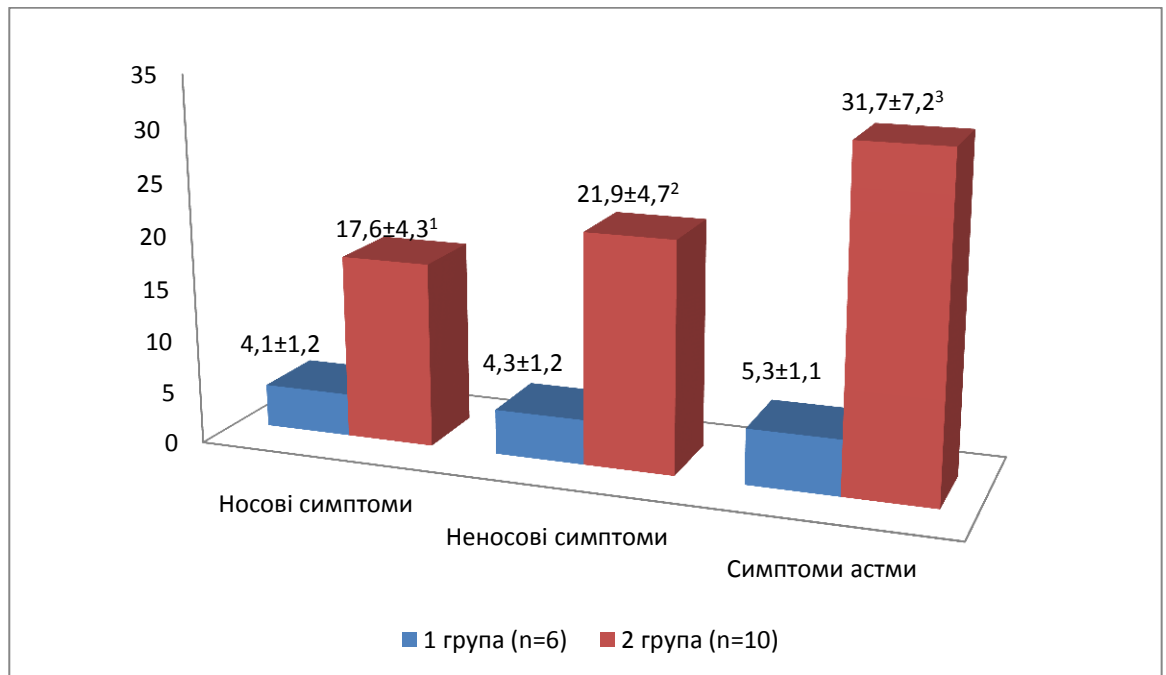


Рисунок 5.17. Порівняльна характеристика результатів 3-х річного лікування у групах дослідження з сенсibilізацією до алергенів домашніх тварин згідно з показниками ВАШ

Примітки: ¹ – $p=0,032$ порівняно з вихідним значенням;
² – $p=0,015$ порівняно з вихідним значенням;
³ – $p=0,027$ порівняно з вихідним значенням.

Зокрема, через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 4,3 ($p=0,032$) рази, неносові симптоми – у 5,1 ($p=0,015$) та симптоми астми – у 6,0 ($p=0,027$) разів менше порівняно з пацієнтами 2-ї групи (рис.5.17).

Щодо дітей 2-ї групи, які отримували базисну терапію, через 12 місяців проведеного лікування деякі симптоми (закладеність носа, утруднене дихання, кашель) поверталися практично до вихідного стану. Відтак, пацієнти 2-ї групи впродовж трьох років дослідження потребували

постійного купування приступів БА флутіказона пропіонатом у дозі 2,0 мг - 4,0 мг, а також періодично терміном на 3 місяці отримували антилейкотрієнові препарати.

За результатами оцінки переносимості СЛІТ у дітей 1-ї групи виявлено, що 66,6% пацієнтів оцінили застосування СЛІТ як «хороше» і 33,3% – як «дуже хороше». За весь час спостереження жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з прийманням препарату не зафіксовано. Аналогічно попередніх даних, у дітей, які приймали СЛІТ, спостерігалось зменшення частоти захворюваності на респіраторні інфекційні хвороби, особливо після другого-третього років проведення специфічної терапії.

Враховуючи невелику кількість пацієнтів з наявністю сенсibiliзації до мажорних алергенів kota та враховуючи їх вікові особливості доцільно додатково розглянути наступний клінічний випадок, який підкреслює ефективність СЛІТ у порівнянні з виключно базисною терапією.

Клінічний випадок:

Владислава 4 р., поступила в педіатричне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ», вперше в січні 2016 р, із скаргами на рецидивний синдром бронхіальної обструкції та періодичне загострення риніту .

З анамнезу хвороби відомо, що дитина хворіє з 2-х років, коли вперше під час гострого респіраторного захворювання з'явилися ознаки важкого дихання, дистанційні хрипи та неконтрольований спастичний кашель.

Протягом року лікувалася амбулаторно – пройшла декілька курсів антибактеріальної терапії. Стан дитини залишався без динаміки, епізоди повторювалися, причому вже без наявності ознак гострої вірусної У зв'язку із тим, що останній епізод супроводжувався вираженою дихальною недостатністю, з падінням показників сатурації (за даними швидкої допомоги), дитина була направлена на дообстеження.

Батьки звернули увагу, що під час відвідування цирку або зоопарку стан дитини погіршується.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від I нормальної вагітності (протікала з помірними набряками на кінцівках), від I стрімких пологів, вага при народженні – 3400,0 г, зріст - 52см; закричала відразу, в пологовому залі була прикладена до грудей; БЦЖ і гепатит в пологовому будинку; на 4-ту добу виписана; на грудному вигодовуванні до 2 місяця, потім – штучне вигодовування; вакцинована за індивідуальним графіком. Мати – 31 рік - здорова; тато - 38 років, алергія на пилок трав. Під час вагітності та перший рік життя дитини у родині мешкав кішка, яка останній рік тяжко хворіла. Після її загибелі більше тварин не було.

Під час надходження дитини до стаціонару спостерігалися ознаки легкої обструкції, визначеної за результатами аускультативної легень (наявність подовженого видиху та сухі свистячі хрипи переважно під час видиху).

Попередній діагноз: Рецидивний синдром бронхіальної обструкції. Реактивні порушення бронхів. Езофагеально-гастральний рефлюкс? Аномалія розвитку трахео-бронхіального дерева? Чужорідне тіло?

Враховуючи вік дитини та раптове погіршення було прийнято рішення для проведення лікувально-діагностичної бронхоскопії під загальним наркозом водночас с езофагогастродуоденоскопією. Паралельно були проведені визначення лабораторних показників, включаючи – загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження/, визначення С-реактивного білку, а також специфічні – рівень загального імуноглобуліну Е, скринінг інгаляційної та харчової панелі алергенів.

Результати дослідження:

загальний аналіз крові: лейкоцити, *10⁹/л- 6,21, еритроцити, *10¹²/л- 4,66, гемоглобін, г/л- 131, тромбоцити, *10⁹/л- 312, сегментоядерні, %- 38, паличкоядерні, %- 1, лімфоцити, %- 41, моноцити, %- 9, еозинофіли, %- 9, ШОЕ, мм/год- 9. Рівень імуноглобулінів і ЦІК: ІgG- 10,32 (5,04- 14,64 г/л), ІgA- 1,74 (0,27- 1,95 г/л), ІgM- 0,97 (0,24- 2,10 г/л), ЦІК- 4,16 %- 29 (до 50 один.опт.густини), ЦІК- 7% -98 (до 150 один.опт.густини).

аналіз крові на білкові фракції : альбумін- 64,1% (41,0г/л), альфа1- 2,9% (1,9г/л), альфа2 - 11,3% (7,2г/л), бета- 9,8%(6,3г/л), гамма- 11,9% (7,6г/л); біохімічне дослідження крові : загальний білок- 64 г/л, білірубін загальний- 4,8 мкмоль/л, білірубін прямий- 0 мкмоль/л, АЛТ- 20 U/л, АСТ- 30 U/л, глюкоза- 4,7 ммоль/л, сечовина- 3,5 ммоль/л, креатинін- 28 мкмоль/л, С-реактивний протеїн < 5г/л , АСЛ-О-негативний;

рівень загального IgE- > 132 МО/мл (<90), скринінг інгаляційної панелі fadiator – 23,4 kUA/l, fx5 – 0,01 kUA/l.

назоцитограма: права ніздря - еозинофіли 15%, ліва - еозинофіли 10%.

Функція зовнішнього дихання: не визначалася у зв'язку із віком дитини.

Фіброгастроуденоскопія: Гіпосекреція натщесерце. Бронхоскопія – катаральний ендобронхіт.

Консультації спеціалістів: ЛОР: Вазомоторний риніт; дерматолог: Атопічний дерматит, стадія неповної ремісії.

Враховуючи наявність позитивних результатів інгаляційного скринінгу дитині було призначено до обстеження – визначення конкретних sIgE до інгаляційних алергенів «Астма-риніт» - результати представлені на рис.5.18.

Пакет "Астма/риніт (екстракти)"				
Специфічні IgE до берези (t3, kUA/l)	0,01	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено	0 клас			
Специфічні IgE до Тимофіївки лугової (g6, kUA/l)	0,09	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено	0 клас			
Специфічні IgE до пліснявого грибку <i>Aspergillus fumigatus</i>	0,01	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено	0 клас			
Специфічні IgE до пліснявого грибку <i>Aspergillus niger</i>	0,01	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено	0 клас			
Специфічні IgE до пліснявого грибку <i>Cladosporium herbarum</i>	0,01	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено	0 клас			
Специфічні IgE до кліща домашнього пилу	0,04	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено	0 клас			
Специфічні IgE до луски кішки	28,0*	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Дуже високий рівень сенсибілізації	4 клас			

Рисунок 5.18. Результати дослідження специфічних IgE методом ImmunoCAP

У дитини визначено моносенсibiliзацію до епідермальних алергенів kota після чого дитині був встановлений діагноз: Бронхіальна астма, інтермітуюча, алергічна, неконтрольований перебіг. Персистуючий алергічний риніт, період загострення. Атопічний дерматит, період ремісії.

Владиславі було призначено лікування інгаляційним ГКС флутиказона пропіонатом у дозі 50 мкг х 2 рази на добу у вигляді дозованого аерозольного інгалятора з використанням спейсеру протягом 3-х місяців; спреї назальний мометазона фуорат у дозі 50 мкг у кожний носовий хід 2 рази на добу протягом 1-го місяця; рекомендовано виключити контакт із котами на тривалий термін; дитині запропоновано контрольний візит через 2 місяця.

Протягом двох місяців лікування у дитини спостерігалось 3 епізоди короточасної обструкції, два з яких потребували використання короткодійчих бета-агонистів. Усі епізоди батьки пов'язували із контактом дитини з подружкою. У якої мешкав кіт.

Враховуючі дані обставини дитині було запропоновано проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії з використанням епідермальних алергенів kota та призначено додаткове визначення мажорних та мінорних компонентів kota (рисунок 5.19).

Шановний лікарю! Експерти МЛ «ДІЛА» надають інформ результатів лабораторного досліджен народного стандарту ISO 9001 Акредитаційний	Специфічні IgE до e94 rFel d1	16,4*	kUAl	<0,1	Метод ImmunoCAP
	Кішка, <i>Felis domesticus</i>				
		3 клас			
	Високий рівень сенсibiliзації				
	Специфічні IgE до e220 nFel d2	0,01	kUAl	<0,1	Метод ImmunoCAP
	Кішка, сироватковий альбумін				
	0 клас				
	Сенсibiliзації не виявлено				
	Специфічні IgE до e228 rFel d4	3,22*	kUAl	<0,1	Метод ImmunoCAP
	Кішка, ліпокалін				
	2 клас				
	Середній рівень сенсibiliзації				

Рисунок 5.19 Показники sIgE до мажорних та мінорних компонентів kota

За результатами дообстеження визначена сенсibilізація до мажорних алергенів кота Fel d1, Fel d4 призначено сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію з використання стандартизованих та зареєстрованих на території України алергенів епідермальних кота компанії *Діатер* (Іспанія) за схемою згідно інструкції до препарату.

Результати лікування до початку та під час імунотерапії представлені в таблиці 5.13

Таблиця 5.13

Характеристика клініко-лабораторних показників у дитини 4-х років до та під час проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії та рівня sIgE

Ознака, мм (0-100)	до лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми					
Чхання	36,6±28,4	11,4±1,2	7,6±0,8	6,8±0,1	4,2±1,6
Ринорея	45,8±7,4	11,8±0,1	10,4±1,2	4,6±0,8	3,2±0,1
Свербіж носа	17,6±10,8	11,6±7,8	8,4±0,4	1,6±0,4	1,3±0,2
Закладення носа	46,6±13,7	27,6±20,2	18,2±1,8	6,8±1,1	5,4±1,8
Нижні симптоми (симптоми астми)					
Утруднене дихання	41,6	22,1	18,5	11,5	0,9
Кашель	38,5	25,4	12,8	7,2	2,1
sIgE Fel d1	16,4 kUA/l		16,7 kUA/l	8,9 kUA/l	1,8 kUA/l
sIgE Fel d4	3,22kUA/l	не визначались	2,9 kUA/l	2,6 kUA/l	0,5 kUA/l
Флутіказона пропіонат, доза. Частота	100 мкг/доба	50 мкг/доба	-	-	-
Мометазона фуорат, доза. частота	100 мкг /доба кожні 2 місяця терміном 4 тижня		100 мкг /доба терміном 4 тижня 1 раз за рік	-	-
Побічні ефекти	Чхання після введення протягом перших 7 хвилин (без медикаментозної корекції)	-	-	-	-

Таким чином, проведення СЛІТ у дітей з АР та/чи БА, сенсibilізованих до домашніх тварин продемонструвало високу клінічну, профілактичну ефективність і безпечність за три роки лікування.

Оскільки на кінець дослідження дівчині було повних 6 років –їй додатково була проведена функція зовнішнього дихання та визначенні показники закису азоту у повітрі, що видихається. Результати дослідження відповідали нормативним показникам для даних вимірювань.

Таким чином аналізуючи результати даної глави можна зробити наступні висновки:

1. проведення сублінгвальної алерген-імунотерапії у дітей з алергопатологією (алергічний риніт і/або бронхіальна астма) продемонструвало високу терапевтичну ефективність впродовж 3-х років лікування;

2. проведення специфічної алерген-імунотерапії сублінгвальним методом дітям раннього та дошкільного віку є безпечним методом лікування і в більшості випадків демонструє «хорошу» і «дуже хорошу» переносимість. Лише у 3,8% випадків відзначались незначні місцеві прояви, які проходили вже на 2-3-й рази застосування терапії;

3. специфічна алерген-імунотерапія курсом три роки продемонструвала профілактичну дію щодо респіраторних вірусних інфекцій, причому вже після першого року лікування.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Sharikadze O, Okhotnikova O, Alcover J, Rodriguez D, Pineda F. Safety and efficacy of SLIT in children with an allergic asthma and a high level of IgE. *World Allergy Organization Journal*. 2017; 10 (2): 2.

2. Sharikadze OV, Okhotnikova OM, Yuriev SD. The clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in children aged 3-5 years. *Eureka: "Health Science"*. 2016;6:3-9.

3. Охотникова ЕН, Шарикадзе ЕВ. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Здоровье ребенка. 2012; 4 (39): 9-18.

4. Шарикадзе ЕВ. Клиническая эффективность и безопасность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей 3-5 лет. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (1): 175-82.

5. Шарикадзе ОВ. Ефективність сучасної алергодіагностики та алерген-специфічної імунотерапії у дітей. Астма та алергія. 2016; 2: 39-44.

РОЗДІЛ 6

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ
АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ РІЗНИМИ ГРУПАМИ
РЕСПІРАТОРНИХ АЛЕРГЕНІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА
ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ ДІАГНОСТИЧНИХ МЕТОДІВ *IN
VIVO* ТА *IN VITRO***

Незважаючи на те, що метод алерген-специфічної імунотерапії застосовується понад 100 років, механізми даного виду імунотерапії досі продовжують вивчати і уточнювати [98]. Багато дослідників пов'язують ефект АСІТ зі збільшенням концентрації IgG₄, IgG₁ і зменшенням синтезу IgE. Відтак, АСІТ «втручається» в імунологічну фазу алергічних реакцій і призводить до перемикання імунної відповіді з IgE- на IgG-тип, тобто до запуску і підтримання продукції блокувальних IgG-антитіл та/або формування Т-лімфоцитарної толерантності [242].

Однак результати навіть багаторічних досліджень свідчать про те, що не існує чіткого зв'язку між ступенем гальмування продукції IgE-антитіл і вираженістю позитивного клінічного ефекту АСІТ. Це доводить, що механізми АСІТ є значно складнішими і в ефективність терапії пов'язана з різними імунологічними факторами [235]. Існують дослідження, які пропонують оцінювати ефективності АСІТ за рівнем різних анти- та прозапальних цитокінів [86]. Вважається, що даний вид оцінювання не може бути рутинним, у зв'язку із його вартістю. У той же час, один із самих економічних методів - оцінка клінічної симптоматики за шкалою ВАШ, носить суб'єктивний характер.

Метою даного розділу нашої роботи було оцінити ефективність проведення алерген-специфічної імунотерапії сублінгвальним методом до різних груп респіраторних алергенів за результатами шкірного прик-тестування (*in vivo*) та рівнем алергенних компонентів у сироватці крові (*in vitro*), а також

порівняти отримані результати з показниками клінічної ефективності (за візуальною аналоговою шкалою).

6.1 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами кліщів домашнього пилу у дітей дошкільного віку

З попереднього розділу видно, що СЛІТ було рекомендовано 87 пацієнтам з високим (64,37% осіб) і середнім (35,63% осіб) прогнозами ефективності. З них 67 дітей з істинною сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу проходили СЛІТ впродовж 3-х років лікування. Для СЛІТ використовували суміш кліщів домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronissinus* і *Dermatophagoides farina*) у співвідношенні 1 (0,175 НЕР): 1 (0,175 НЕР) (Діатер, Іспанія). Пацієнти також отримували відповідну протоколам базисну терапію. При необхідності для контролю респіраторних симптомів призначалися антигістамінні препарати 2-го покоління, інгаляційні бета-агоністи, ІГКС і антилейкотрієнові препарати.

Перед початком лікування за даними шкірного прик-тесту, моносенсibiliзація до КДП виявлялась у 37 (55,22%) досліджуваних дітей, з яких у 35 (94,59%) випадках фіксувалась позитивна реакція як на *D. pteronyssinus*, так і на *D. farina*. За даними компонентних досліджень – мажорний алерген суміші кліщів *D. Pteronyssinus* rDerp1 виявлявся у $48,83 \pm 40,4$ осіб, а мажорний компонент *D. farina*. rDerp2 – у $36,1 \pm 29,8$ осіб, мінорний алерген rDerp10 – у $0,024 \pm 0,02$ пацієнтів.

Результати оцінки ефективності СЛІТ за даними шкірного прик-тесту і рівнем мажорних компонентів кліщів домашнього пилу подано на рисунку 6.1.

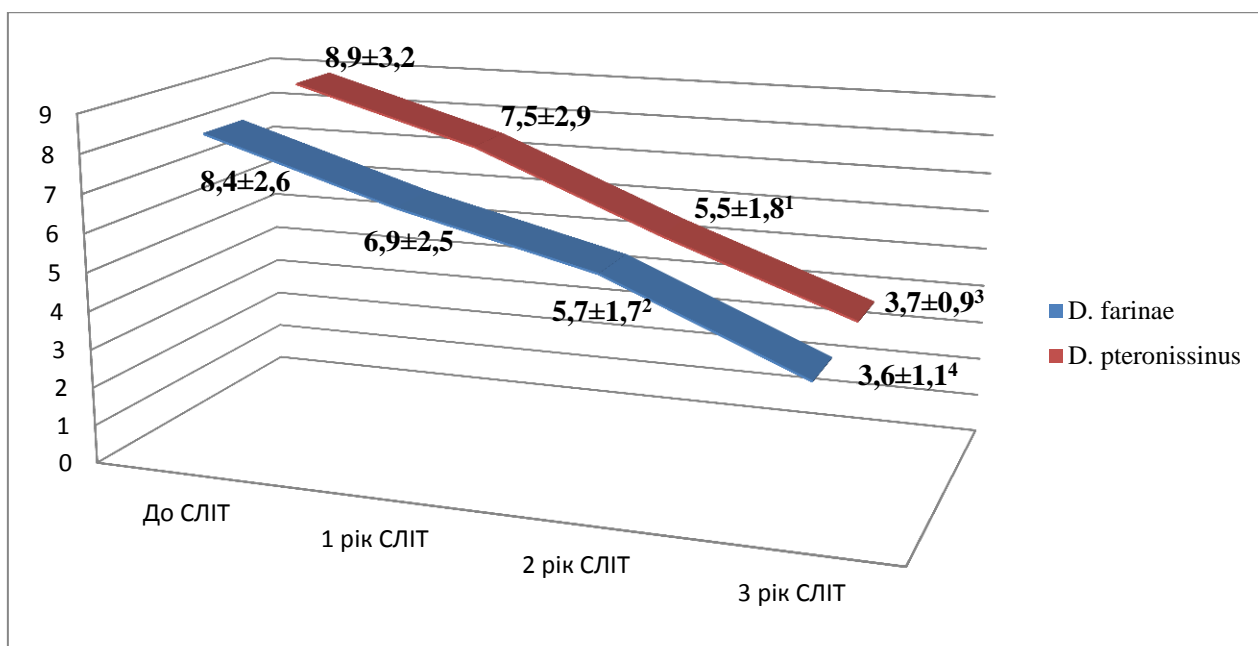


Рисунок 6.1. Результати шкірних прик-тестів у пацієнтів, які отримували СЛІТ до кліщів домашнього пилу, мм

Примітки: ¹ – $p=0,015$ порівняно з вихідним значенням;

² – $p=0,017$ порівняно з вихідним значенням;

³ – $p=0,014$ порівняно з вихідним значенням;

⁴ – $p=0,008$ порівняно з вихідним значенням.

Як видно з рисунка 6.1., трьохрічне проведення СЛІТ до кліщів домашнього пилу характеризувалося достовірними зниженнями результатів шкірних прик-тестів як до екстракту *D. farinea*, так і до *D. pteronissinus*. Зокрема, на третьому році проведення СЛІТ нами відзначалось зниження середнього розміру папули до ізолюваних екстрактів даних кліщів у 2,4 ($p=0,014$) та у 2,3 ($p=0,008$) разів, відповідно, порівняно з вихідними значеннями.

Схожу динаміку змін продемонстрували також і специфічні IgE до молекулярних компонентів алергенів. Так, встановлено, що специфічні IgE до мажорного алергену кліщів домашнього пилу – rDerp 1 достовірно знижувалися на 34,9% ($p=0,009$) порівняно з вихідним рівнем уже з першого року СЛІТ.

На другому та третьому році СЛІТ виявлялось подальше зниження рівнів даних специфічних IgE на 55,9% ($p=0,003$) та на 66,8% ($p=0,001$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис 6.2).

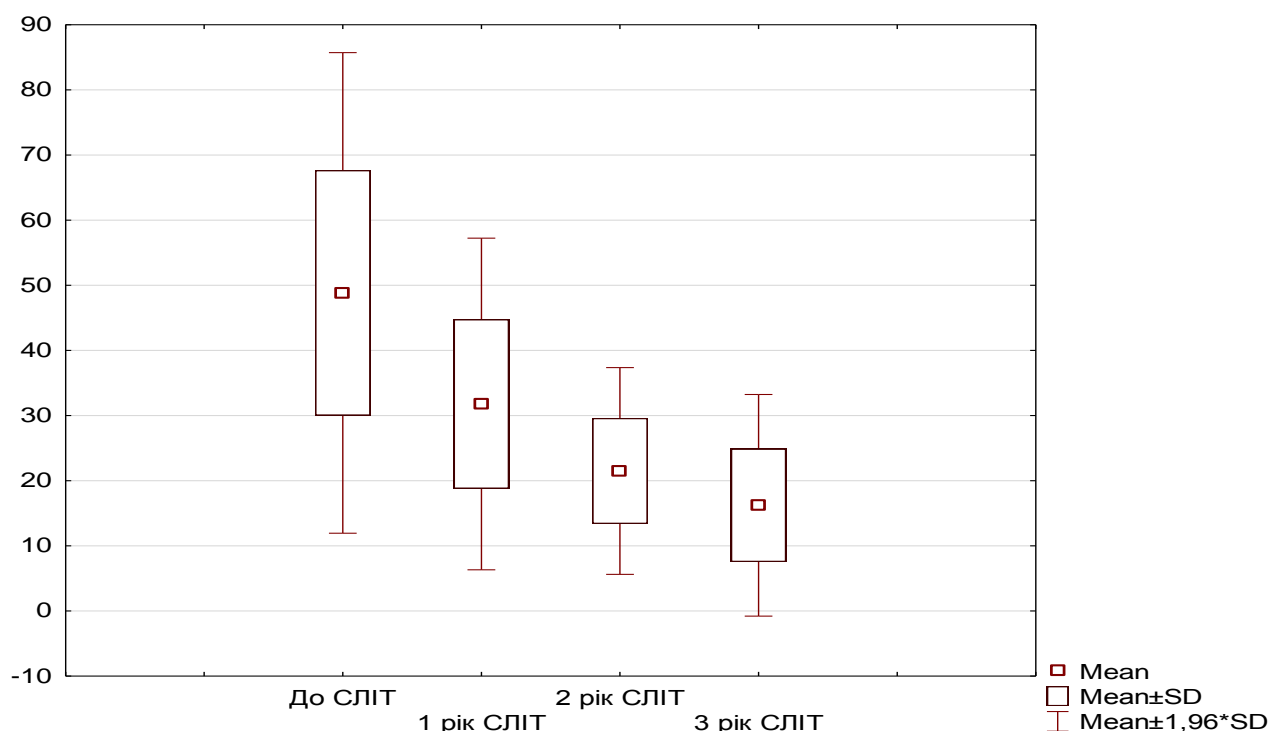


Рисунок 6.2. Динаміка rDerp 1 у пацієнтів, які отримували СЛІТ до кліщів домашнього пилу, kU/l

Специфічні IgE до іншого мажорного алергену – rDerp 2 також демонстрували достовірне зниження на всіх етапах спостереження: на 31,8% ($p=0,009$), 49,0% ($p=0,005$) та на 51,5% ($p=0,001$) впродовж першого, другого та третього років проведення СЛІТ, відповідно, порівняно з початковим рівнем (рис. 6.3).

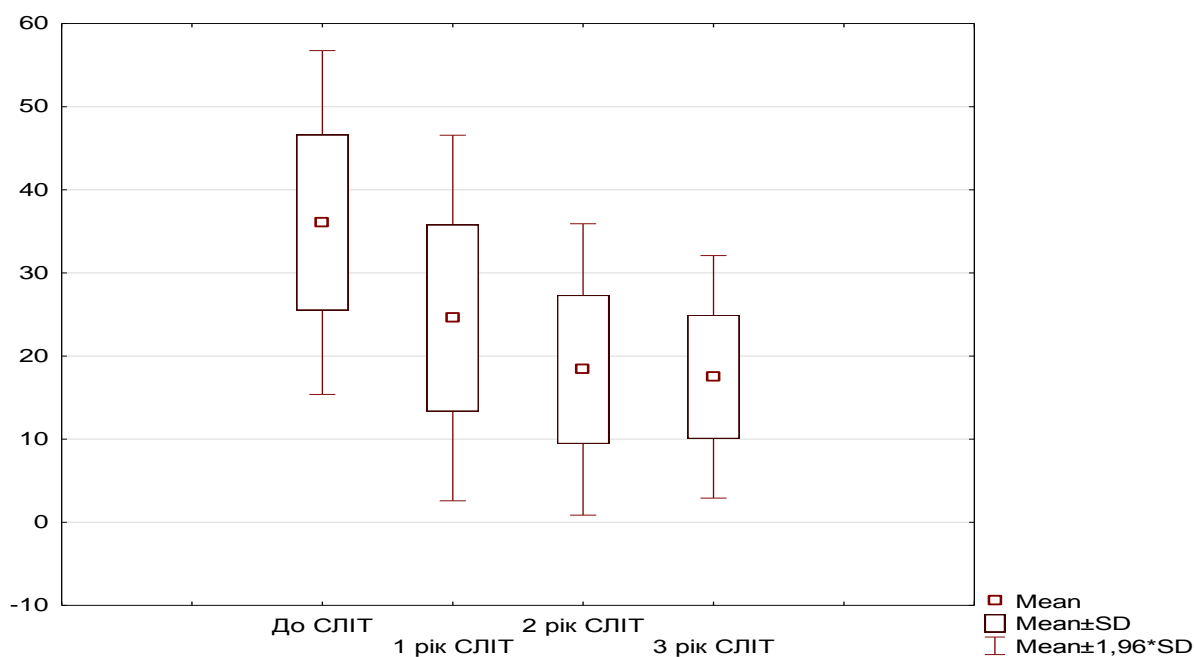


Рисунок 6.3. Динаміка rDer p 2 у пацієнтів, які отримували СЛІТ до кліщів домашнього пилу, kU/l

Що стосується специфічних IgE до мінорного компонента (маркера перехресних реакцій) тропоміозину – Derp 10, до нього також був виявлений подібний напрямок змін: достовірне зниження на 29,2%, 50,0% та на 52,1% на перший, другий та третій роки проведення СЛІТ, відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис. 6.4).

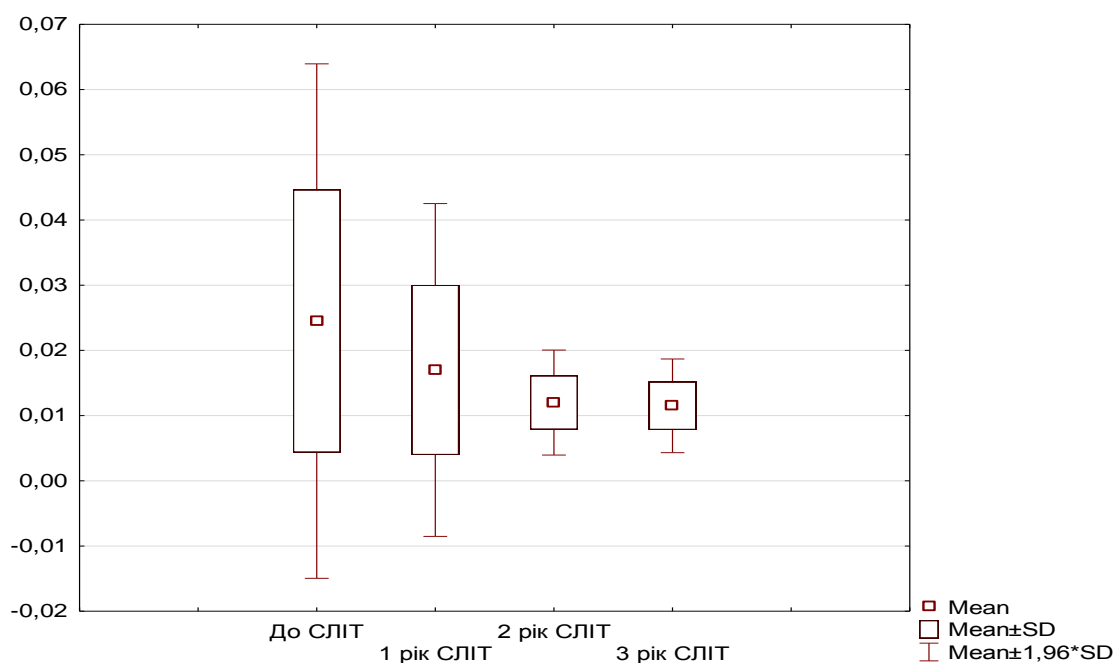


Рисунок 6.4. Динаміка Derp 10 у пацієнтів, які отримували СЛІТ до кліщів домашнього пилу, kU/l

При проведенні кореляційного аналізу взаємозв'язку між результатами шкірного прик-тесту та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ (розділ 6) серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ до кліщів домашнього пилу ми отримали прямий кореляційний зв'язок при $r=0,33503$ ($p=0,0032$) (рис. 6.5).

Значення кореляційного коефіцієнта свідчило про слабкий ступінь причинно-наслідкової залежності між результатами шкірного прик-тесту та суб'єктивною оцінкою клінічної симптоматики за шкалою ВАШ. Іншими словами, аналіз ефективності СЛІТ до кліщів домашнього пилу на основі динаміки шкірного прик-тесту не співвідносився з суб'єктивною оцінкою пацієнтів за шкалою ВАШ. На нашу думку дані результати можна пояснити наявністю в екстрактах суміші кліщів, які використовуються для прик-діагностики ще й інших, на сьогодні відомих, компонентів кліщів - Derp 5, Derp 7, Derp 11, Derp 23 тощо, а також тим, що серед наших пацієнтів були діти з моносенсibiliзацією лише до екстракту *D.Farinaea* чи до *D.Pteronissinus*.

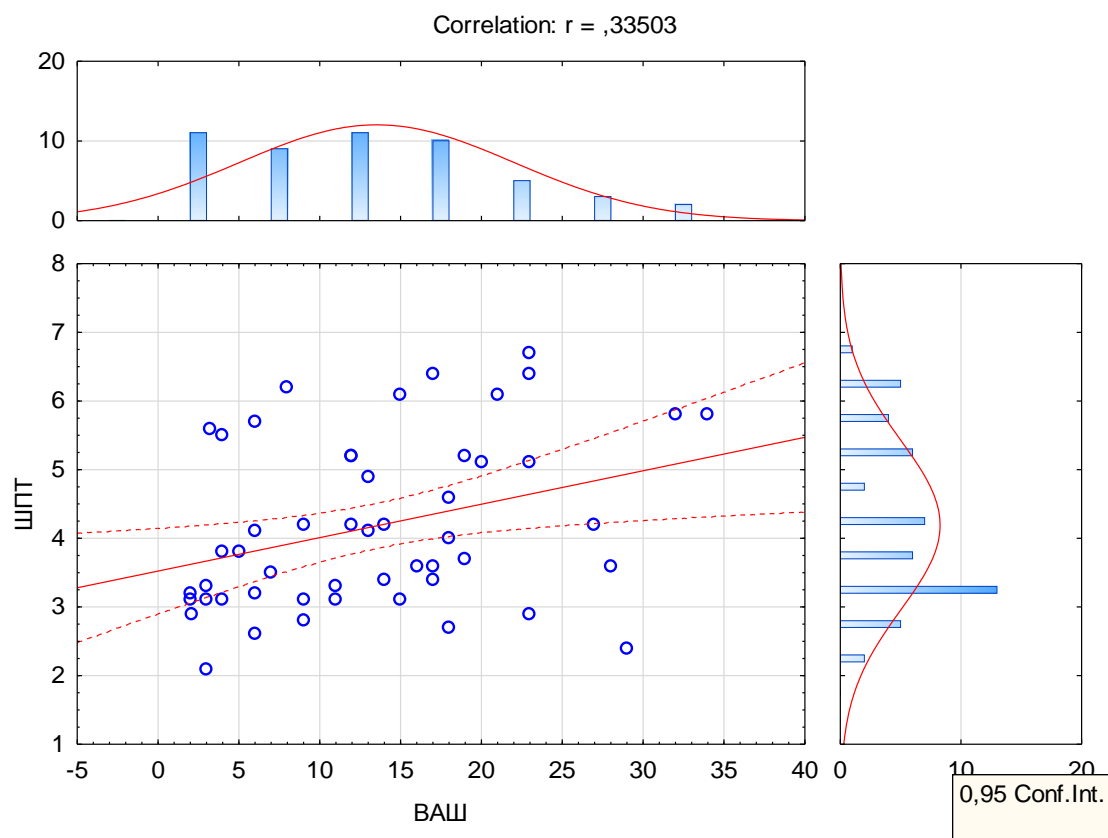


Рисунок 6.5. Кореляційний зв'язок між результатами шкірних прик-тестів та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ до кліщів домашнього пилу ($r=0,33503$; $p=0,0032$)

У той же час, проведення кореляційного аналізу між значеннями Derp 1 та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ серед даних пацієнтів продемонстрував статистично достовірний прямий позитивний сильний взаємозв'язок між даними параметрами ($r=0,73835$; $p=0,0017$) (рис. 6.6).

З огляду на отримані результати, зниження рівнів Derp 1 достовірно корелювало зі зниженням суб'єктивної оцінки симптомів алергії за шкалою ВАШ, що підтверджує високу діагностичну цінність даної шкали при оцінці ефективності СЛІТ до кліщів домашнього пилу.

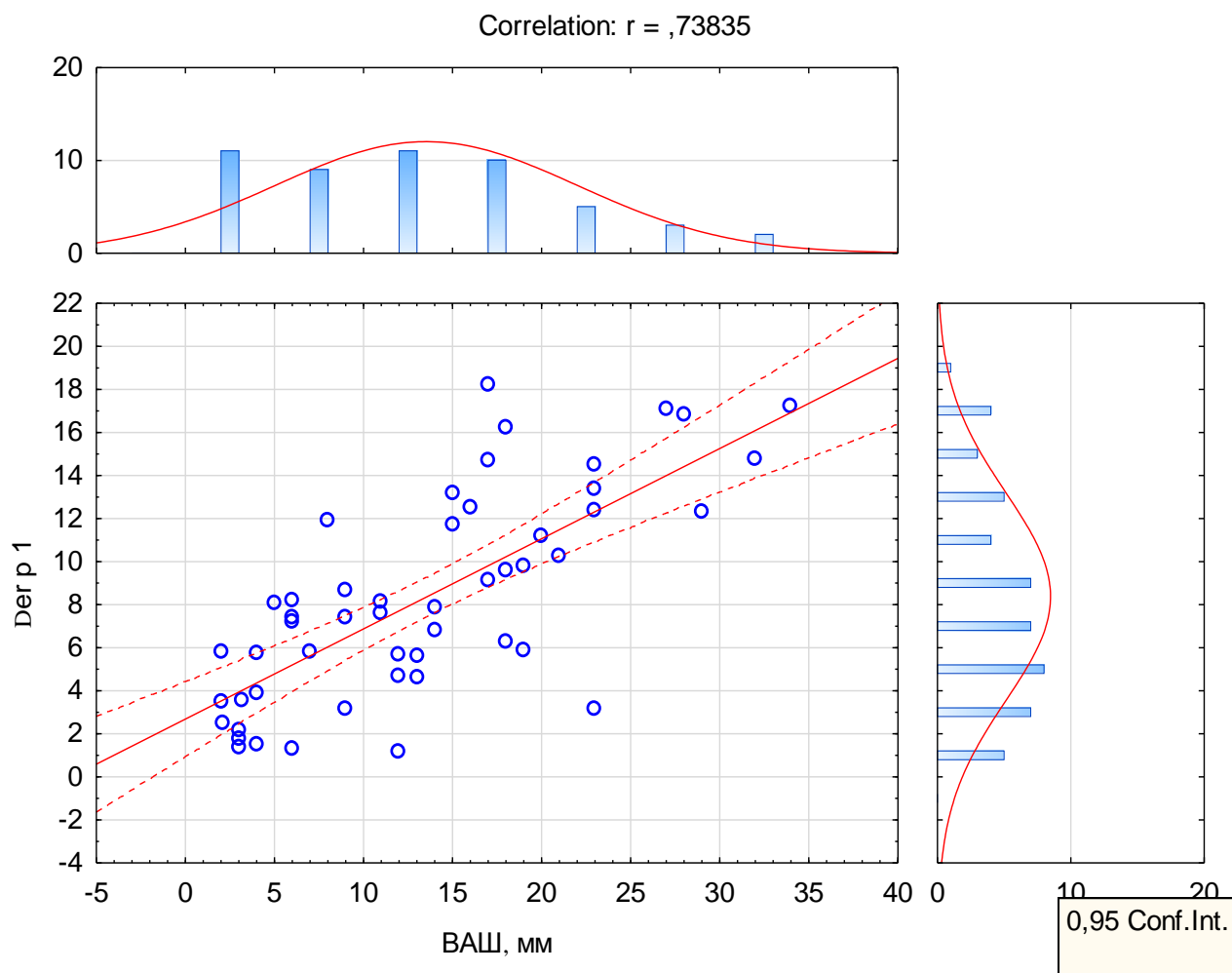


Рисунок 6.6. Кореляційний зв'язок між значенням Derp 1 та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ до кліщів домашнього пилу ($r=0,73835$; $p=0,0017$)

Більше того, нами встановлено достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок між значеннями Derp 2 та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ ($r=0,82001$; $p=0,0004$) (рис. 6.7).

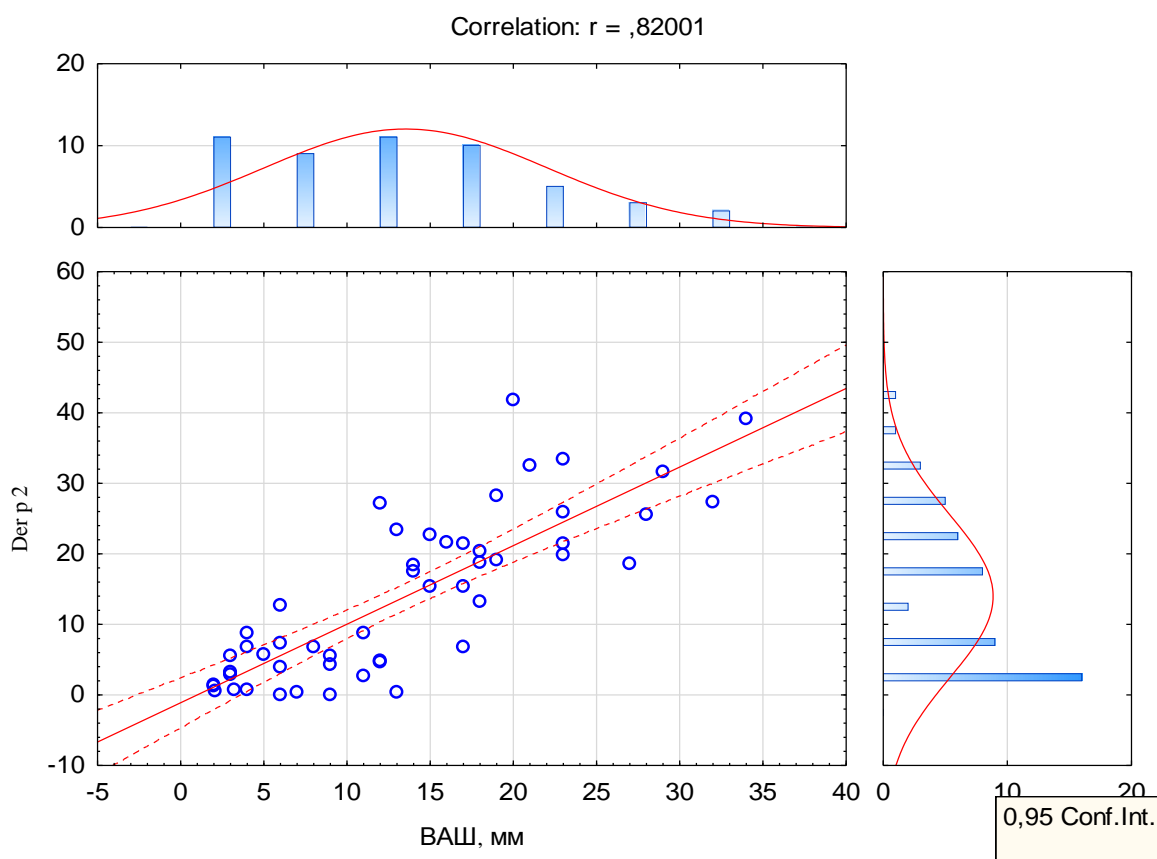


Рисунок 6.7. Кореляційний зв'язок між значенням Derp2 та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ до кліщів домашнього пилу ($r=0,82001$; $p=0,0004$)

Таким чином, проведення СЛІТ у дітей з БА та/чи алергічним ринітом, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу продемонструвало високу ефективність за три роки лікування, яка характеризувалась зменшенням рівня сенсibilізації пацієнтів головними алергенними компонентами кліщів домашнього пилу вже після першого року лікування. Об'єктивний рівень лабораторних показників кількості головних компонентів КДП демонстрував пряму кореляцію з даними суб'єктивної оцінки за шкалою ВАШ. Зниження рівнів головних алергенів КДП можна вважати маркером ефективності СЛІТ.

6.2 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії різними групами пилоквих алергенів у дітей дошкільного віку

Згідно з результатами молекулярної алергодіагностики, яку проводили 122 особам з сенсibilізацією до пилоквих алергенів, СЛІТ рекомендувалось 99 (81,2%) пацієнтам з високим (80,8% осіб) і середнім (19,2% осіб) прогнозами ефективності. Варто відзначити, що пацієнтам з ко-сенсibilізацією до різних груп респіраторних алергенів, пропонували поетапну СЛІТ, залежно від класу сенсibilізації і періоду початку СЛІТ. Загалом, проведення СЛІТ розпочали у 81 (81,8%) пацієнта, з них – 31 дитині алергенами суміші весняних дерев «*Betula verrucosa, Alnus glutinosa, Fraxinus excelsior, Corylus avellana*», 26 особам – алергенами бур'янів «*Ambrosia elatior*» і 6 пацієнтам – «*Artemisia vulgaris*», а 18 особам – алергенами лучних трав «*Phleum pratense*».

Результати оцінки ефективності проведення СЛІТ за даними шкірного прик-тесту наведено на рисунку 6.8.

Як видно з рисунка 6.8, результати шкірного прик-тесту до екстрактів пилку дерев, трав і бур'янів упродовж трьох років проведення СЛІТ характеризувалися схожим напрямком змін. Зокрема, вже на першому році проведення СЛІТ пилковими алергенами спостерігалася тенденція до зменшення розмірів папул при шкірному прик-тестуванні екстрактами даних пилоків. Надалі, на другому році проведення СЛІТ виявлялося достовірне зменшення результатів шкірного прик-тестування екстрактами пилку дерев, трав і бур'янів на 26,4% ($p=0,021$), 24,5% ($p=0,029$) та на 33,7% ($p=0,033$) порівняно з вихідними значеннями. Що стосується третього року СЛІТ, то ми фіксували подальше достовірне зменшення результатів шкірного прик-тесту екстрактами відповідних пилоквих алергенів на 55,1% ($p=0,018$), 56,4% ($p=0,007$) і на 57,3% ($p=0,011$) порівняно з початковими значеннями (рис.6.8).

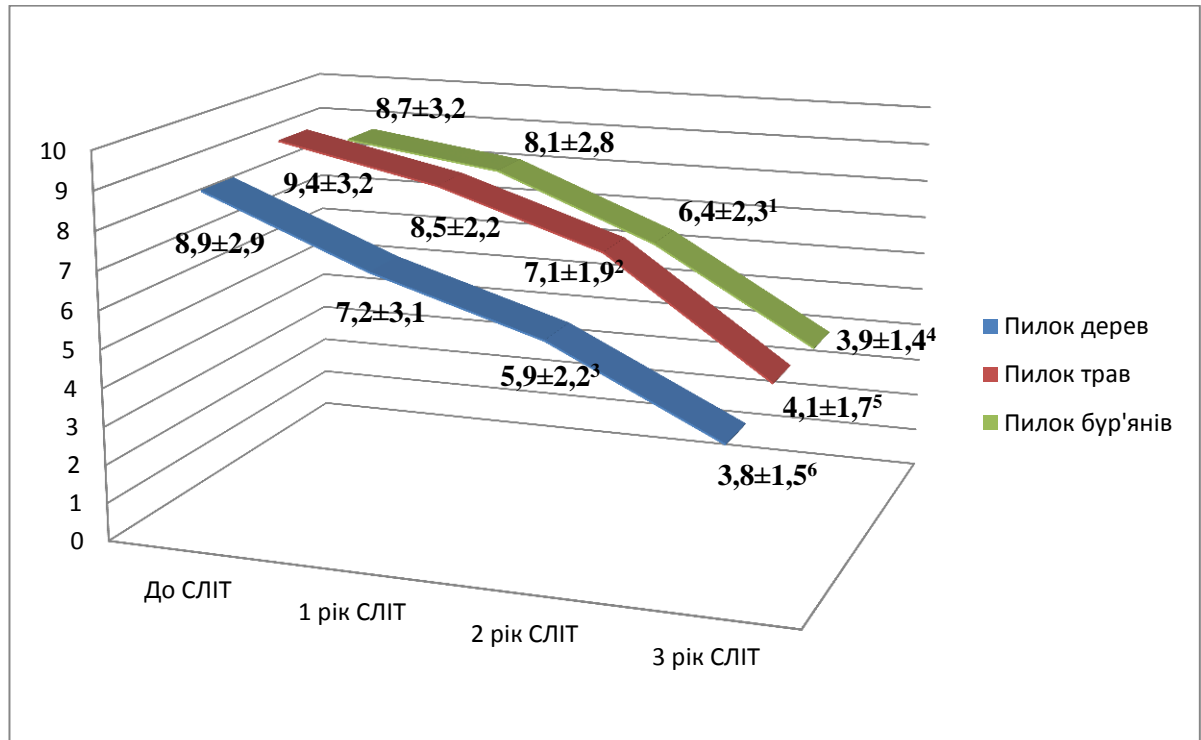


Рисунок 6.8. Результати шкірних прик-тестів у пацієнтів, які отримували СЛІТ до пилкових алергенів, см

Примітки: ¹ – $p=0,021$ порівняно з вихідним значенням;

² – $p=0,029$ порівняно з вихідним значенням;

³ – $p=0,033$ порівняно з вихідним значенням;

⁴ – $p=0,018$ порівняно з вихідним значенням;

⁵ – $p=0,007$ порівняно з вихідним значенням;

⁶ – $p=0,011$ порівняно з вихідним значенням.

Подібна динаміка при проведенні СЛІТ пилковими алергенами виявлялися також і стосовно специфічних IgE до молекулярних компонентів алергенів пилоків. Так, на всіх етапах спостереження реєструвалось достовірне зниження специфічних IgE до мажорного алергену берези – Bet v 1: на 26,8% ($p=0,045$), 40,6% ($p=0,029$) та на 57,9% ($p=0,012$) порівняно з вихідними значеннями (рис. 6.9).

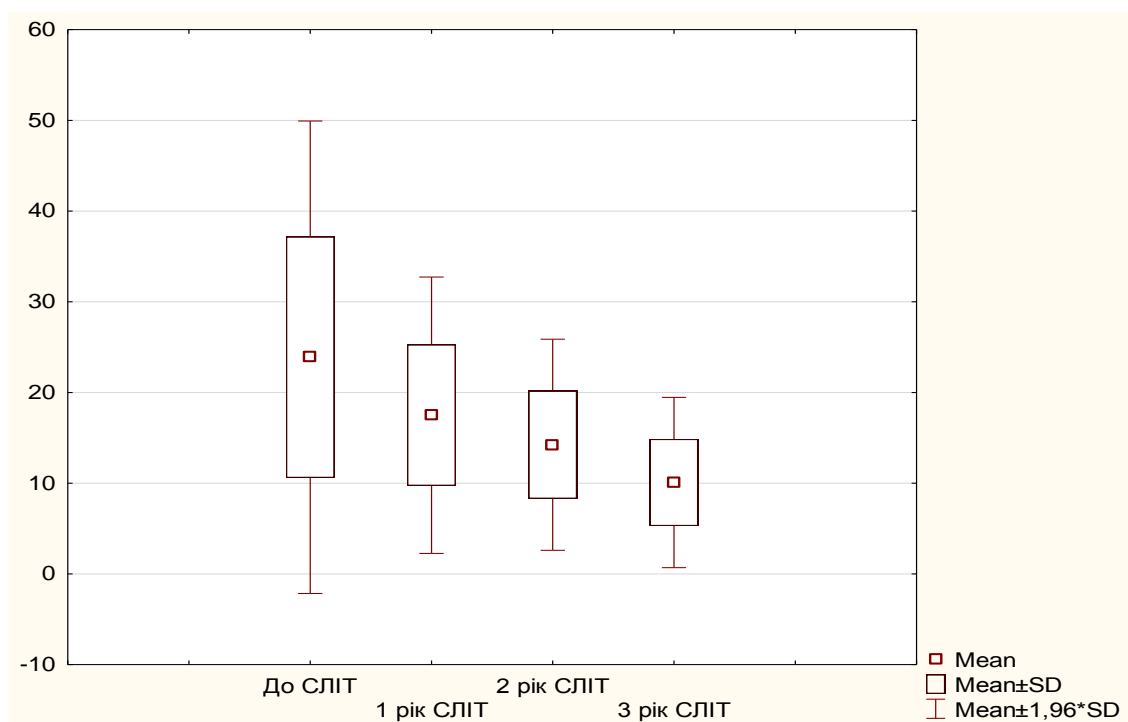


Рисунок 6.9. Динаміка Bet v 1 у пацієнтів, які отримували СЛІТ до пилоквих алергенів, kU/l

Крім аналізу динаміки специфічних IgE до мажорного компонента пилку берези на тлі проведення СЛІТ, ми також оцінювали їх зміни до мінорного компонента – профіліну rBet v 2 (рис.7.10).

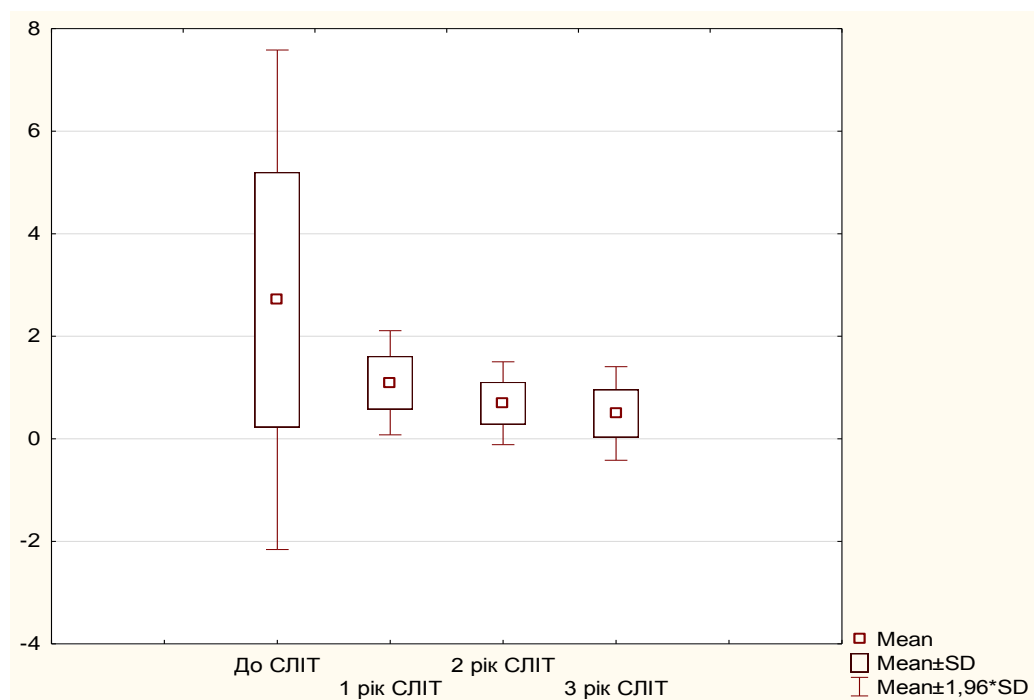


Рисунок 6.10. Динаміка rBet v 2 у пацієнтів, які отримували СЛІТ до пилоквих алергенів дерев, kU/l

Як видно з рисунка 6.10, уже починаючи з першого року СЛІТ пилковими алергенами фіксувалося на 59,3% ($p=0,004$) достовірне зниження специфічних IgE до *rBet v 2*. Надалі, на другому та третьому році СЛІТ виявлялося подальше зниження специфічних IgE на 74,1% ($p=0,002$) та на 81,5% ($p=0,002$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями. На нашу думку, отримана нами досить контрастна динаміка зниження IgE до *rBet v 2* на тлі проведення СЛІТ пов'язана з тим, що еволюційно профіліни виявляються у різних пилових рослинах, продуктах харчування, латексі та володіють високою перехресною-реактивністю. Натомість, їхня гомологічна подібність складає не більше 75,0%, а рівень зв'язування IgE – до 20,0%. Тому модуляція імунної системи під час проведення СЛІТ якісною вакциною (з високим вмістом мажорних компонентів) у першу чергу впливає на пригнічення крос - реактивних компонентів, у даному випадку – профілінів, що корелює зі зменшенням клінічних проявів перехресних алергічних реакцій.

Крім того, на тлі трьохрічного проведення СЛІТ нами виявлялися достовірні зміни специфічних IgE до молекулярних компонентів алергенів пилку бур'янів – *rAmb a 1* та *rArt a 1* – мажорних алергенів амброзії та полину, відповідно. Так, рівень специфічних IgE до *rAmb a 1* достовірно знижувався на 20,3% ($p=0,034$) вже на першому році СЛІТ, з подальшим істотним зменшенням на 35,6% ($p=0,018$) та на 39,8% ($p=0,011$) на другому та третьому році терапії, відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис. 6.11).

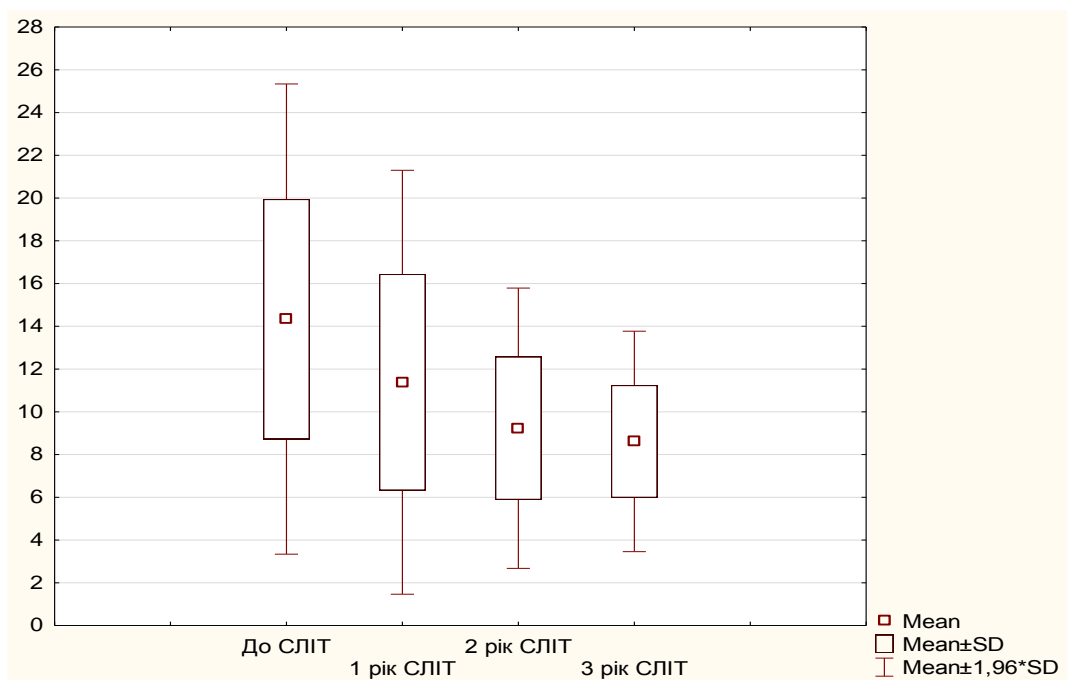


Рисунок 6.11. Динаміка $r\text{Amb } a 1$ у пацієнтів, які отримували СЛІТ до пилоквих алергенів бур'янів (Амброзія), kU/l

Щодо специфічних IgE до $r\text{Art } a 1$, то ми встановили їх достовірні зниження на лише на другому та третьому році проведення СЛІТ на 25,4% ($p=0,041$) та на 46,5% ($p=0,019$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис. 6.12).

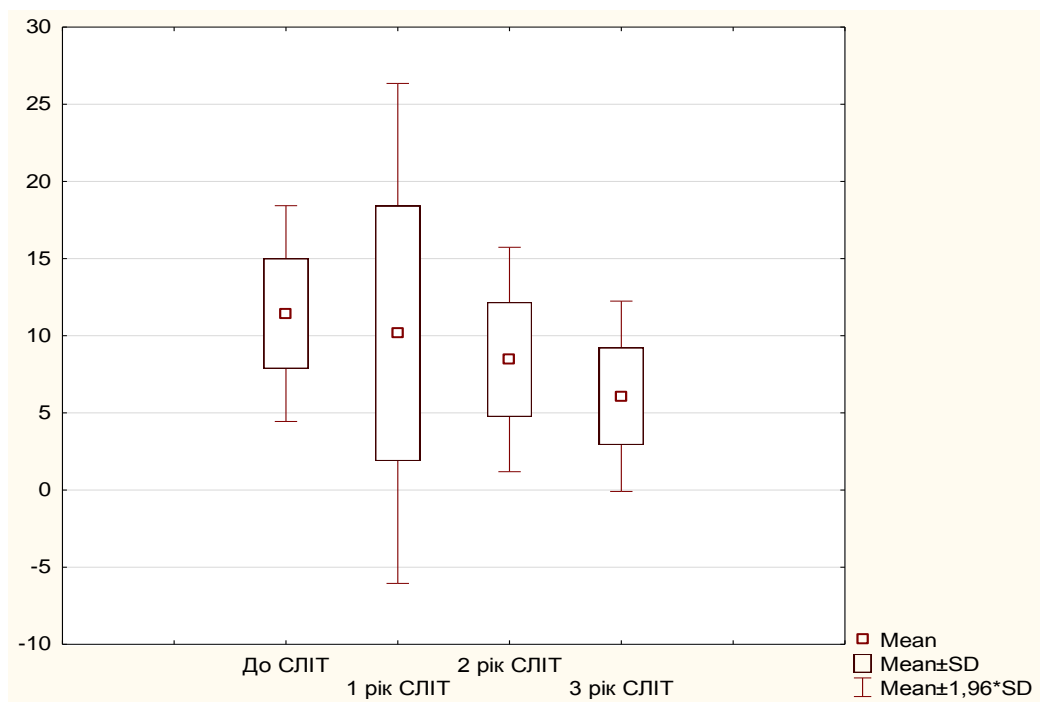


Рисунок 6.12. Динаміка $r\text{Art } a 1$ у пацієнтів, які отримували СЛІТ до пилоквих алергенів бур'янів (Полин), kU/l

Нами також виявлена позитивна динаміка специфічних IgE до пилку трав у вигляді їх зменшення на тлі проведення СЛІТ відповідною вакциною. Зокрема, вже з першого року терапії фіксувалося достовірне зниження специфічних IgE до мажорних алергенів пилку тимофіївки rPhl p 1/rPhl p 5 на 21,9% ($p=0,047$) порівняно з початковими значеннями (рис. 6.13).

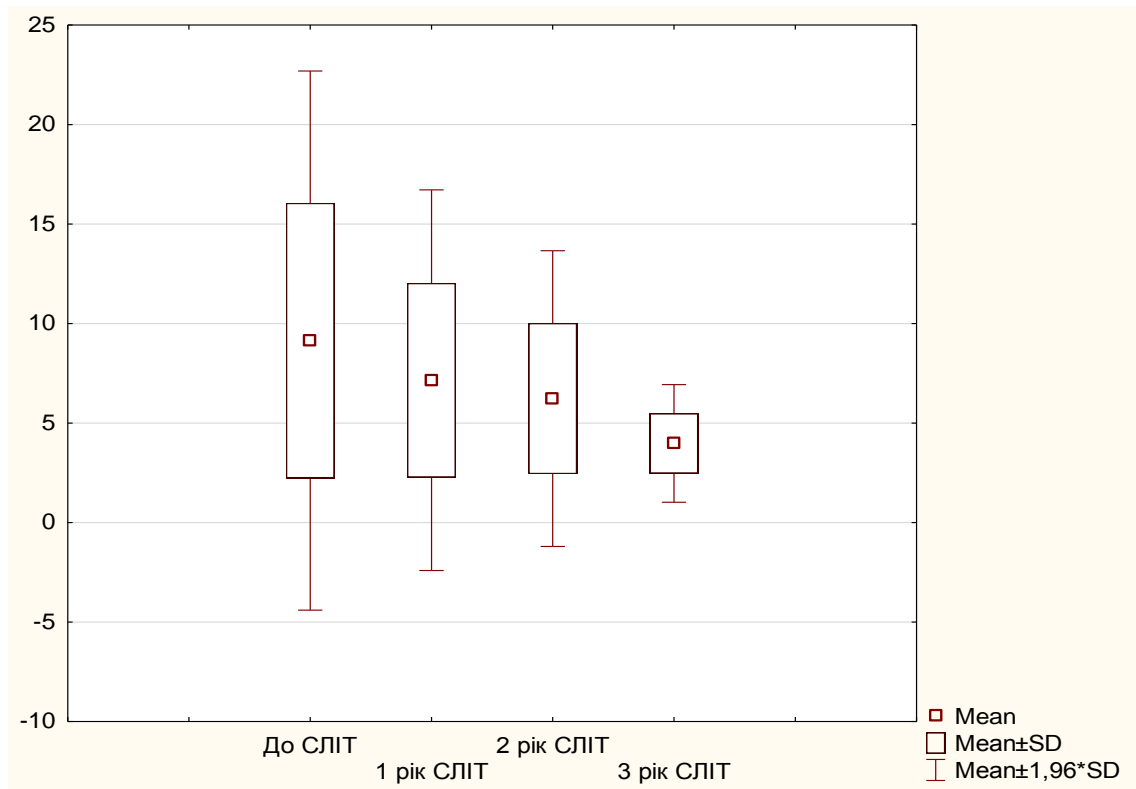


Рисунок 6.13. Динаміка rPhl p 1/rPhl p 5 у пацієнтів, які отримували СЛІТ до пилкових алергенів трав, kU/l

Надалі, на другий та третій рік проведення СЛІТ нами спостерігався подальше зниження специфічних IgE до rPhl p 1/rPhl p 5 на 31,9% ($p=0,032$) та на 57,1%, відповідно, порівняно з вихідним рівнем (рис. 6.13).

Щодо аналізу кореляційного взаємозв'язку між результатами шкірного прик-тесту та суб'єктивною оцінкою симптомів за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилків різних груп рослин, ми отримали достовірний прямий низької сили кореляційний зв'язок ($r=0,1267$, $p=0,0036$) (рис. 6.14). Відтак, ефективність СЛІТ пилковими

алергенами рослин на основі динаміки шкірних прик-тестів не співвідносилась з суб'єктивною оцінкою пацієнтів за шкалою ВАШ. Пояснення цьому факту, на нашу думку, є аналогічними, як і у випадку з кліщів домашнього пилу: хоча суміші для проведення шкірної діагностики є стандартизовані за вмістом мажорних компонентів, однак містять й інші, на сьогодні описані і неописані молекули з різним ступенем алергенності.

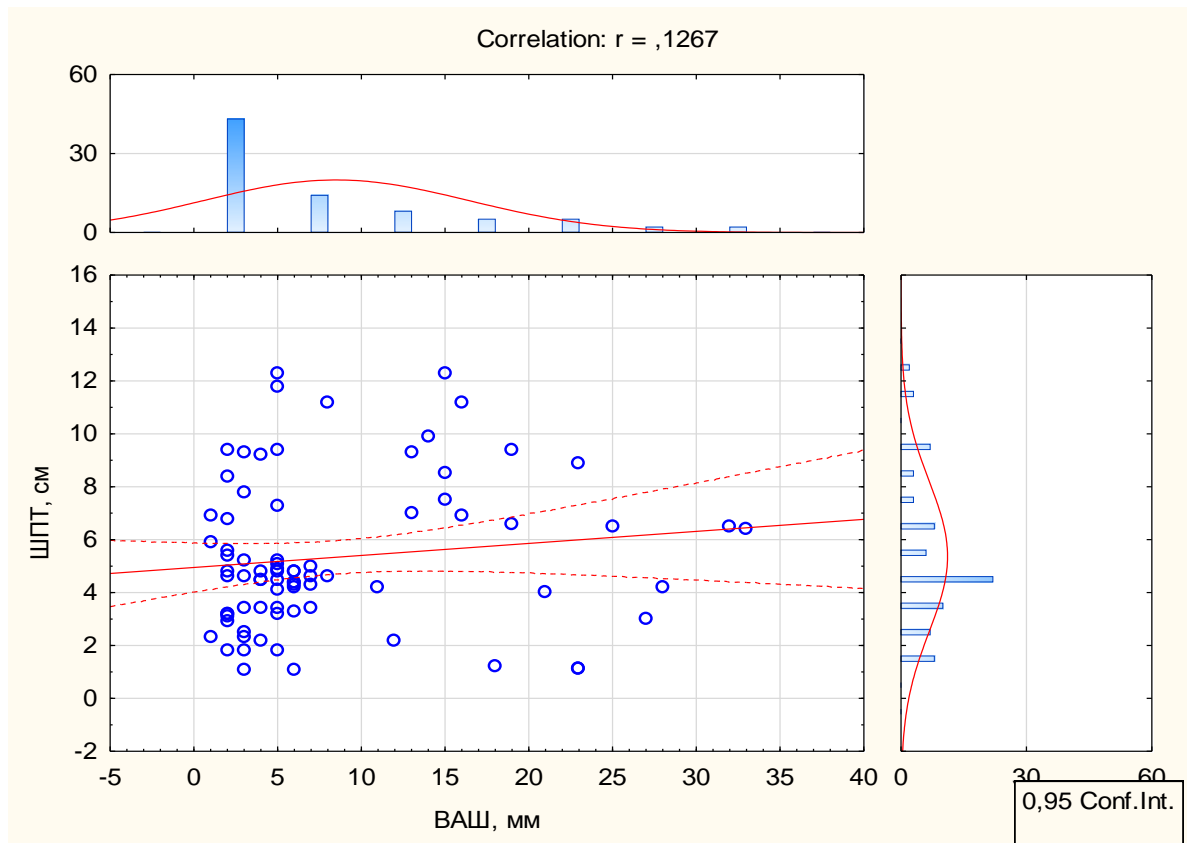


Рисунок 6.14. Кореляційний зв'язок між результатами шкірних прик-тестів та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилків рі ($r=0,1267$; $p=0,0036$)

Водночас, коефіцієнт кореляції між значенням *Bet v 1* та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ на третій рік проведення СЛІТ алергенами пилків складав $r=0,5345$ при $p=0,0019$, що відповідає достовірному прямому сильному взаємозв'язку (рис. 6.15).

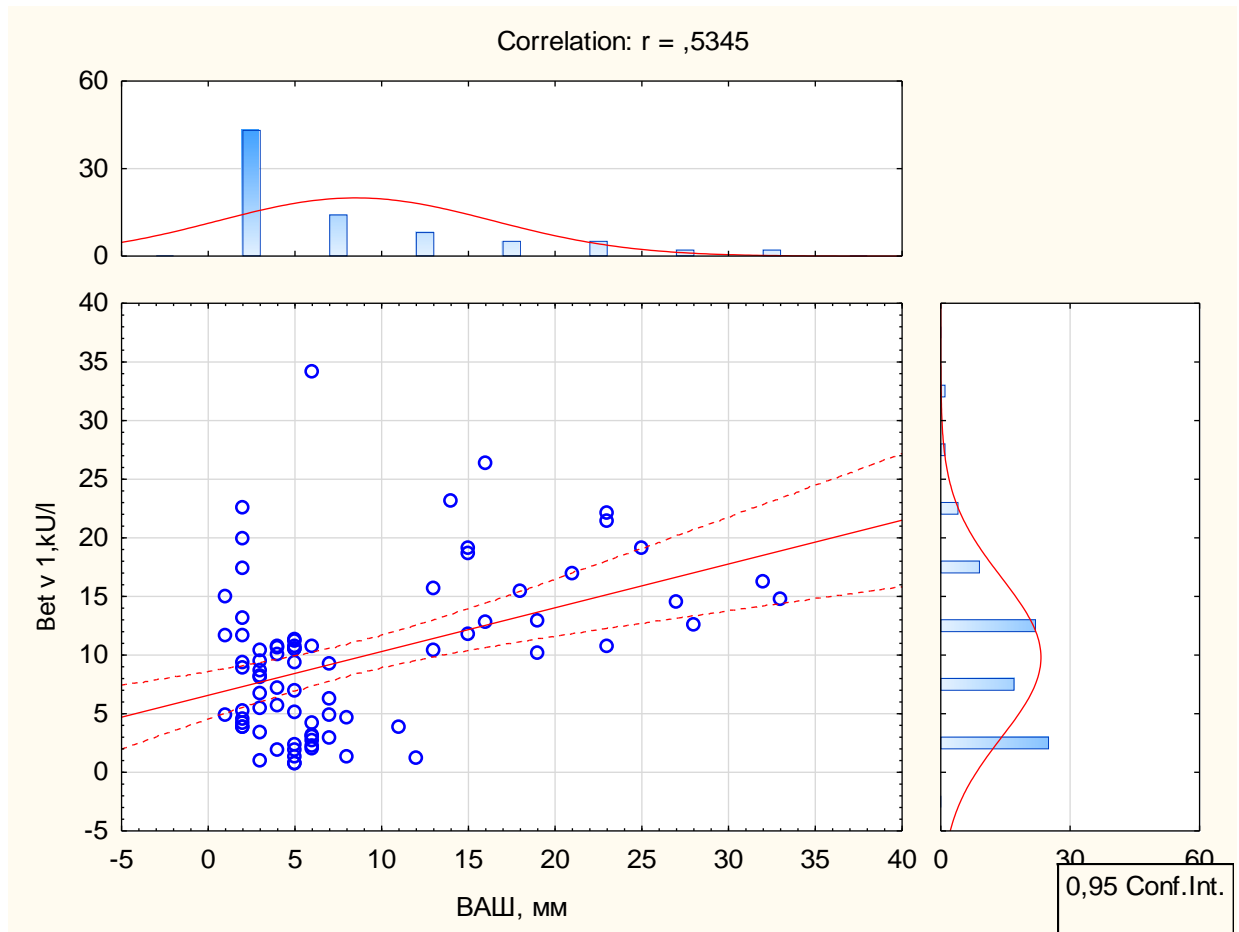


Рисунок 6.15. Кореляційний зв'язок між значенням $Bet\ v\ 1$ та оцінкою за шкалою ВАС серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилок суміші дерев ($r=0,5345$; $p=0,0019$)

Також під час проведення дослідження нами встановлений достовірний прямий взаємозв'язок між значенням $Amb\ a\ 1$ та оцінкою за шкалою ВАС серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилок амброзії (рис. 6.16).

Значення коефіцієнта кореляційного зв'язку даних показників складало $0,6075$ ($p=0,0011$), що свідчило про сильний ступінь залежності оцінки за шкалою ВАС від рівня $rAmb\ a\ 1$.

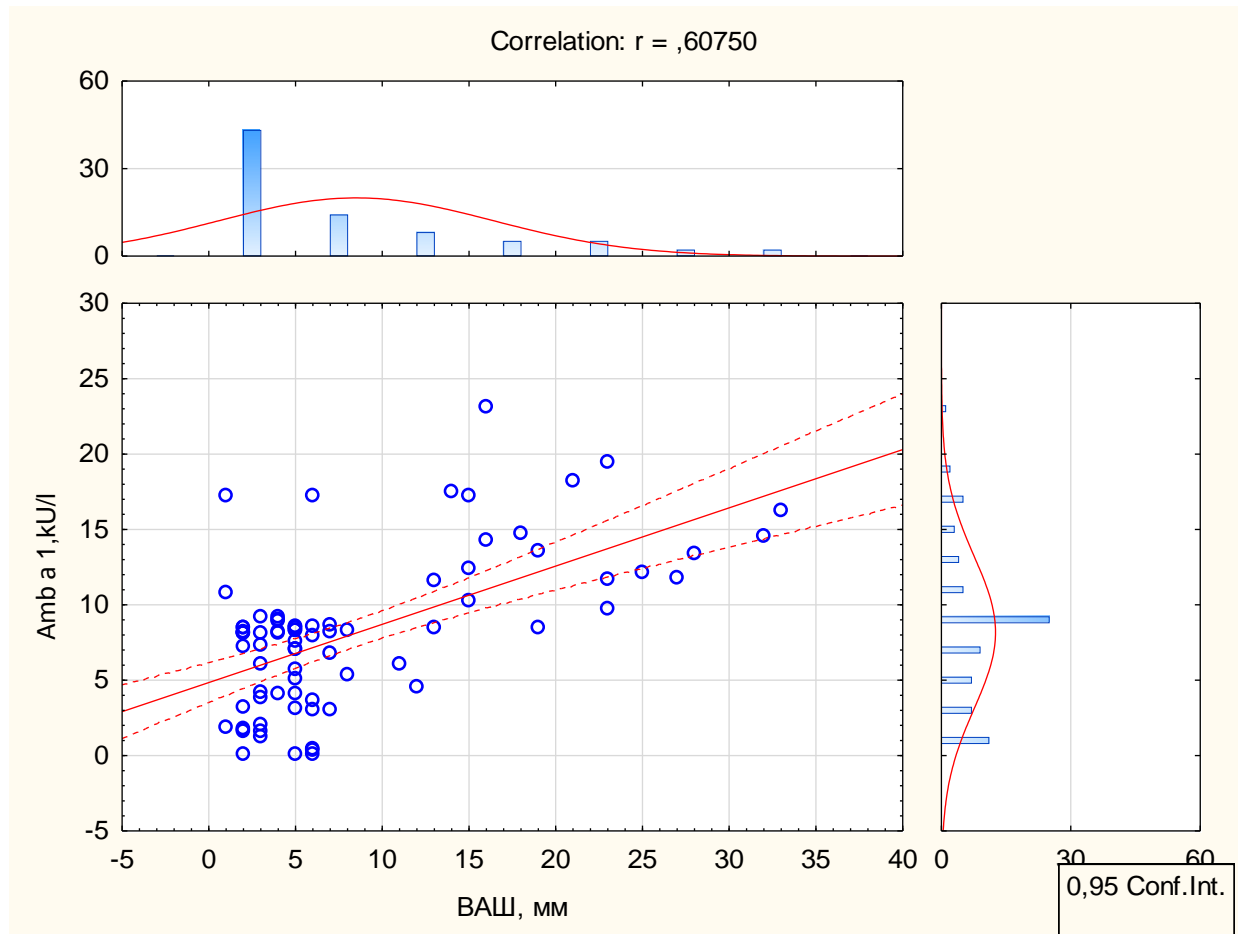


Рисунок 6.16. Кореляційний зв'язок між значенням *Amb a 1* та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилок бур'янів (Амброзія) ($r=0,6075$; $p=0,0011$)

При визначенні кореляційного взаємозв'язку між рівнем *rArt a 1* та оцінкою за шкалою ВАШ, ми також отримали пряму кореляційну залежність при $r=0,61358$ ($p=0,0011$) (рис. 6.17).

Значення коефіцієнта кореляції при цьому свідчить про сильну ступінь залежності оцінки за шкалою ВАШ від рівня *rArta 1*.

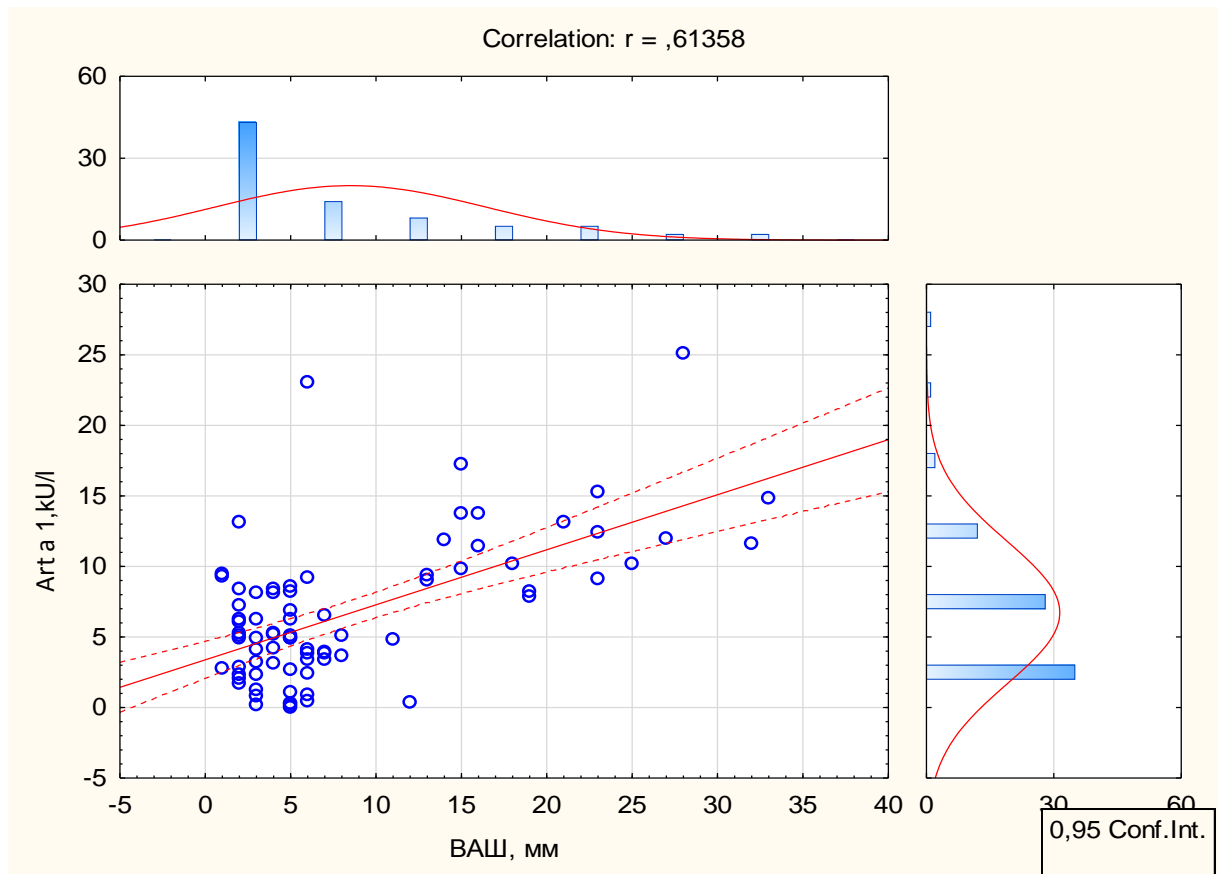


Рисунок 6.17. Кореляційний зв'язок між значенням $rArt a 1$ та оцінкою за шкалою ВАС серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилків бур'янів (Полин) ($r=0,6135$; $p=0,0011$)

Нами встановлений також прямий достовірний кореляційний зв'язок сильного ступеня між рівнем $rPhl p 1/rPhl p 5$ та оцінкою за шкалою ВАС ($r=0,6075$; $p=0,0011$) (рис. 6.18).

Як видно з графіків 6.15-6.18, між рівнем мажорних алергенів пилків бур'янів/трав та оцінкою симптомів за шкалою ВАС існує прямий достовірний сильний взаємозв'язок, що дає можливість використовувати шкалу ВАС для оцінки ефективності проведення СЛІТ різними групами пилкових алергенів.

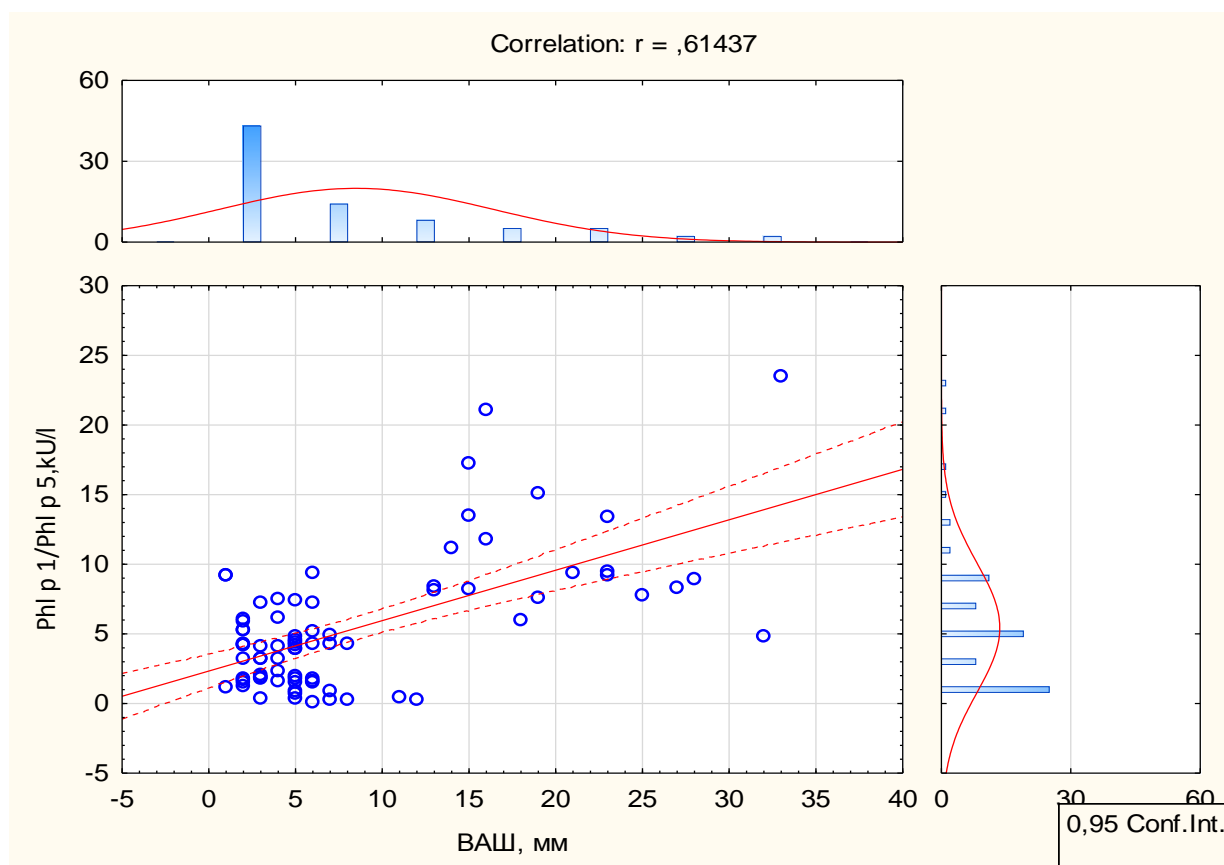


Рисунок 6.18. Кореляційний зв'язок між значенням $rPhl p 1/rPhl p 5$ та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами пилок трав ($r=0,6075$; $p=0,0011$)

Таким чином, проведення СЛІТ у дітей з БА та/чи АР, сенсibilізованих до різних груп поширених у нашому регіоні пилових алергенів продемонструвало високу ефективність, яка характеризувалась динамічним зменшенням рівнів сенсibilізації пацієнтів головними алергенними компонентами пилок впродовж трьох років лікування. Об'єктивний рівень лабораторних показників кількості головних компонентів різних груп рослин демонстрував пряму кореляцію з даними суб'єктивної оцінки за шкалою ВАШ і може виступати маркером ефективності СЛІТ.

6.3 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами цвілевих грибів (*Alternaria alternata*) у дітей дошкільного віку.

За результатами молекулярної алергодіагностики проведення СЛІТ рекомендувалось 85 пацієнтам з високим (100,0% осіб) прогнозом ефективності. Пацієнтам з ко-сенсibiliзацією до цвілевих грибів і кліщів домашнього пилу чи полісенсibiliзацією до інших респіраторних алергенів, вибір препарату для СЛІТ залежав від класу сенсibiliзації до конкретних мажорних компонентів. Загалом, 58 (71,6%) пацієнтів розпочали СЛІТ екстрактом «*Alternaria alternata*».

Аналіз ефективності терапії за даними ШПТ показав, що проведення СЛІТ екстрактом «*Alternaria alternata*» у пацієнтів даної групи характеризувався достовірним зменшенням результатів ШПТ на 42,3% ($p=0,028$) та 67,9% ($p=0,017$) на другому та третьому році СЛІТ, відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис. 6.19).

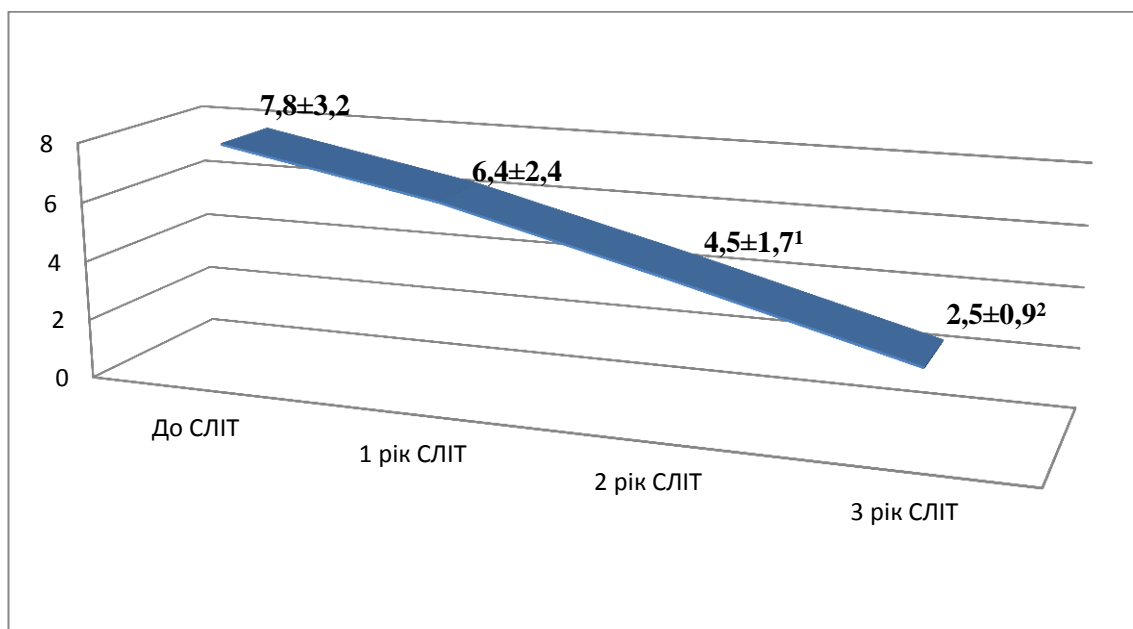


Рисунок 6.19. Результати шкірних прик-тестів у пацієнтів, які отримували СЛІТ алергенами цвілевих грибів (*Alternaria alternata*), см

Примітки: ¹ – $p=0,028$ порівняно з вихідним значенням;
² – $p=0,017$ порівняно з вихідним значенням;

Що стосується рівнів специфічних IgE до мажорного компонента альтернативної – *Alt a 1*, то їх достовірні зміни також виявлялись з другого року проведення терапії (рис. 6.20).

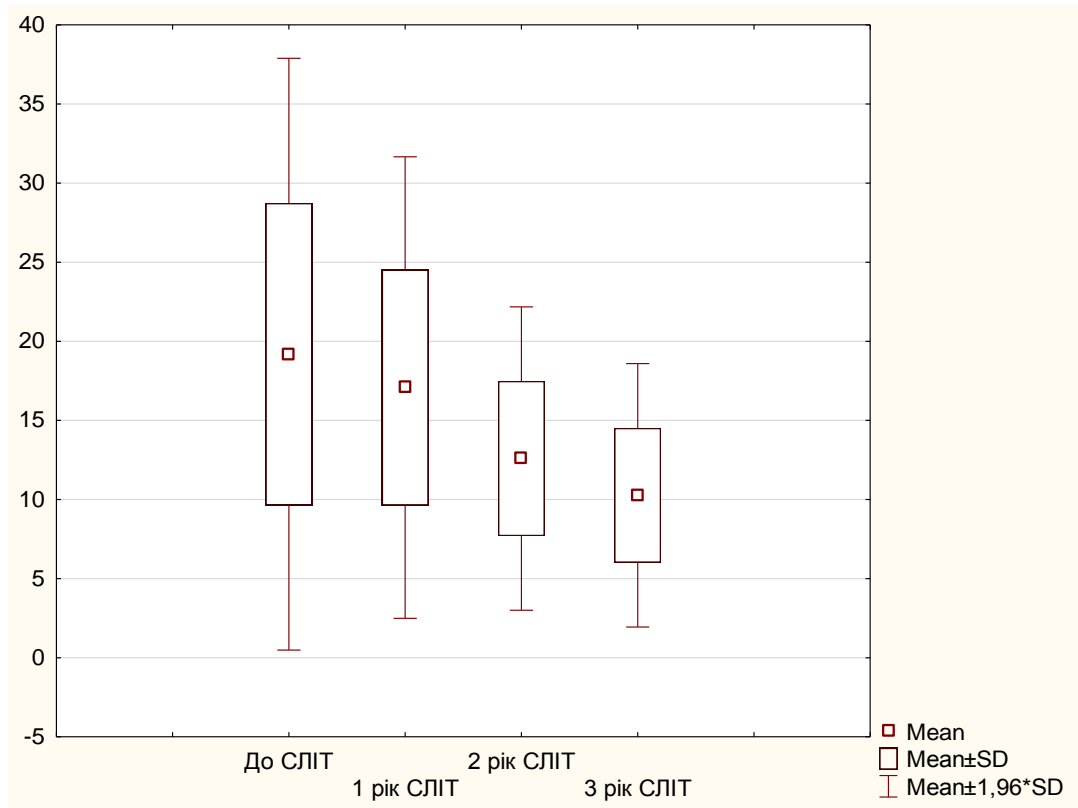


Рисунок 6.20. Динаміка *Alt a 1* у пацієнтів, які отримували СЛІТ алергенами цвілевих грибів (*Alternaria alternata*), kU/l

Зокрема, на другому та третьому році проведення СЛІТ екстрактом «*Alternaria alternata*» нами відмічалось достовірне зменшення специфічних IgE на 34,4% ($p=0,009$) та 46,4% ($p=0,003$), відповідно, порівняно з початковими значеннями.

Проведення кореляційного аналізу між результатами шкірного прик-тесту до екстракту цвілевих грибків і суб'єктивною оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами цвілевих грибків, показало, що існує прямий достовірний низької сили взаємозв'язок ($r=0,08399$, $p=0,0023$) (рис.6.21).

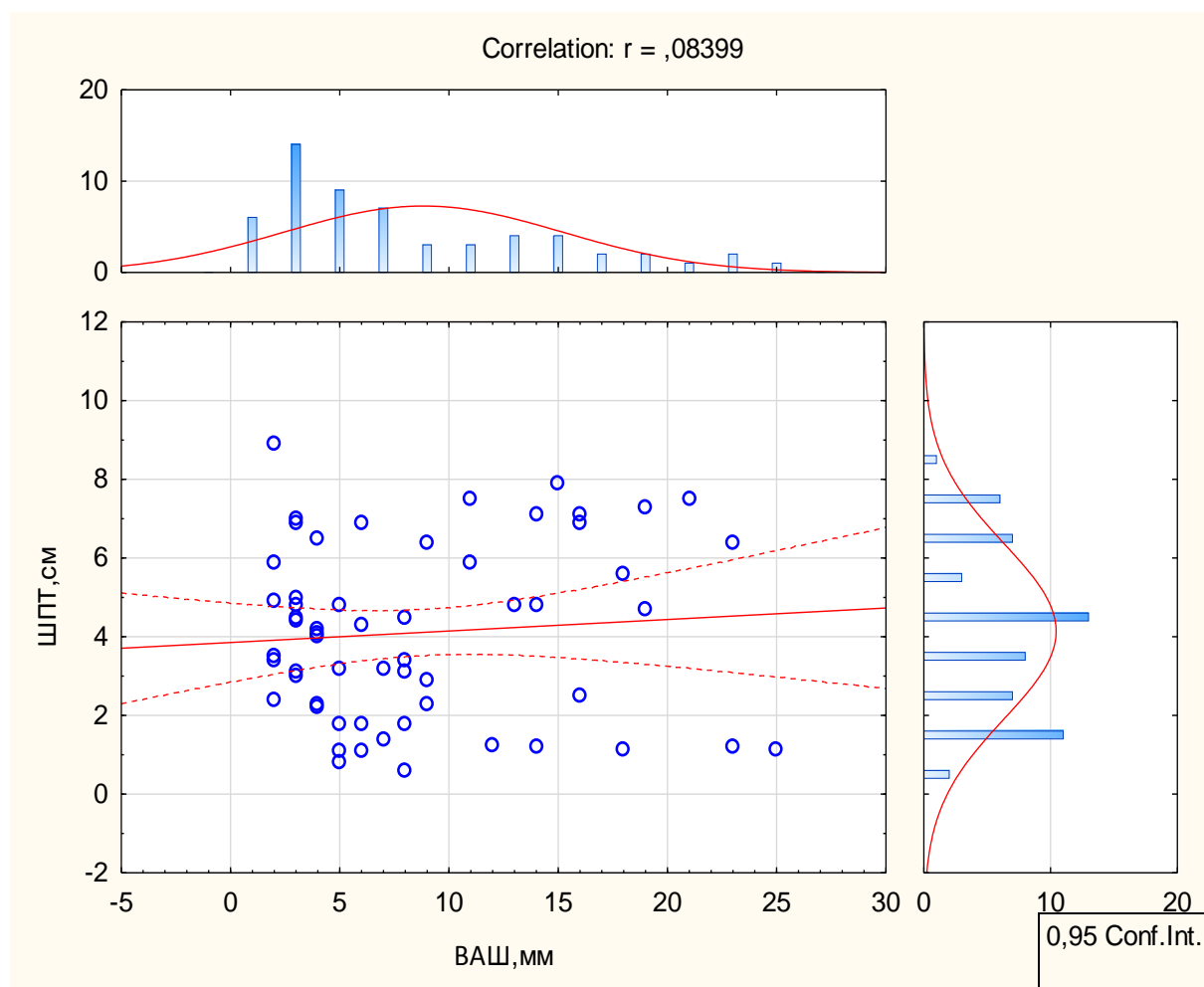


Рисунок 6.21. Кореляційний зв'язок між результатами шкірних прик-тестів та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами цвілевих грибків (*Alternaria alternata*) ($r=0,08399$; $p=0,0023$)

Водночас, коефіцієнт кореляції між значенням *Alt a 1* та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ на третій рік проведення СЛІТ відповідними алергенами склав $r=0,66181$ при $p=0,0019$, що відповідає достовірному прямому сильному взаємозв'язку (рис. 6.22).

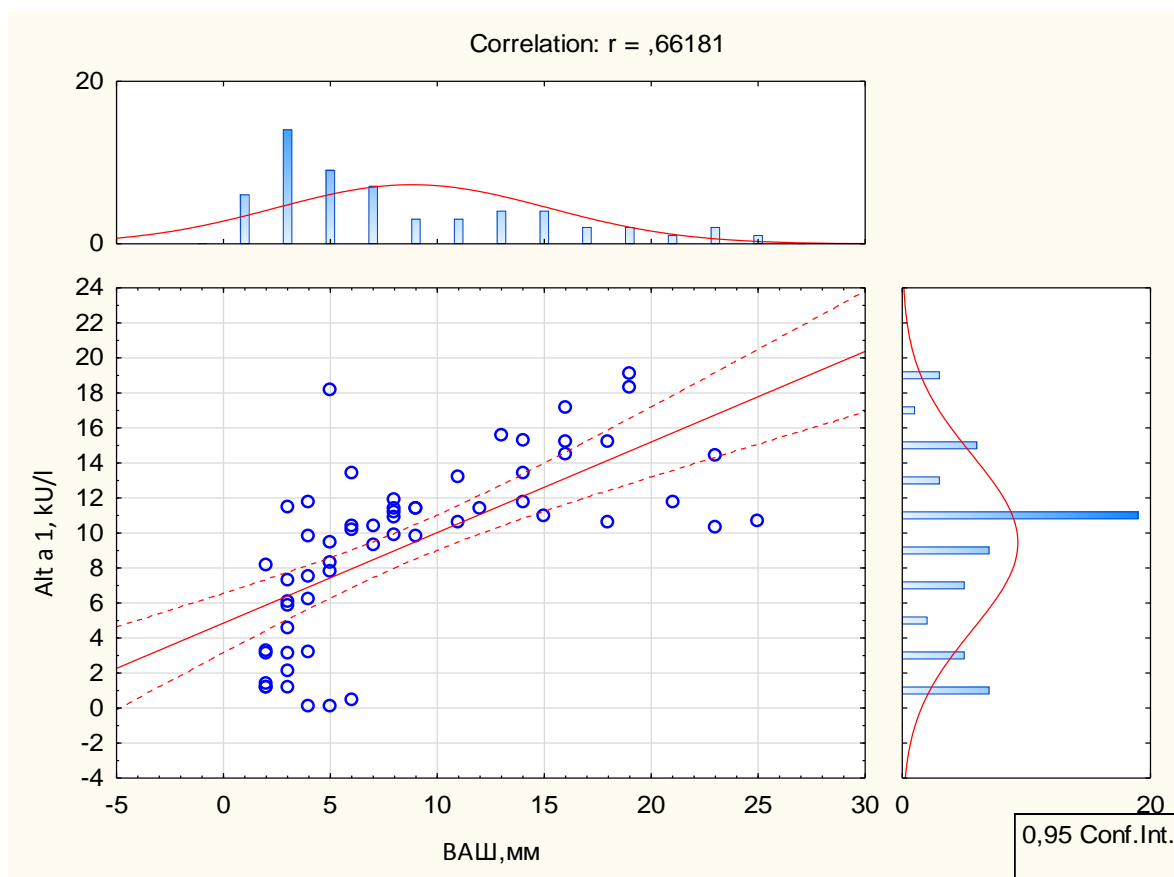


Рисунок 6.22. Кореляційний зв'язок між значенням *Alt a 1* та оцінкою за шкалою ВАС серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ алергенами цвілевих грибів (*Alternaria alternata*) ($r=0,66181$; $p=0,0019$)

Таким чином, як і в двох попередніх випадках, СЛІТ алергенами цвілевих грибків продемонструвала хорошу діагностично-лабораторну ефективність. Зниження рівнів мажорного компонента *Alt a 1* впродовж періоду терапії можна вважати маркером ефективності СЛІТ, як такого, що корелює з даними суб'єктивної оцінки за шкалою ВАС.

6.4 Діагностично-лабораторна ефективність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії алергенами домашніх тварин у дітей дошкільного віку

Згідно з результатами молекулярної алергодіагностики мажорні компоненти алергенів домашніх тварин виявлялись у 22 (91,7%) пацієнтів, з них у 7 (31,8%) до *Can f 1* собаки та у 16 (72,7%) до *Fel d 1* kota, причому в одного пацієнта виявлялась ко-сенсibiliзація до обох мажорних алергенів.

Варто відзначити, що у пацієнтів з істинною сенсibiliзацією до *Can f 1* тяжких алергічних проявів в анамнезі не спостерігалось. З огляду на це, проведення СЛІТ було рекомендовано лише 16 пацієнтам з сенсibiliзацією до kota, з яких шість (27,3%) пацієнтів розпочали СЛІТ екстрактом «Кіт». Зауважимо також, що всім пацієнтам у період СЛІТ було рекомендовано уникнення контакту з відповідними домашніми тваринами.

Як показав об'єктивний аналіз оцінки СЛІТ, на першому році лікування встановлена лише тенденція до зниження результатів шкірних прик-тестів до екстракту kota, в той час, як другий та третій роки лікування характеризувалися достовірним зменшенням середнього розміру папули у дітей при ШПТ на 16,9% ($p=0,033$) та 45,8% ($p=0,021$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями (рис. 6.23).

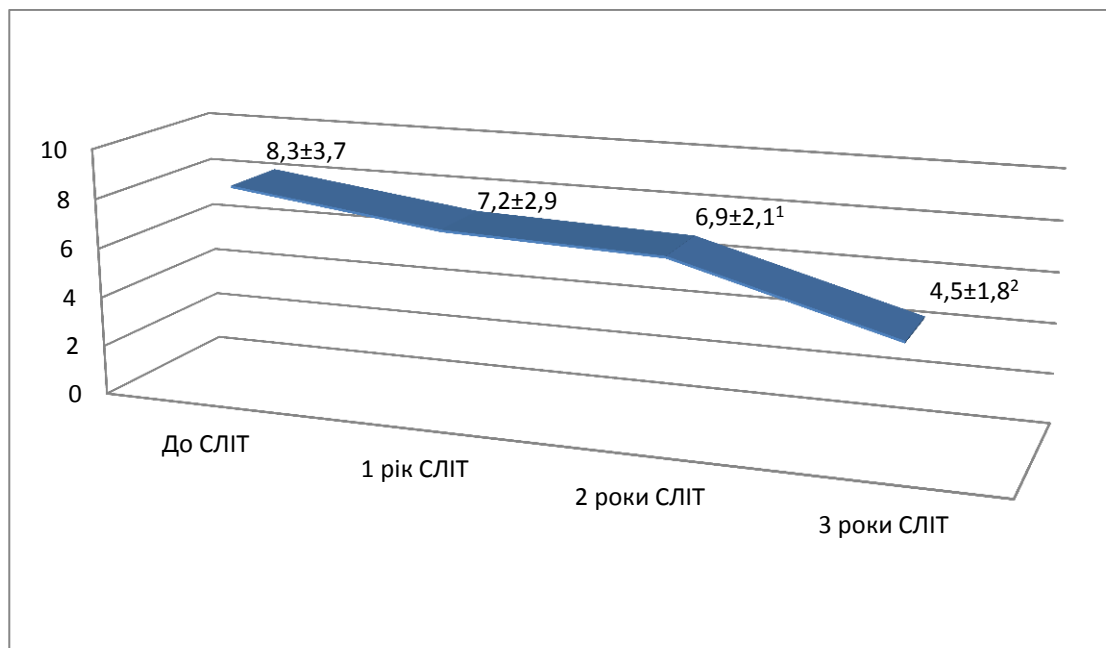


Рисунок 6.23. Результати шкірних прик-тестів у пацієнтів, які отримували СЛІТ екстрактом «Кіт», см

Примітки: ¹ – $p=0,033$ порівняно з вихідним значенням;

² – $p=0,021$ порівняно з вихідним значенням;

Нами також виявлено, що достовірне зниження специфічних IgE до мажорного алергену кота – Fel d 1 виявлялося уже з першого року проведення СЛІТ екстрактом «Кіт» (рис. 6.24).

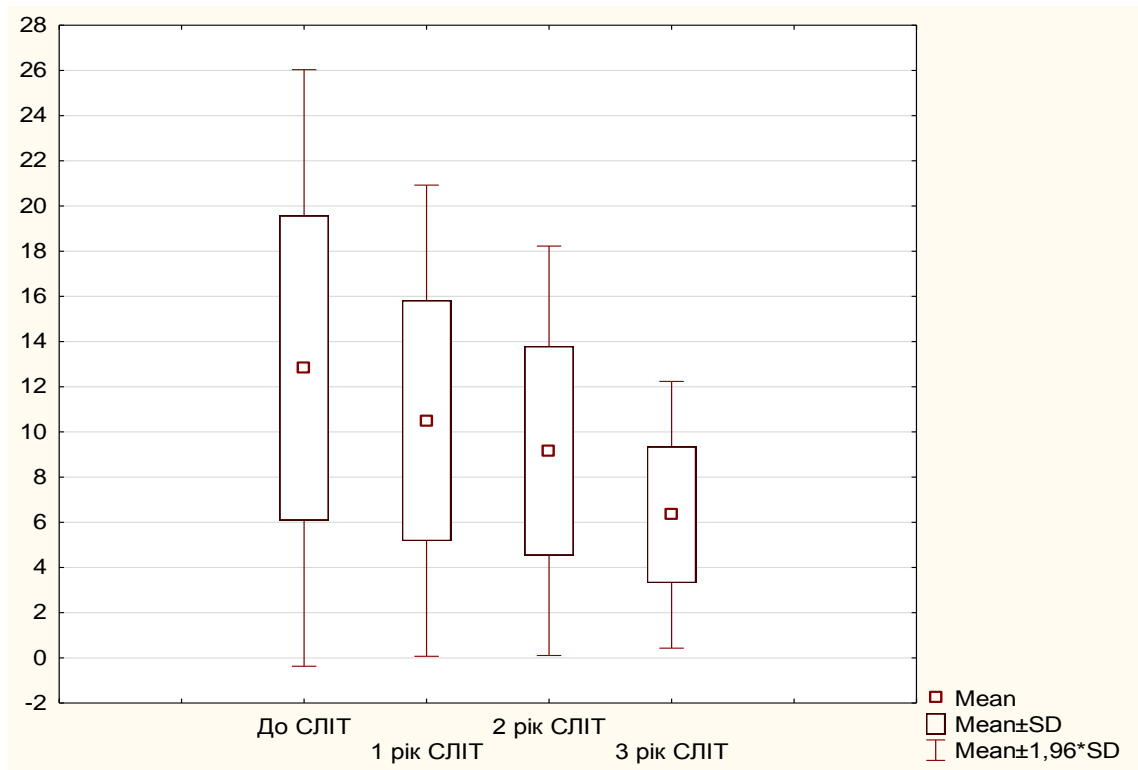


Рисунок 6.24. Динаміка Fel d 1 у пацієнтів, які отримували СЛІТ екстрактом «Кіт», kU/l

Так, на першому, другому та третьому році проведення СЛІТ виявлялися достовірні зниження специфічних IgE до Fel d 1 на 17,9% ($p=0,011$), 28,1% ($p=0,009$) та на 50,8% ($p=0,003$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями.

Щодо аналізу кореляційного взаємозв'язку між результатами шкірних прик-тестів та суб'єктивною оцінкою симптомів за шкалою ВАШ серед дітей, яким проводилась трьохрічна СЛІТ екстрактом «Кіт», ми отримали достовірний прямий низької сили кореляційний зв'язок ($r=0,14392$; $p=0,029$) (рис. 6.25).

При цьому, проведення кореляційного аналізу між значеннями Fel d 1 та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ серед даних пацієнтів

продемонструвало статистично достовірний прямий позитивний сильний взаємозв'язок між даними параметрами ($r=0,96193$; $p=0,031$) (рис. 6.26).

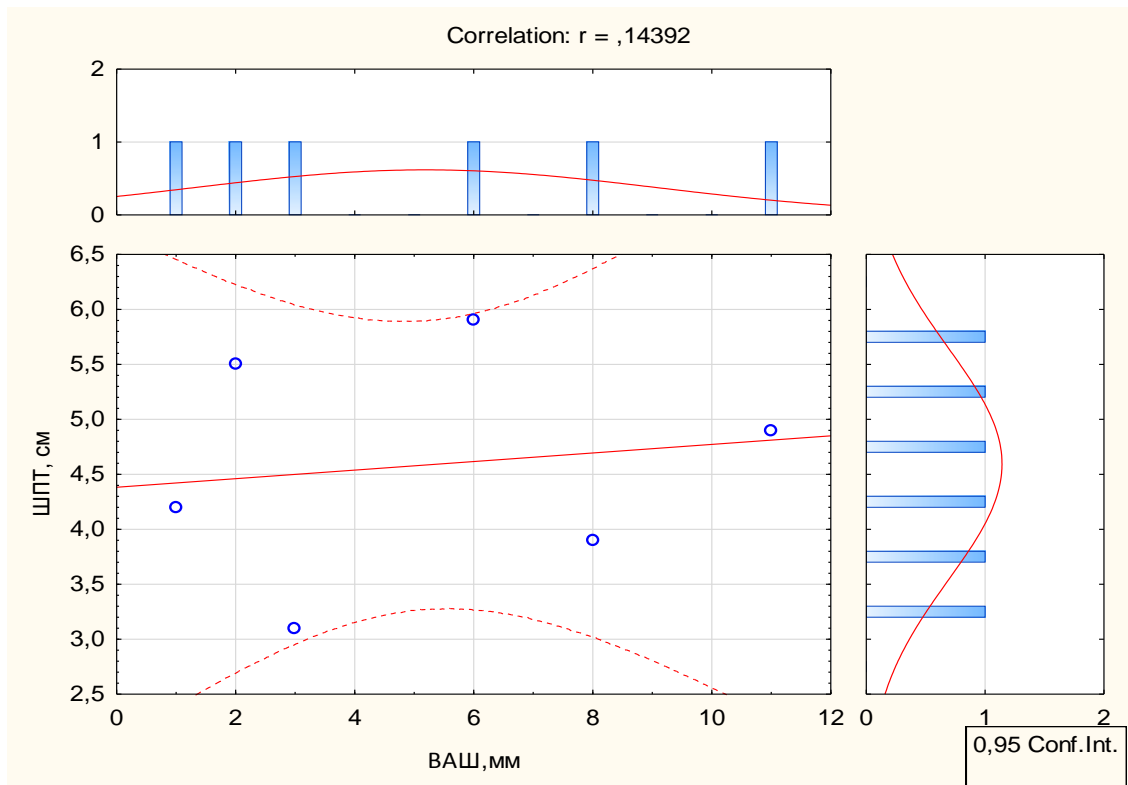


Рисунок 6.25. Кореляційний зв'язок між результатами шкірних прик-тестів та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ екстрактом «Кіт» ($r=0,14392$; $p=0,029$)

З огляду на отримані результати, зниження рівнів специфічних IgE до Fel d 1 достовірно корелювало зі зниженням суб'єктивної оцінки симптомів алергії за шкалою ВАШ, що підтверджує високу діагностичну цінність даної шкали при оцінці ефективності СЛІТ екстрактом «Кіт».

Таким чином, дані нашого дослідження показали, що об'єктивним маркером ефективності СЛІТ екстрактом алергенів домашніх тварин (кота) може виступати рівень специфічних IgE до Fel d 1, а суб'єктивним – оцінка клінічної симптоматики за шкалою ВАШ.

Отримані результати свідчать, що проведення сублінгвальної алерген-імунотерапії у дітей з алергічним ринітом і/або бронхіальною астмою продемонструвало високу об'єктивну ефективність впродовж 3-х років

лікування, що характеризувалась достовірним зменшенням рівнів мажорних компонентів різних груп пилкових алергенів.

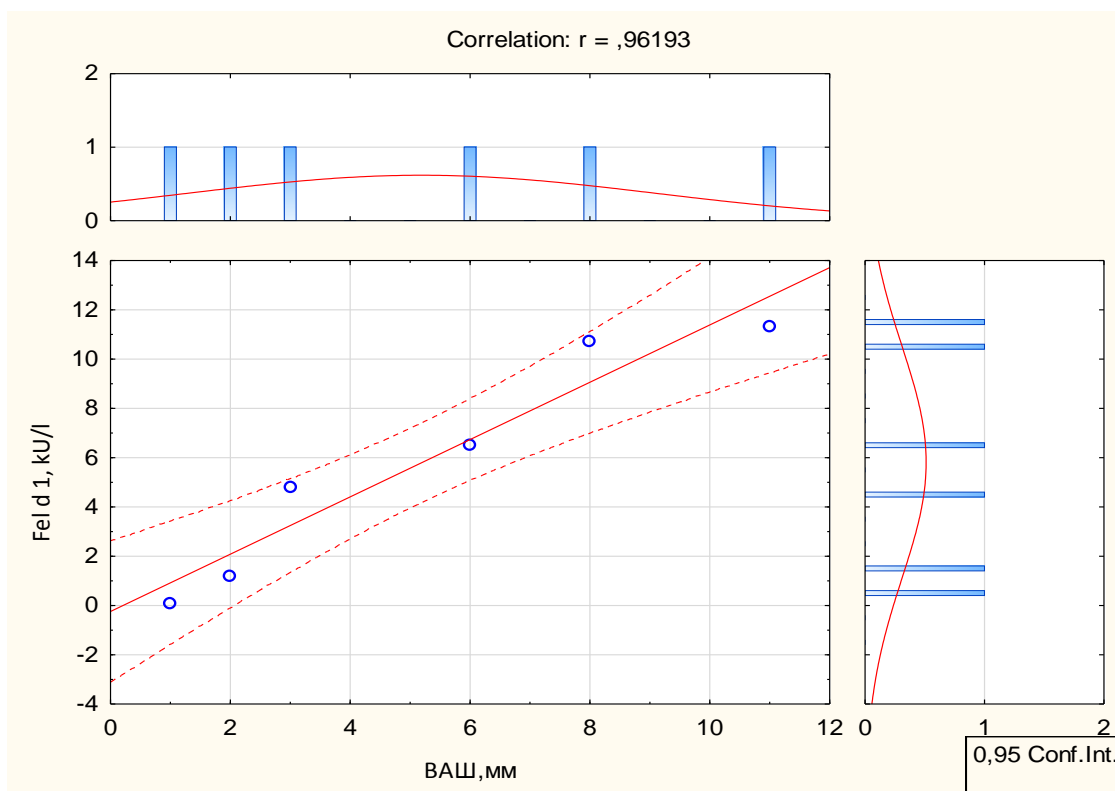


Рисунок 6.26. Кореляційний зв'язок між значенням Fel d 1 та оцінкою за шкалою ВАШ серед пацієнтів, яким проводилась трьохрічна СЛІТ екстрактом «Кіт» ($r=0,96193$; $p=0,031$)

Динаміка рівнів мажорних компонентів різних груп пилкових алергенів корелювала з даними суб'єктивної оцінки клінічної симптоматики за шкалою ВАШ і може бути лабораторним маркером ефективності сублінгвальної алерген-імунотерапії у дітей дошкільного віку.

Оцінка ефективності алерген-специфічної терапії на підставі виконання шкірних прик-тестів також мала позитивну (зменшення папул) динаміку впродовж її проведення, однак без кореляційної залежності від клінічної симптоматики, тому не може виступати в ролі єдиного об'єктивного маркера алерген-специфічної терапії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Хронічний риніт у дітей: диференційна діагностика, принципи лікування та профілактика. Навч.-метод. посібник / Заболотний Д.І., Лайко А.А., Охотнікова. О.М... Шарікадзе О.В. та ін.]. Київ: Логос; 2016. 238 с
2. Sharikadze O, Okhotnikova O, Pineda F. Sublingual allergen specific immunotherapy of polysensitization children under 5 years. *Allergy*. 2017; 72 (103): 372.
3. Sharikadze O, Rodriguez D. The role of component-resolved diagnosis and SLIT in treatment ragweed's sensitization children under 5 years old. *Allergy*. 2016; 71(102):1-66.
4. Sharikadze O. Evaluation of 3-years course of sublingual course of sublingual immunotherapy with extracts of cat epithelium in preschool children. *Inter collegas*. 2019; 6 (4): 216-20.
5. Sharikadze OV. Particular qualities of the treatment in pre-school age children sensitized to house dust mites allergen. *Inter collegas*. 2017; 4(2): 72-8.
6. Zubchenko SO, Sharikadze OV. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patient of central and west region in Ukraine. *Світ медицини та біології*. 2018; 4 (66): 56-61.
7. Зубченко С, Шарікадзе О, Охотнікова О, Єрмоменко Г, Білоус В, Бездітко Т. Регіональні особливості сенсibiliзації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019;4;5(21):135-42.
8. Шарікадзе Е, Охотнікова Е. Современные методы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста с сенсibiliзацией к аллергенам животных. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019;7(4): 546-53.
9. Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Можливості сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей раннього та дошкільного віку з

сенсифілізацією до алергенів цвілевих грибів. Патологія. 2020;17;1(48):75-80

10. Шарікадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. Вип. 32: 385-95.

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В АЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ МІКРОБОМУ КИШКІВНИКА ТА МОЖЛИВОСТІ СИНБІОТИКІВ В ПРОФІЛАКТИЦІ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА КОМРБІДНИХ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

У зв'язку зі значним поширенням алергопатології у світі, сьогодні з'явився «новий» стратегічний напрямок боротьби з алергією – пошук методів первинної профілактики. Особлива увага на цьому шляху приділяється стану мікробіоти, що відіграє важливу роль у гомеостазі безлічі взаємопов'язаних метаболічних та імунних механізмів. У цьому розділі викладені результати досліджень клінічної та профілактичної ефективності синбіотичної харчової добавки *1 млрд. життєздатних бактерій Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами LGG* у 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок із алергічною патологією (АП). Дане дослідження у рандомізований спосіб проводилось в НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Діти з тяжкими вродженими вадами розвитку та вродженими імунодефіцитними станами були виключені із дослідження.

7.1. Анамнестична та клінічна характеристика досліджуваних дітей

Першим етапом нашої роботи було провести детальний порівняльний аналіз анамнестичних, клінічних і лабораторно-інструментальних даних дітей, які увійшли в дослідження.

З цією метою усі обстежені діти були розподілені на чотири групи (у подальшому - дослідні):

1 група – 25 дітей, які народилися від матерів з алергічною патологією (АП) (алергічний риніт, бронхіальна астма, екзема тощо) та отримували харчову добавку 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами ;

2 група – 20 дітей, які народилися від здорових матерів та отримували харчову добавку 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами ;

3 група – 23 дитини, які народилися від матерів з АП та не отримували харчову добавку 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами ;

4 група – 10 дітей, які народилися від здорових матерів та не отримували харчову добавку 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами .

Анамнестична та клінічна характеристика обстежених дітей наведена у таблиці 7.1.

Розгляд анамнестичних даних показав, що більшість дітей у кожній з дослідних груп народжені від першої (57,69%) чи другої (39,74%) вагітності, лише у 1-й і 3-й групах було по одній дитині, які народились від третьої вагітності.

При проведенні детального аналізу акушерського анамнезу виявлено, що у 65 (83,3%) випадках вагітність характеризувалась ускладненим перебігом, причому статистичної різниці між групами дослідження не спостерігалось.

Також, у нашому дослідженні серед усіх матерів – жінки неповнолітнього віку складали 3,8% (3 осіб), а первородящих старших 30 років було 14,1% (11 осіб), причому двоє з них мали більше 40 років. Варто також відзначити, що у повторнородящих матерів у всіх чотирьох групах дослідження попередні вагітності у 18 (23,0%) випадках закінчувалися викиднями, а в 13 (16,6%) – абортами за медичними показаннями.

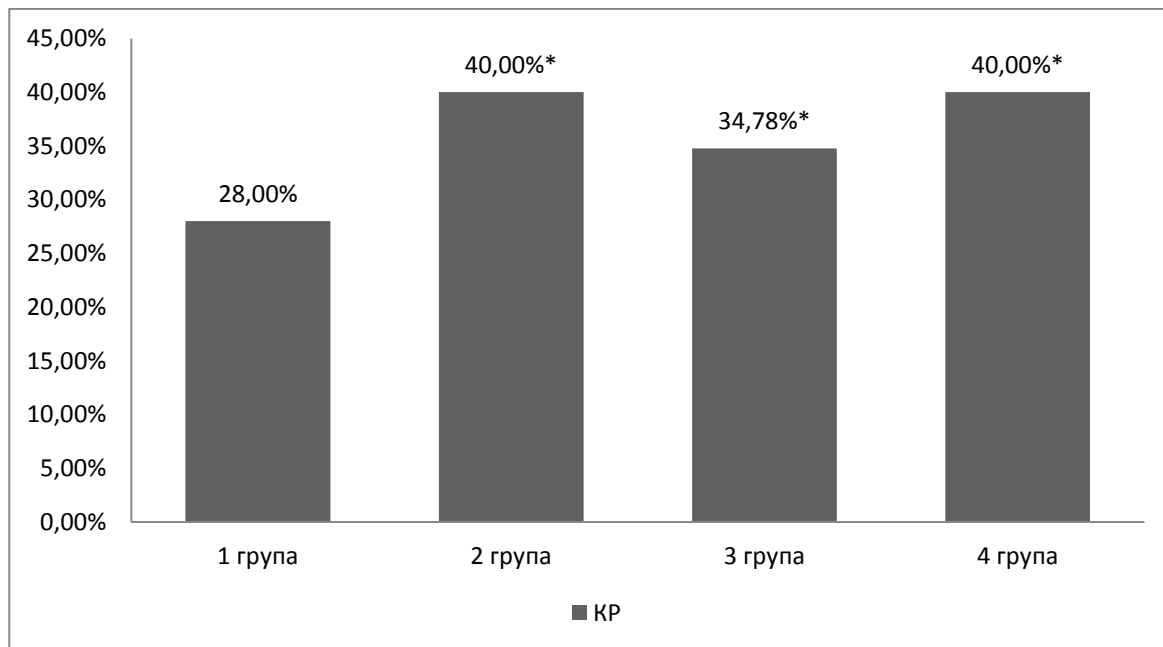
Таблиця 7.1

Анамнестична та клінічна характеристика дітей дослідних груп

Ознаки	Група 1 n=25	Група 2 n=20	Група 3 n=23	Група 4 n=10
Термін гестації у тижнях (m)	35,1±1,2	34,8±1,7	34,5±1,6	35,6±1,4
Стать, n				
Чоловіча	16	14	12	7
Жіноча	9	6	11	3
Характер пологів, n (%)				
Природнім шляхом	18 (72,0)	12 (60,0)	15 (65,22)	6 (60,0)
Кесарів розтин	7 (28,0)	8 (40,0)	8 (34,78)	4 (40,0)
Вага при народженні, (кг) (m)	2,11±0,35	2,19±0,41	2,49±0,32	2,23±0,28
Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, n (%)	6 (24,0)	4 (20,0)	5 (21,73)	3 (30,0)
Які пологи за рахунком, n				
1	14	15	12	4
2	10	5	10	6
3	1	-	1	-
Атопічний анамнез у матері/батька:				
Екзема	5/2	-	2/4	-
Астма	1/3	-	9/3	-
Алергічний риніт	18/10	-	8/2	-
Інші алергічні стани	5/8	-	4/1	-
Антибіотикотерапія (тривалість), M±m	20,72±8,61	21,95±10,2 1	18,43±8,67	15,84±9,92
Перебування у ВІТ (дні), M ±m	22,44±14,9 8	25,51±6,42	27,13±11,54	20,68±16,3
Виключно грудне вигодовування протягом лікування, n (%)	18 (72,0)	15 (75,0)	19 (82,61)	8 (80,0)
Тютюнопаління матері/батька, n (%)	5/12	2/9	5/4	½
Тварини у помешканні, n (%)	6 (24,0)	7 (35,0)	9 (39,1)	3 (30,0)

Патологічний перебіг вагітності характеризувався різними ускладненнями, які виникли вже в перших двох триместрах вагітності. Встановлено, що найпоширенішим ускладненням антенатального періоду була загроза переривання вагітності (60,2%). крім того, у матерів відзначались такі ускладнення вагітності, як анемія (66,6%) та тяжкий гестоз, що був причиною передчасного народження 19,2% дітей.

Як видно з таблиці 7.1, у всіх дослідних групах спостерігалась значна кількість пологів шляхом кесаревого розтину, причому достовірної різниці щодо частоти використання різних методів розродження між групами не виявлено (рис. 7.1).



(Примітки: * - $p > 0,05$, КР – кесарів розтин)

Рисунок 7.1. Порівняння частоти розродження шляхом кесаревого розтину між дослідними групами, $n=78$

Щодо антропометричних параметрів дітей, то статистичної відмінності між дослідними групами не виявлялось (табл. 7.1, рис. 7.2).

Хоча, середня маса тіла при народженні була найвищою у пацієнтів 3-ї групи ($2,49 \pm 0,32$ кг) та переважала середню масу у дітей 1-ї, 2-ї та 4-ї груп на 15,26%, 12,05% та на 10,44%, відповідно, однак вірогідної різниці при цьому не визначалось ($p > 0,05$).

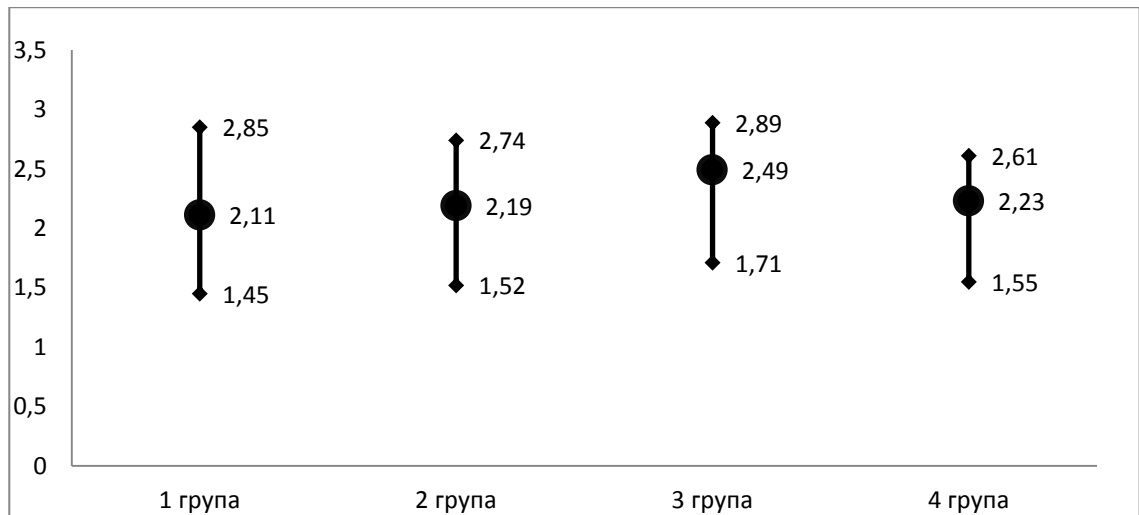
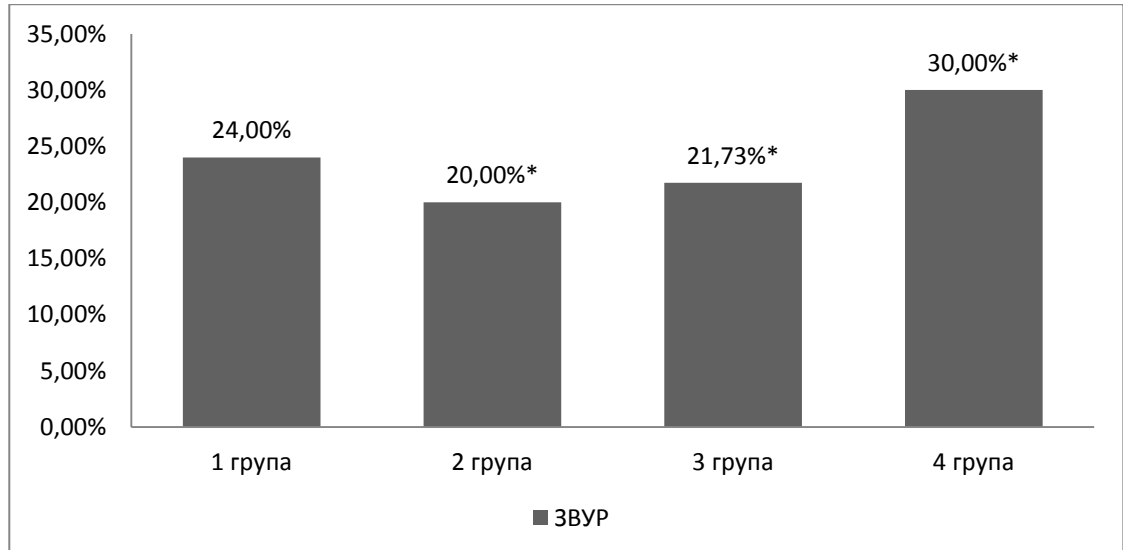


Рисунок 7.2. Маса тіла при народженні у дітей дослідних груп, кг

Варто зазначити, що у 18 (24,6%) пацієнтів діагностувалась затримка внутрішньоутробного розвитку за гіпотрофічним типом. Частота виявлення синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку у дослідних групах наведена на рис. 7.3 і табл. 7.1.



(Примітки: * - $p > 0,05$, ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку)

Рисунок 7.3. Порівняння частоти розвитку ЗВУР між дослідними групами, $n=18$

Як видно з рис. 7.3, найвища частота розвитку синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку виявлялась у дітей 4-ї групи, однак достовірної різниці з іншими групами при цьому не спостерігалось ($p > 0,05$).

Усім дітям дослідних груп проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, деяким дітям за показаннями виконали ЕФГДС з біопсією слизової оболонки. Катамнестичний аналіз історій хвороб показав, що патологічних змін і суттєвих відхилень зі сторони органів черевної порожнини не виявлено.

У дітей усіх чотирьох дослідних груп середнє значення шкали Апгар відразу після народження коливалось у межах від 5 до 6 балів, що клінічно проявлялось низьким м'язовим тонусом, слабким реагуванням на подразники, частотою пульсу менше 100 уд./хв, слабким криком і нерегулярним диханням (рис. 7.4).

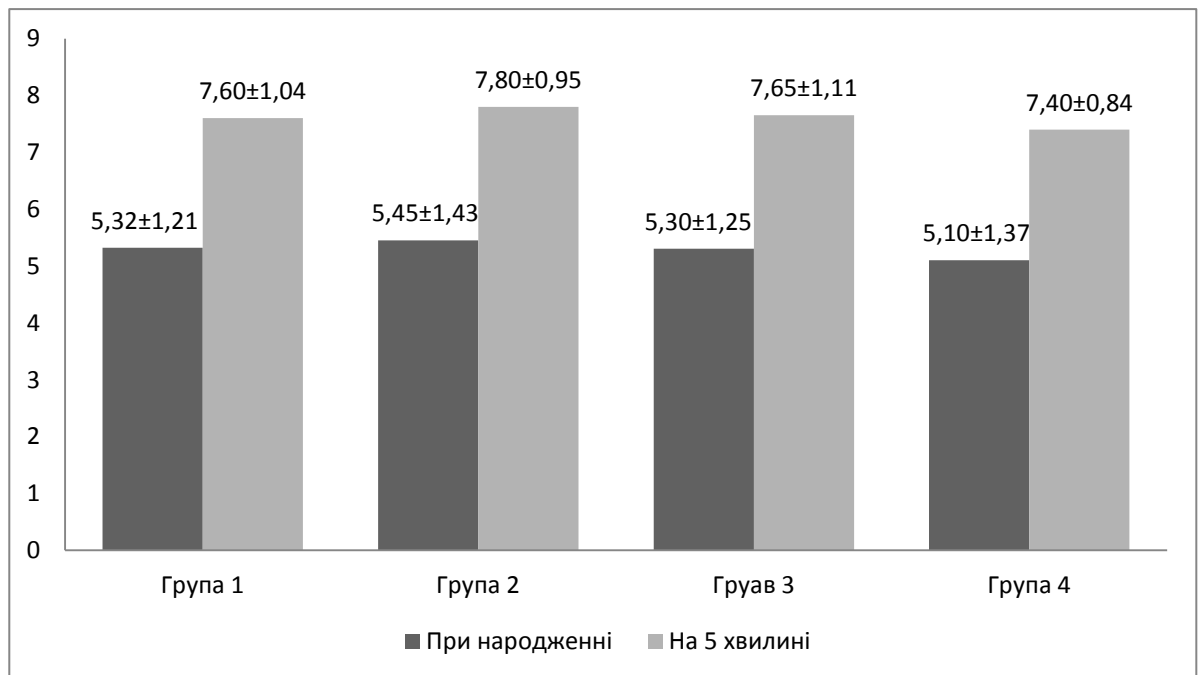
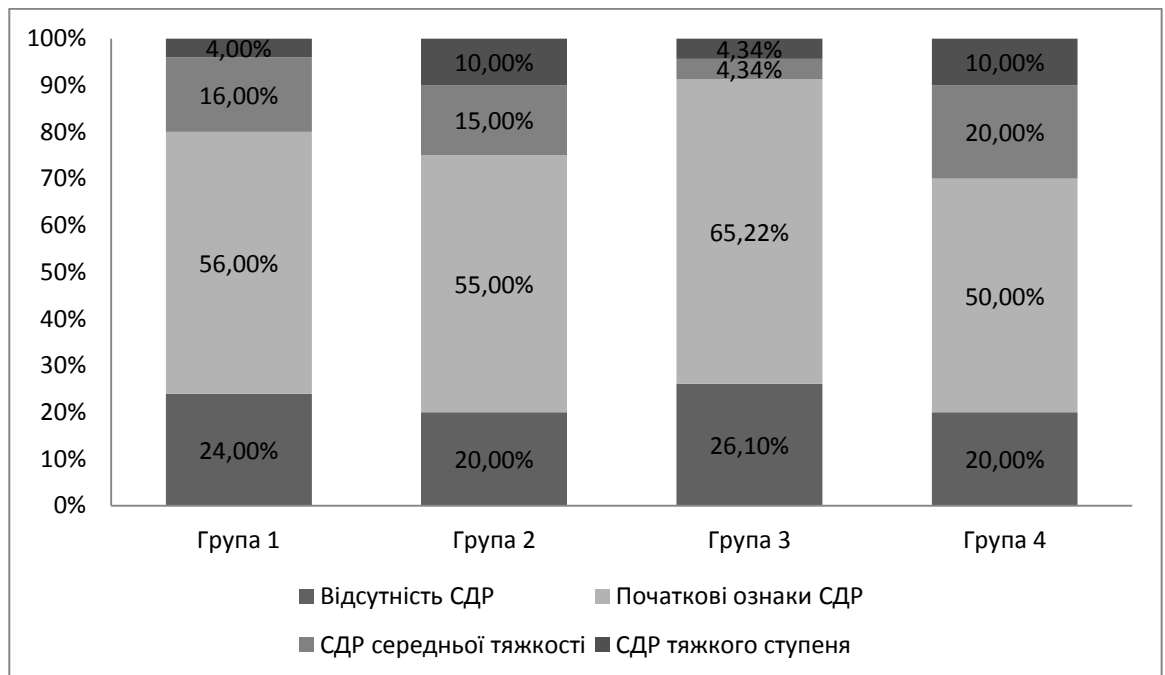


Рисунок 7.4. Результати оцінки дітей дослідних груп за шкалою Апгар при народженні та на 5 хвилині, бали ($M \pm m$)

Водночас, у трьох дітей 1-ї групи, двох – 2-ї групи, трьох – 3-ї групи та в одного пацієнта 4-ї групи оцінка за шкалою Апгар була нижчою 5 балів, що вимагало проведення негайних реанімаційних заходів.

Аналіз даних показав, що на 5 хвилині після народження у всіх чотирьох групах спостерігалось зростання показників за шкалою Апгар у середньому до 7-8 балів, що свідчило про ефективність медичної допомоги на першому етапі (у пологовому залі), однак потребувало подальшого перебування у відділенні інтенсивної терапії (рис. 7.4).

Результати порівняльної оцінки функції дихальної системи у недоношених новонароджених дослідних груп представлені на рис. 7.5.



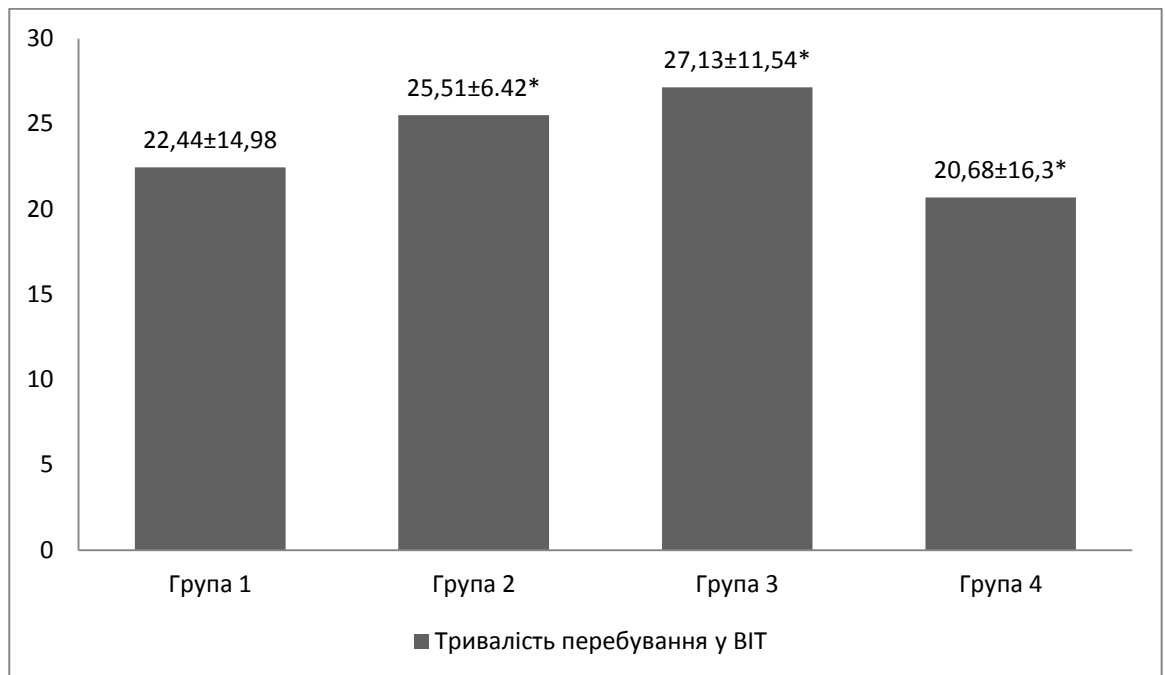
(Примітки: СДР – синдром дихальних розладів)

Рисунок 7.5. Результати оцінки дітей дослідних груп за шкалою Сільвермана, n=78

Як видно з рис. 7.5, найчастіше у всіх новонароджених недоношених дітей виявлені початкові ознаки синдрому дихальних розладів (2-3 бали за шкалою Сільвермана) і їх відсутність (0 балів за шкалою Сільвермана).

З огляду на загально-соматичний стан, усі діти після народження були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Основний комплекс заходів у ВІТ передбачав зігрівання, підтримку постійної оптимальної температури тіла новонародженого, респіраторну підтримку, моніторинг показників серцево-судинної і дихальної систем, показників основного обміну, ентеральне та перентеральне харчування, діагностику та лікування інфекцій. Як правило, тривалість перебування у ВІТ залежить від ступеня сформованості органів і систем у передчасно народжених дітей і від можливих ускладнень при пологах.

Нами проаналізована тривалість перебування дітей дослідних груп у ВІТ, результати подані в табл. 7.1 і рис. 7.6.



(Примітки: * - $p > 0,05$, ВІТ – відділення інтенсивної терапії)

Рисунок 7.6. Середня тривалість перебування дітей дослідних груп у ВІТ, доба (M±m)

Як видно з рис. 7.6, діти 3-ї групи знаходилися у ВІТ найдовше (27,13±11,5), однак статистичної достовірності щодо термінів перебування у ВІТ між дослідними групами не виявлено ($p > 0,05$).

Як відомо, недоношені діти після народження мають високу ймовірність виникнення інфекційних ускладнень, в т.ч. через незавершеність природженого і несформованість адаптивного імунітету. Ризик контамінації інфекційних збудників може спричинити тривале перебування на штучній вентиляції легень та необхідність катетеризації магістральних судин, які створюють умови для розвитку мікробної агресії.

Проведений нами аналіз клінічних карт чи листків призначень показав, що термін приймання антибіотиків дітьми усіх дослідних груп у середньому складав $19,24 \pm 9,38$ доби, при цьому статистичної різниці між групами дослідження щодо застосування антибіотиків не встановлено ($p > 0,05$) (табл. 7.1).

Таким чином, діти, які увійшли до чотирьох дослідних груп мали подібні анамнестичні та клінічно-функціональні особливості при народженні, що відповідали характеристиці недоношених дітей. Вагітність у матерів характеризувалась патологічним перебігом, результатом чого було передчасне родорозршення, в т.ч. шляхом кесаревого розтину. Усі діти після народження поступили у відділення інтенсивної терапії. Прогностично у всіх дітей, що увійшли у дослідні групи, можливе формування морфо-функціональних змін, що в майбутньому може призвести до різних патологічних порушень, в т.ч. алергічних.

Як описано вище, у 1-у і 3-ю дослідні групи увійшли діти зі 100% наявністю atopічного анамнезу зі сторони матері. Однак, у шести (24,0%) родин 1-ї групи atopічні захворювання виявлені в обох батьків (табл. 7.1). Натомість, у 3-й групі наявність алергопатології в обох батьків виявлялася в чотирьох (17,3%) родин і проявлялась частіше наявністю астми (табл. 7.1). Відтак, усі діти 1-ї та 3-ї дослідних груп відносились до групи ризику розвитку atopії, причому у 20,8% осіб – з ймовірністю до 75%.

Варто відзначити, що на сьогодні існує низка контраверсійних досліджень, які повідомляють про формування внутрішньоутробної або ранньої толерантності до алергенів тварин у новонароджених за умов

утримання тварин вдома. Так, провівши аналіз відповідних анамнестичних даних, ми встановили, що найчастіше (39,1%) домашні тварини були у 3-й групі дітей, які народились від матерів з АП, натомість у 1-й групі дітей, які також народились від матерів з АП, домашніх тварин утримували найрідше (24,0%) (табл. 7.1, рис. 7.7).

Отже, наявність домашніх тварин суттєво не впливала на формування алергічних порушень у дітей дослідних груп.

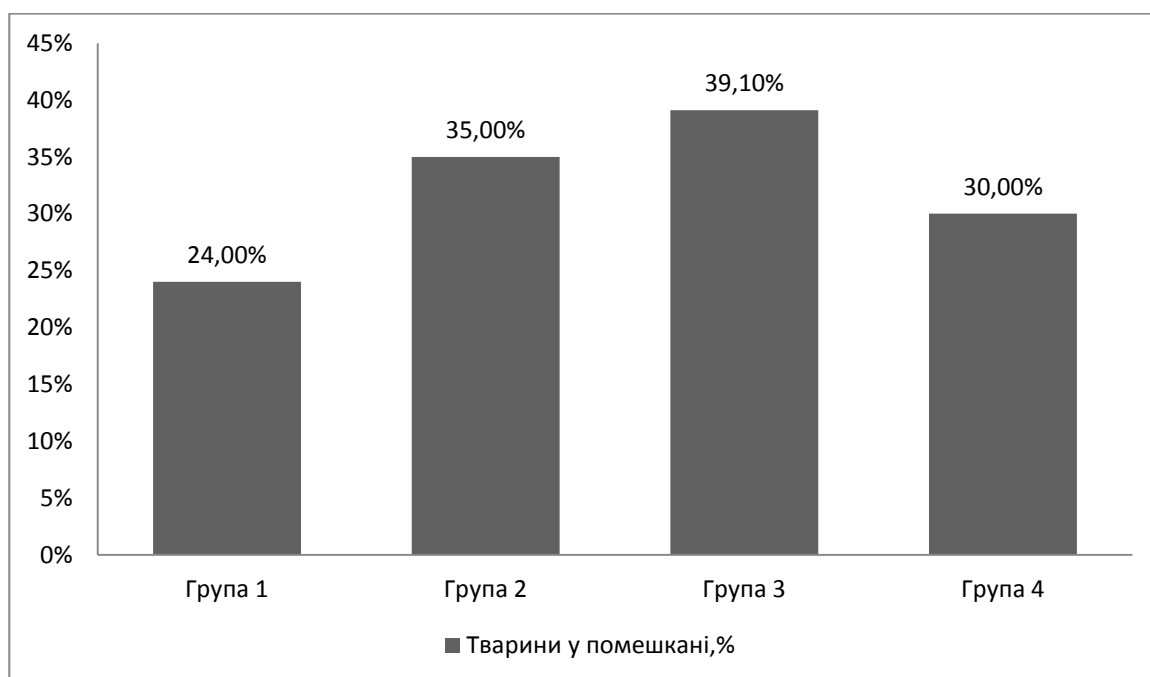


Рисунок 7.7. Поширеність утримання домашніх тварин у родинх дітей дослідних груп, %

У нашому дослідженні привертає увагу факт того, що 76,9% дітей, з них – більше ніж 70% у кожній з дослідних груп, вигодовувалися виключно грудним молоком (табл.7.1, рис.7.8). Вірогідної різниці між групами щодо характеру вигодовування не спостерігалось ($p < 0,05$) (табл.7.1, рис.7.8).

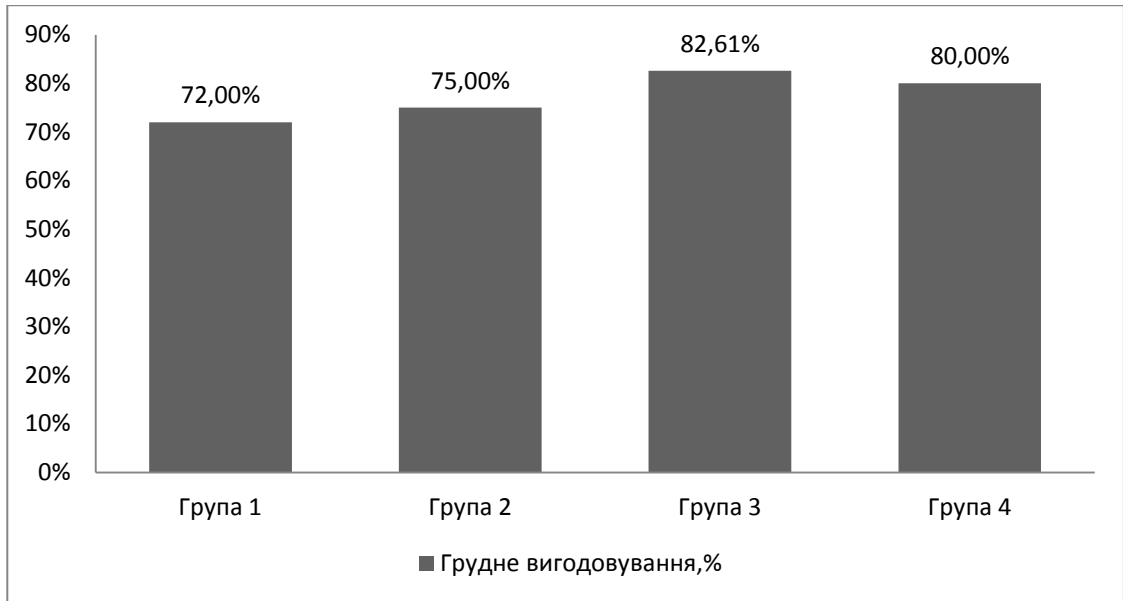
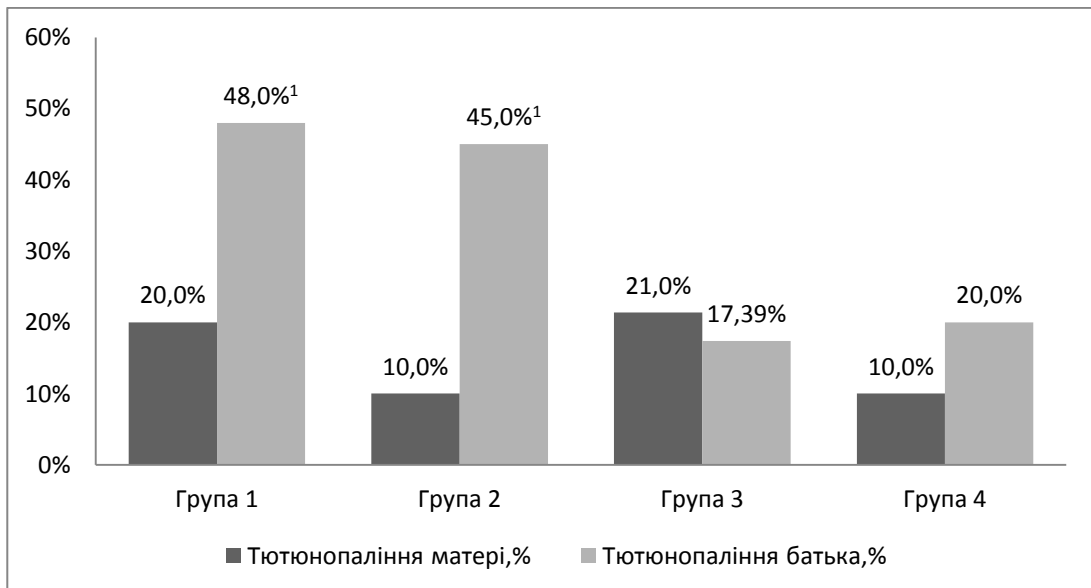


Рисунок 7.8. Поширеність грудного вигодовування серед дітей дослідних груп, %

Проведений нами аналіз щодо шкідливих звичок, виявив значну поширеність тютюнопаління серед близьких родичів усіх дослідних груп дітей. Вірогідно більше поширена дана шкідлива звичка визначена у родинах дітей 1-ї та 2-ї групи (68,0% та 60,0%, відповідно, $p < 0,05$) порівняно з 3-ю (38,9%) та 4-ю (30,0%) (табл.7.1, рис.7.9).



(Примітки: ¹ – $p < 0,05$ порівняно з частотою тютюнопаління батька)

Рисунок 7.9. Поширеність тютюнопаління серед батьків дітей дослідних груп, %

Цікавим виявився факт, що серед матерів з АП 1-ї і 3-ї дослідних груп палили тютюн 20,0% та 21,37% відповідно, а серед здорових матерів частота тютюнопаління виявлялась у 2 рази меншою і становила по 10,0% (табл.7.1, рис.7.9). З огляду на це можна констатувати, що діти з 1-ї та 3-ї дослідних груп піддавалися високій експозиції тютюнового диму вже починаючи з внутрішньоутробного періоду, що могло викликати розвиток різноманітних ускладнень, у т. ч. алергічної природи.

Таким чином, аналіз анамнестичних і клінічних особливостей недоношених дітей показав, що суттєвої різниці між дослідними групами не спостерігалось. Діти, які народились як від здорових матерів, так і від матерів з АП мали високий ризик формування різних патологічних порушень і в першу чергу – зі сторони ШКК.

7.2 Клінічна та профілактична ефективність *Lactobacillus rhamnosus GG* у запобіганні трансформації алергічних коморбідних станів у дітей

Наступним етапом нашої роботи було дослідити клінічну та профілактичну ефективність *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) у дослідних групах дітей шляхом порівняльного аналізу низки імунологічних показників до та після приймання відповідного синбіотику.

У дітей усіх дослідних груп ми не виявили рівнів цього імуноглобуліну поза межами вікової норми. Зокрема, значення рівнів IgE у 1-й та 2-й групах, у яких в подальшому проводилось застосування синбіотику, складали $48,4 \pm 5,8$ МО/мл та $29,8 \pm 9,7$ МО/мл, відповідно. Водночас, у 3-й і 4-й групах, де не використовувався синбіотик, вихідні значення IgE визначались на рівні $42,4 \pm 4,1$ МО/мл і $37,0 \pm 5,9$ МО/мл, відповідно (рис. 7.10).

Через 4 тижні застосування синбіотика рівні загального сироваткового IgE у 1-й і 2-й групах суттєво не змінились і становили у середньому $48,5 \pm 4,6$ МО/мл і $31,2 \pm 5,4$ МО/мл, відповідно.

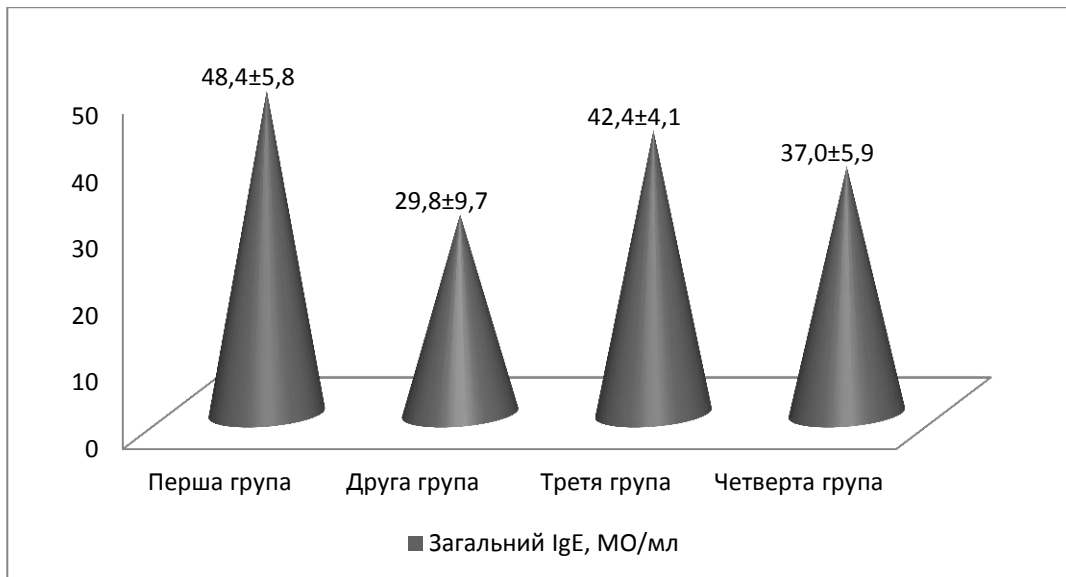


Рисунок 7.10. Вихідні значення загального сироваткового IgE у дітей дослідних груп

Аналогічна ситуація виявлялась і в пацієнтів, котрим не призначався синбіотик. Так, у 3-й і 4-й дослідних групах рівні IgE через 4 тижні складали 43,1±4,0 МО/мл і 37,2±3,2 МО/мл, відповідно (рис.7.11).

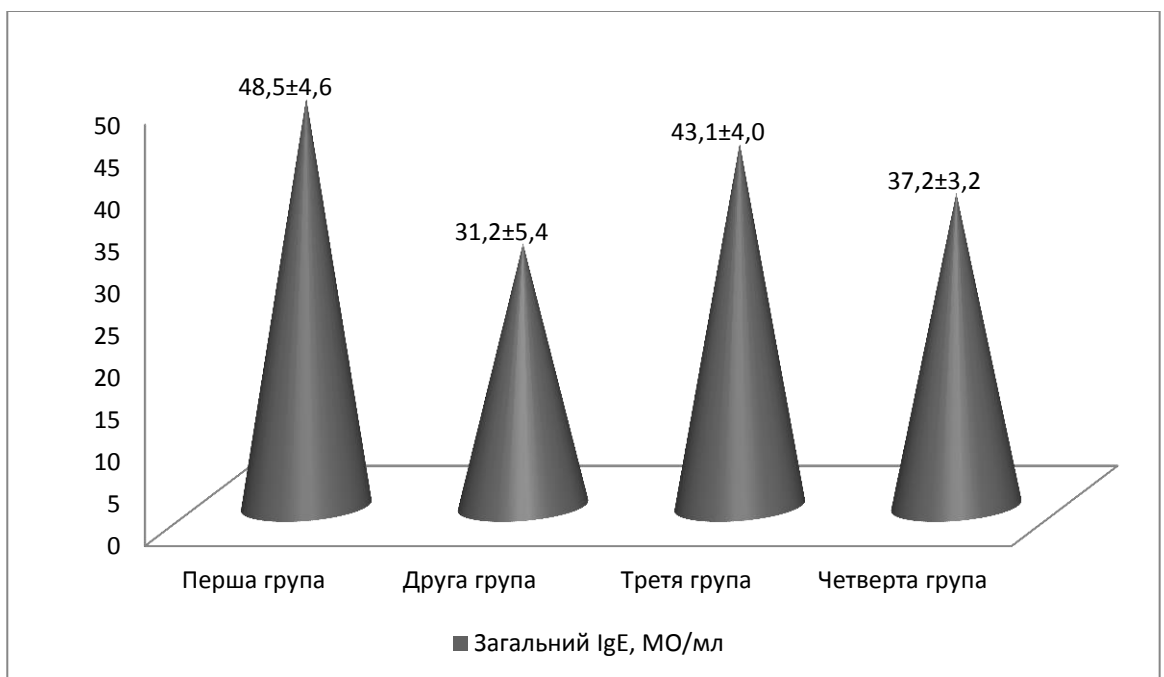


Рисунок 7.11. Особливості динаміки рівнів загального сироваткового IgE у дітей через 4 тижні застосування (1-2 групи) і без застосування синбіотика (3-4 групи)

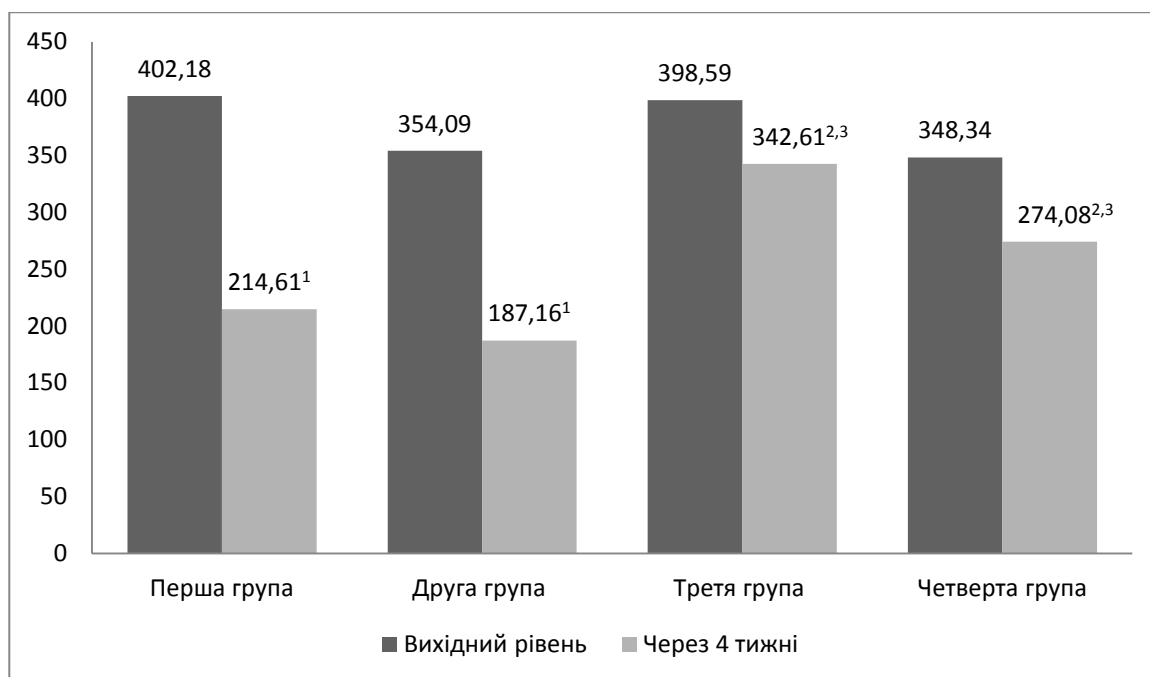
З рисунку 7.11 видно, що у дітей, які отримували синбіотик LGG протягом 4 тижнів та які його не отримували, статистично значущих змін рівня загального сироваткового імуноглобуліну IgE не спостерігалось ($p > 0,05$).

Нами проведений порівняльний аналіз бактеріологічного дослідження калу в дітей дослідних груп. Загалом, вихідні дані показників кишкової мікрофлори в усіх чотирьох групах статистично не відрізнялись. Після чотирьох тижневого застосування синбіотика у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп спостерігалось достовірне зростання кількості лакто- та біфідобактерій на 30,28% ($p = 0,032$) та на 34,29% ($p = 0,045$), відповідно, порівняно з вихідними рівнями. Водночас, у групах дітей, які не отримували синбіотик (3-я і 4-а групи) достовірної різниці щодо кількості лакто- та біфідобактерій через 4 тижні порівняно з вихідними рівнями, не виявлялось ($p > 0,05$). Також слід відзначити, що у пацієнтів, які отримували синбіотик, загальна кількість лакто- та біфідобактерій через 4 тижні стала достовірно вищою, ніж у дослідних групах без використання синбіотика ($p < 0,05$).

Таким чином, введення *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) недоношеним дітям на ранніх етапах розвитку організму, особливо після антибіотикотерапії, виявляло позитивний ефект на нормалізацію якісного складу кишкової мікрофлори, яка має важливе значення для дозрівання імунної системи.

Нами був проведений аналіз рівнів цитокінів TNF- α , IL-10, IL-5 і IL-13 у копрофільтратах дітей усіх груп на різних етапах дослідження.

Результати досліджень продемонстрували, що у пацієнтів 2-ї та 4-ї груп, які народились від здорових матерів, вихідні рівні фекального TNF- α були нижчими, ніж у дітей 1-ї та 3-ї груп, які народжені від матерів з АП, хоча достовірної різниці при цьому не спостерігалось ($p > 0,05$) (рис. 7.12).



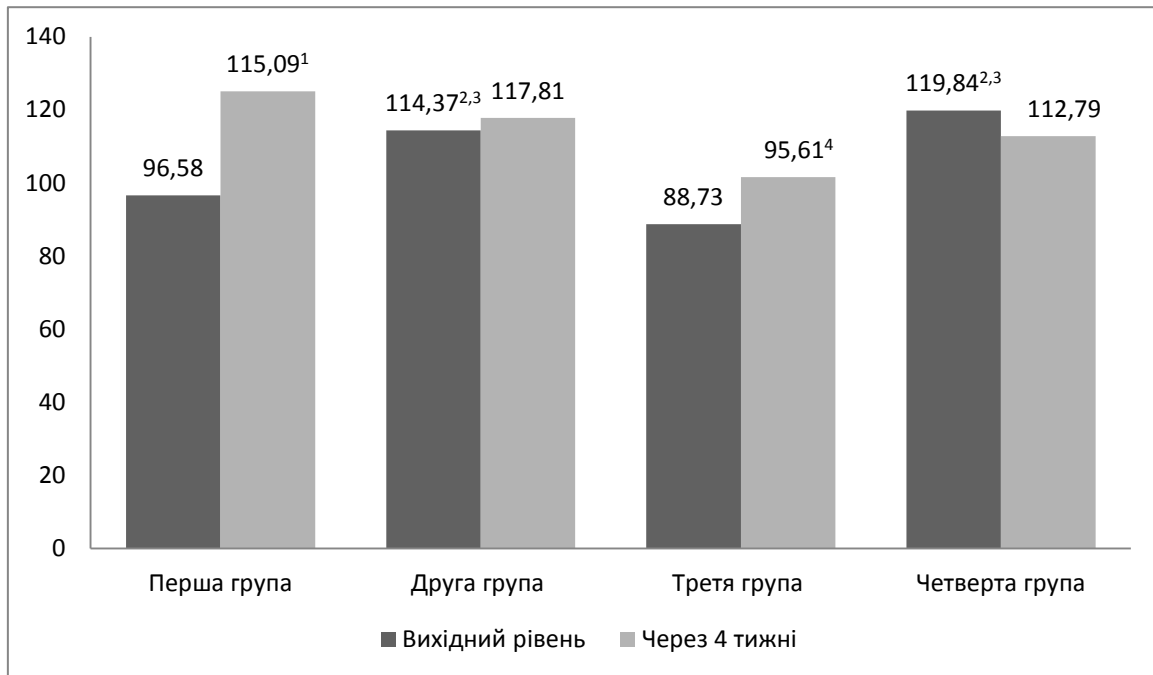
(Примітки: ¹ - $p < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями, ² - $p < 0,05$ порівняно з результатами використання синбіотика в 1-й групі, ³ - $p < 0,05$ порівняно з результатами використання синбіотика в 2-й групі дітей)

Рисунок 7.12. Особливості динаміки рівня фекального TNF- α у дослідних групах, пг/мл

Як виявилось, через 4 тижні прийому синбіотика, у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп було в 1,87 та в 1,89 разів, відповідно, зниження фекального TNF- α ($p < 0,05$). Водночас, достовірних змін рівня TNF- α серед пацієнтів 3-ї і 4-ї груп, які не отримували синбіотик, не спостерігалось ($p > 0,05$) (рис. 7.12).

Таким чином, згідно з результатами дослідження у дітей, які отримували синбіотик, спостерігалася швидша нормалізація рівня TNF- α після перебування у ВІТ порівняно з дослідними групами дітей, яким не проводилась корекція кишкової мікробіоти.

Результати дослідження рівнів IL-10 продемонстрували, що у дітей 1-ї та 3-ї груп, які народились від матерів з АП, вихідні показники цього цитокіну були достовірно нижчими ($p < 0,05$) порівняно з групами дітей, народжених від здорових матерів (рис. 7.13).



(Примітки: ¹ - $p < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями, ² - $p < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями в 1-й групі, ³ - $p < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями в 3-й групі, ⁴ - $p < 0,05$ при порівнянні 1-ї та 3-ї груп)

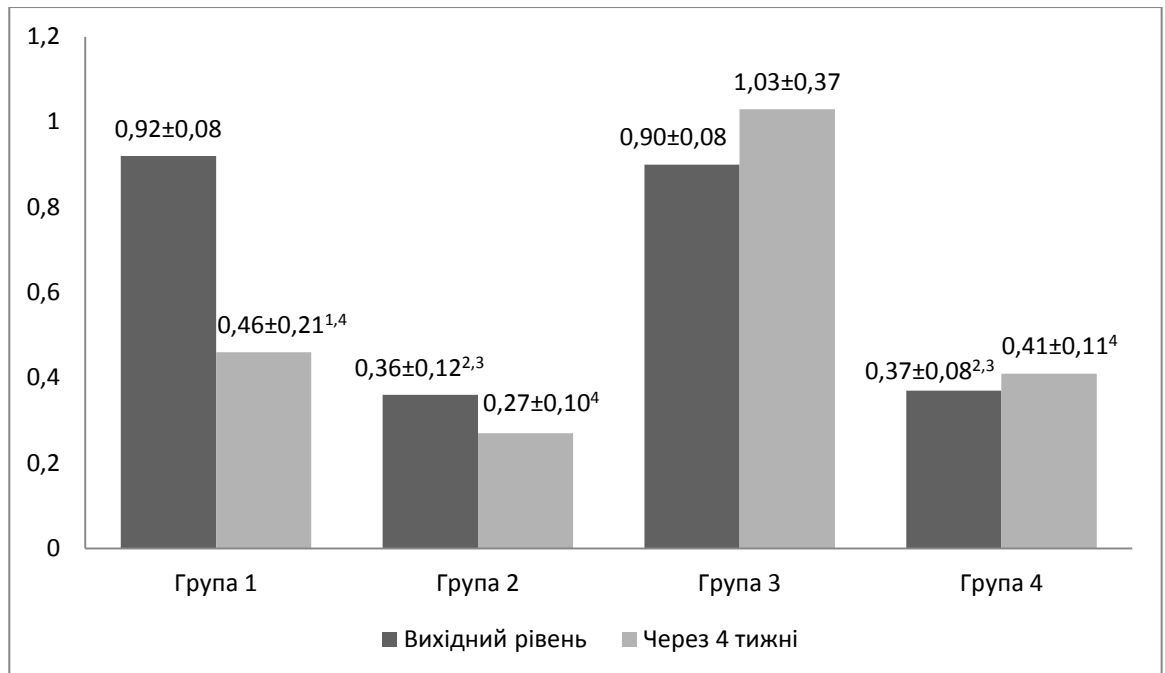
Рисунок 7.13. Особливості динаміки рівня фекального ІЛ-10 у дослідних групах, пг/мл

У нашому дослідженні у дітей 1-ї групи, які народжені від матерів з АП, після застосування синбіотика виявлено на 19,17% ($p = 0,017$) достовірне зростання рівня ІЛ-10 порівняно з вихідним значенням. Водночас, у 2-й групі дітей після прийому синбіотика спостерігалась лише тенденція до зростання ІЛ-10 ($p > 0,05$) (рис. 7.13).

Щодо пацієнтів, які не отримували синбіотик, то достовірних змін рівня ІЛ-10 через 4 тижні не виявилось. Окрім цього, у дітей 3-ї групи, які народжені від матерів з АП і яким не проводилась корекція мікрофлори синбіотиком, рівні ІЛ-10 через 4 тижні були на 20,37% ($p = 0,048$) достовірно нижчими порівняно з 1-ю групою дітей, які також народжені від матерів з АП, однак, яким давали синбіотик (рис. 7.13).

Результати нашого дослідження показали, що у дітей 1-ї групи, які народжені від матерів з АП, після чотирьох тижнів застосування синбіотика

виявлено достовірне зниження у 2 рази рівня ІЛ-5 у копрофільтраті порівняно з вихідним значенням ($p=0,015$) (рис. 7.14).



(Примітки: ¹ - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями, ² - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями в 1-й групі, ³ - $p<0,05$ порівняно з вихідним значенням в 3-й групі, ⁴ - $p<0,05$ порівняно з значенням через чотири тижні в 3-й групі)

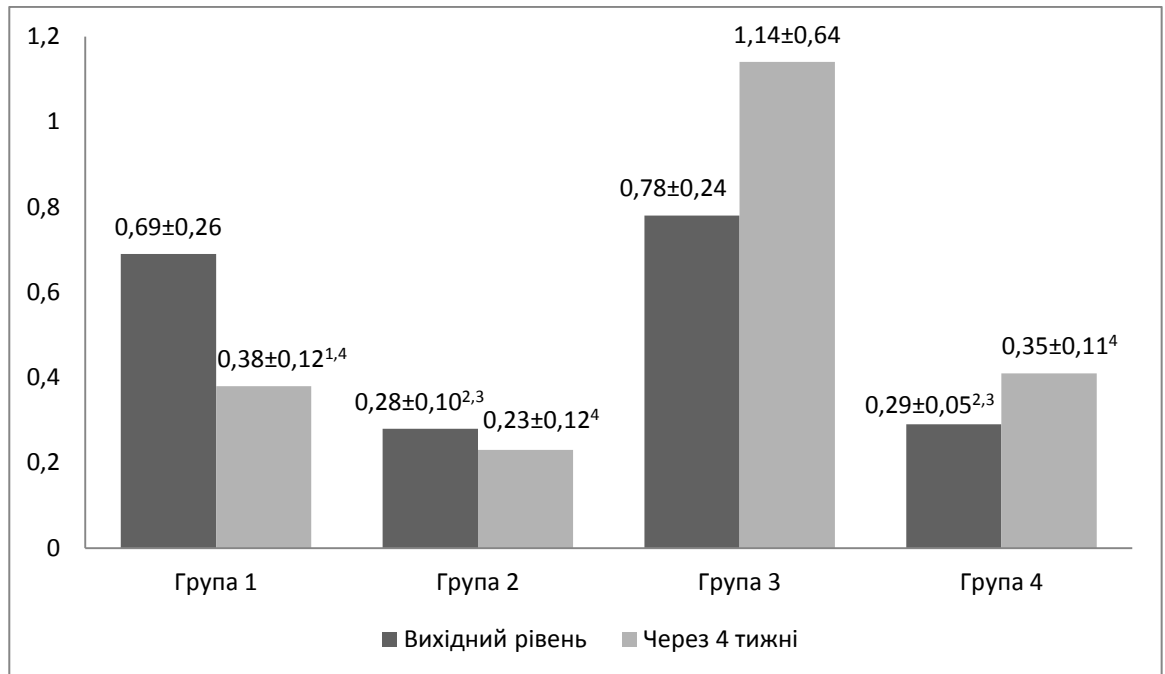
Рисунок 7.14 Особливості динаміки рівня фекального ІЛ-5 у дітей дослідних груп, пг/мл

Очікувано, що у 2-й та 4-й дослідних групах дітей, які народились від здорових матерів, початковий рівень ІЛ-5 виявлявся достовірно нижчим порівняно з 1-ю та 3-ю групами. У подальшому, після застосування синбіотика, у 2-й групі нами виявлена тенденція до зниження рівня ІЛ-5 ($p=0,087$), тоді як у 4-й групі, навпаки, визначено зростання рівня цього цитокіна ($p=0,12$) (рис. 7.14).

Стосовно 3-ї групи дітей з atopічним сімейним анамнезом, якій симбіотичну добавку не давали, то через чотири тижні рівень ІЛ-5 виявився достовірно вищим порівняно з результатами в інших трьох групах ($p=0,032$, $p=0,028$, $p=0,038$, відповідно) (рис. 7.14).

Дослідження іншого антизапального цитокіну ІЛ-13 продемонструвало схожі результати. А саме у 1-й і 2-й дослідних групах дітей, яким давали впродовж чотирьох тижнів синбіотик, рівень цього цитокіну зменшився.

Однак, якщо у 1-й групі дітей, які народились від матерів з АП рівень цього цитокіну став на 44,11% ($p=0,031$) достовірно нижчим порівняно з вихідним рівнем, то у 2-й групі дітей, які народились від здорових матерів виявлена лише тенденція до зниження (рис. 7.15).



(Примітки: ¹ - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями, ² - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями в 1-й групі, ³ - $p<0,05$ порівняно з вихідним значенням в 3-й групі, ⁴ - $p<0,05$ порівняно з значенням через чотири тижні в 3-й групі)

Рисунок 7.15. Особливості динаміки рівня фекального ІЛ-13 у дітей дослідних груп, пг/мл

Водночас, у 3-й та 4-й дослідних групах через чотири тижні без застосування синбіотика ми виявили збільшення рівня ІЛ-13. Причому, якщо у 4-й групі дітей, які народились від здорових матерів спостерігалась лише тенденція до його зростання ($p=0,09$), то у 3-й групі дітей, які народились від матерів з АП, визначено достовірно на 46,15% ($p=0,035$) вищий рівень цього цитокіну (рис. 7.15).

Отже, дослідження цитокінів у копрофільтратах недоношених новонароджених дітей продемонструвало позитивний вплив застосування синбіотичної харчової добавки 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами на формування імунологічної толерантності через регуляцію балансу продукції

про- та антизапальних цитокінів у превентивному напрямку щодо алергічних запальних процесів.

Не дивлячись на відсутність змін стосовно підвищення рівнів загального сироваткового IgE у дітей дослідних груп як до, так і після приймання синбіотичної харчової добавки 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, нами було проаналізовано розвиток клінічних симптомів ХА. Для належного аналізу проявів ХА кожна з дослідних груп охарактеризована окремо.

У 1-й групі дітей, що народились від матерів з АП, характерними симптомами ХА до початку застосування синбіотика були зригування (92,0%), кольки (80,0%), метеоризм (76,0%), алергічний дерматит (52,0%) (рис. 7.16). Меншою мірою виявлені ціаноз (48,0%), блювання (40,0%), труднощі при смоктанні (32,0%), апное (24,0%) та наявність крові у калі (16,0%). Через 4 тижні приймання синбіотика симптоми вірогідно зменшились порівняно з попередніми, а саме: зригування (на 60,0% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,025$), метеоризм (на 48,0% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,041$), кольки (на 60,0% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,044$), блювання (на 24,0% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,045$) та алергічний дерматит (на 36,0% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,012$) (рис.7.16). Також тенденцію до зниження проявляли такі симптоми, як ціаноз (на 24,0% порівняно з вихідним рівнем, $p>0,05$), труднощі при смоктанні (на 12,0% порівняно з вихідним рівнем, $p>0,05$) та апное (на 16,0% порівняно з вихідним рівнем, $p>0,05$). У той же час, крові у калі взагалі не виявлялась.

Крім того, при оцінці загального аналізу крові встановлено, що в дітей 1-ї групи до застосування синбіотика виявлялась еозинофілія ($1,4\pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) легкого та середнього ступеня. Хоча після приймання синбіотика рівень еозинофілів у периферичній крові вірогідно знизився у 2 рази ($0,7\pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,05$), однак, еозинофілія легкого ступеня ще мала місце (рис. 7.16).



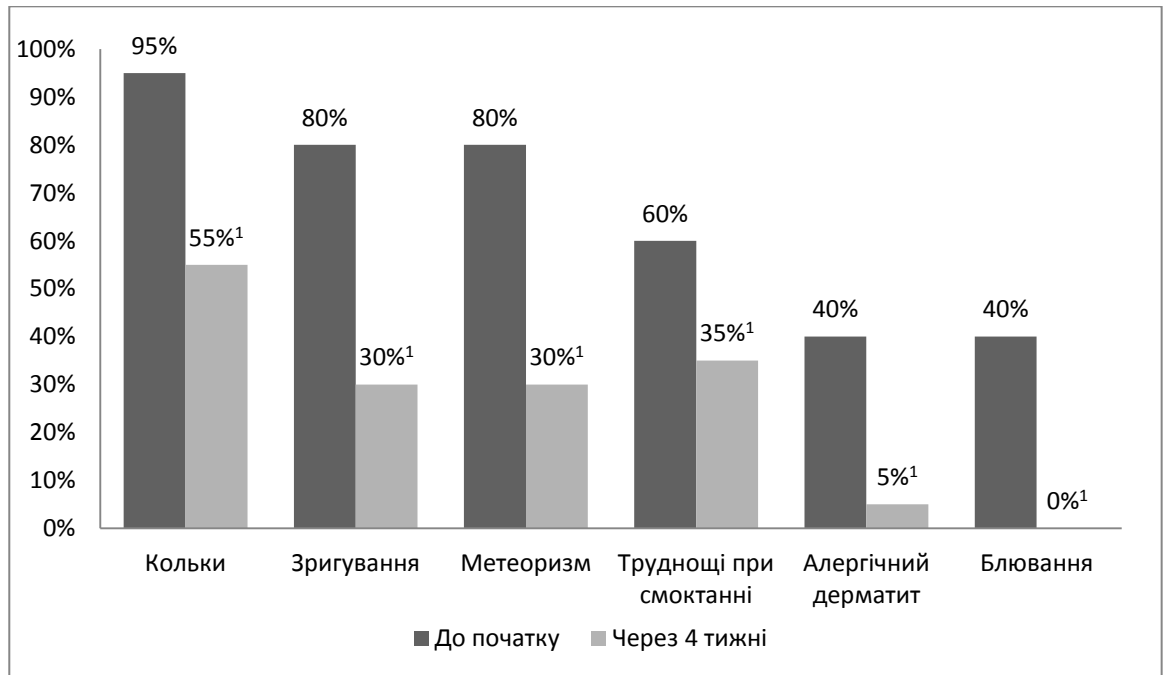
(Примітки: ¹ - $p < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями)

Рисунок 7.16. Частота проявів ХА у дітей 1-ї дослідної групи до та через чотири тижні приймання синбіотика

Також схожу динаміку встановлено і щодо рівня С-реактивного протеїну (СРП). Зокрема, рівень СРП $> 0,5$ мг/мл до початку корекції кишкової мікрофлори виявлений у 36,0% дітей 1-ї групи, тоді як через чотири тижні застосування синбіотика кількість дітей з підвищеним рівнем СРП вірогідно зменшилась на 28,0% ($p < 0,05$).

Щодо пацієнтів 2-ї групи, то найчастішими симптомами ХА до початку застосування синбіотика були кольки (95,0%), метеоризм (80,0%), зригування (80,0%) і труднощі при смоктанні (60,0%) (рис. 7.17). Рідше виявлялись такі симптоми, як ціаноз (45,0%), блювання (40,0%), алергічний дерматит (40,0%), наявність крові у калі (15,0%) та апное (15,0%). Після проведення корегування мікрофлори кишечника синбіотиком LGG, ми спостерігали вірогідне зниження симптомів зригування (на 50,0% порівняно з вихідним рівнем, $p = 0,021$), метеоризму (на 50,0% порівняно з вихідним рівнем, $p = 0,021$), кольок (на 40,0% порівняно з вихідним рівнем, $p = 0,029$), проявів алергічного дерматиту (на 35,0% порівняно з вихідним рівнем, $p = 0,041$) та

труднощів при смоктанні (на 25,0% порівняно з вихідним рівнем, $p=0,047$) (рис. 8.17). У той же час, симптом блювання після застосування синбіотика взагалі не спостерігався. Також виявлена тенденція до зниження частоти наявності крові у калі (на 15,0%), ціанозу (на 10,0%) та апное (на 10,0%) ($p>0,05$).



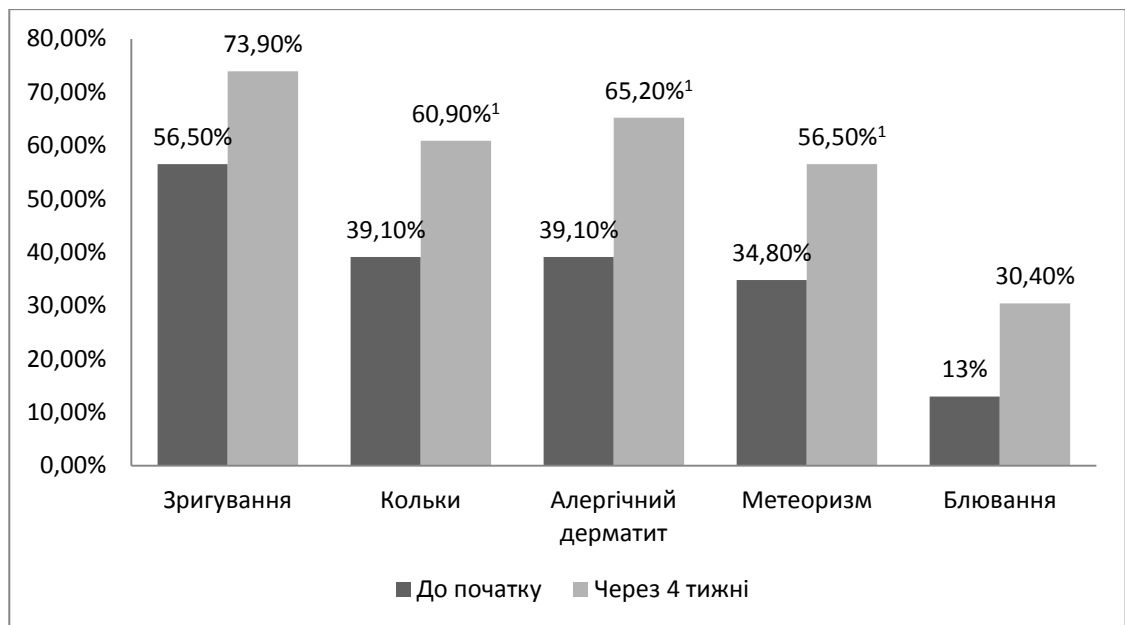
(Примітки: ¹ - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями)

Рисунок 7.17. Частота проявів ХА у дітей 2-ї дослідної групи до та через чотири тижні після приймання синбіотика

Дослідження загального аналізу крові показало, що в пацієнтів 2-ї групи спостерігалось достовірне зниження майже у 2 рази ($0,88\pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) рівня еозинофілів ($p=0,018$) у периферичній крові порівняно з вихідними рівнями ($0,45\pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$). Щодо кількості пацієнтів з рівнем СРП більше 0,5 мг/мл, то через чотири тижні приймання синбіотика їх число достовірно зменшилося на 20,0% порівняно з вихідним рівнем ($p=0,049$).

При аналізі симптоматики ХА у 3-й групі пацієнтів, які народились від матерів з АП і яким не проводили корекцію кишкової мікрофлори виявлено, що у них через чотири тижні відмічалось наростання проявів харчової алергії. Так, без приймання синбіотика на четвертий тиждень дослідження

достовірно зростала частота кольок, метеоризму та алергічного дерматиту на 21,8% ($p=0,041$), 26,1% ($p=0,035$) та на 21,7% ($p=0,04$), відповідно, порівняно з вихідним рівнем. Крім того спостерігалась тенденція до зростання симптомів зригування (на 17,4%), блювання (на 17,4%), труднощів при смоктанні (на 13,1%) та наявності крові у калі (на 13,0%), ($p>0,05$). Частота апное та ціанозу також достовірно не відрізнялась від вихідних значень ($p>0,05$) (рис. 7.18).



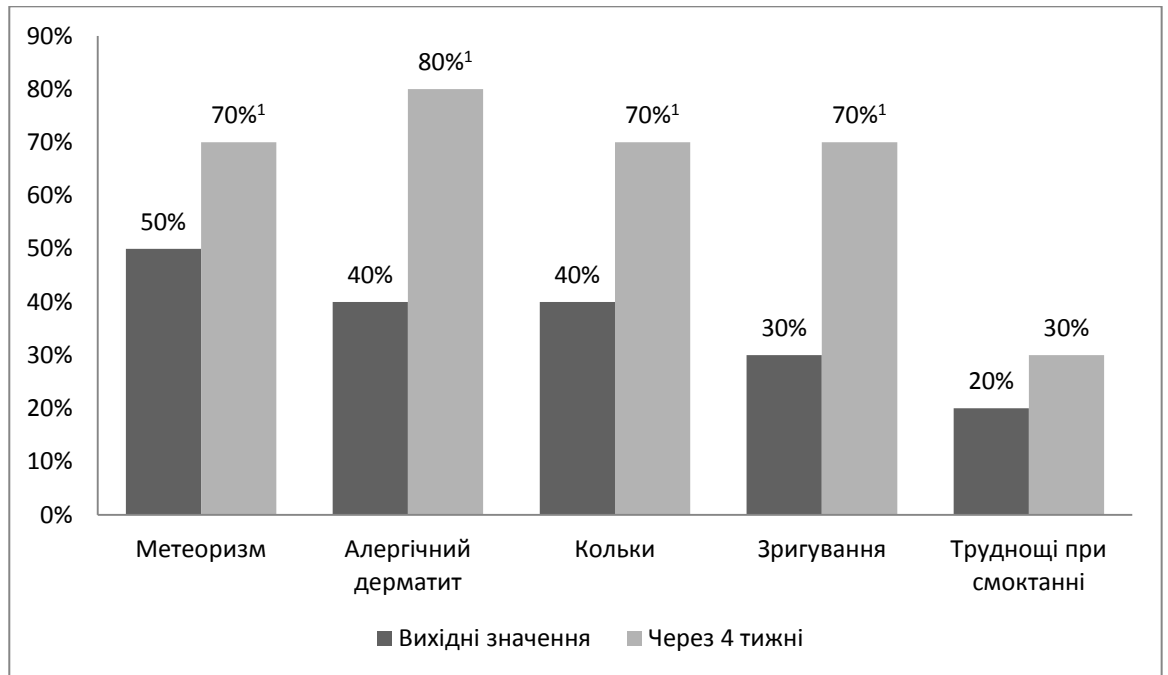
(Примітки: ¹ - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями)

Рисунок 7.18. Частота проявів ХА у дітей 3-ї дослідної групи до та через чотири тижні без приймання синбіотика

Також у даної групи пацієнтів через чотири тижні відмічалось достовірно зростання рівня еозинофілів порівняно з вихідними значеннями на 63,63% ($p=0,017$). Щодо динаміки рівня СРП, то через чотири тижні без вживання синбіотика кількість дітей з рівнем СРП $>0,5$ мг/мл збільшилась на 4,35% ($p=0,52$).

Схожа динаміка проявів ХА виявлялась також у пацієнтів 4-ї дослідної групи, котрі народжені від здорових матерів (рис. 7.19). Загалом через чотири тижні без приймання синбіотика спостерігалось достовірно зростання таких проявів ХА, як зригування (на 40,0%, $p=0,023$), алергічний дерматит (на

40,0%, $p=0,023$), кольок (на 30,0%, $p=0,038$) та метеоризму (на 20,0%, $p=0,049$) порівняно з вихідними значеннями. Водночас, достовірних змін щодо частоти блювання, наявності крові в калі, апное та ціанозу не виявлялось ($p>0,05$).



(Примітки: ¹ - $p<0,05$ порівняно з вихідними значеннями)

Рисунок 7.19. Частота проявів ХА у дітей 4-ї дослідної групи до та через чотири тижні без приймання синбіотика

Також у 4-й групі дітей нами не отримано статистично достовірних даних щодо змін рівнів еозинофілів і СРП через 4 тижні без приймання синбіотика порівняно з вихідними значеннями ($p>0,05$).

Оскільки найчастіше у новонароджених спостерігається алергія до БКМ, ми вибірково (за згодою матерів) провели на початку дослідження модифікований провокаційний тест на алергії до БКМ за методикою Ізолаурі із співавторів (2010) дітям усіх дослідних груп, які знаходились на штучному вигодовуванні. Результати показали, що серед 24 дітей (7 осіб – 1-а група, 6 осіб – 2-а група, 7 осіб – 3-я група і 4 особи – 4-а група) позитивний

провокаційний тест алергії до БКМ виявлявся у 9 (37,5%) дітей без вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$) (рис. 7.20).

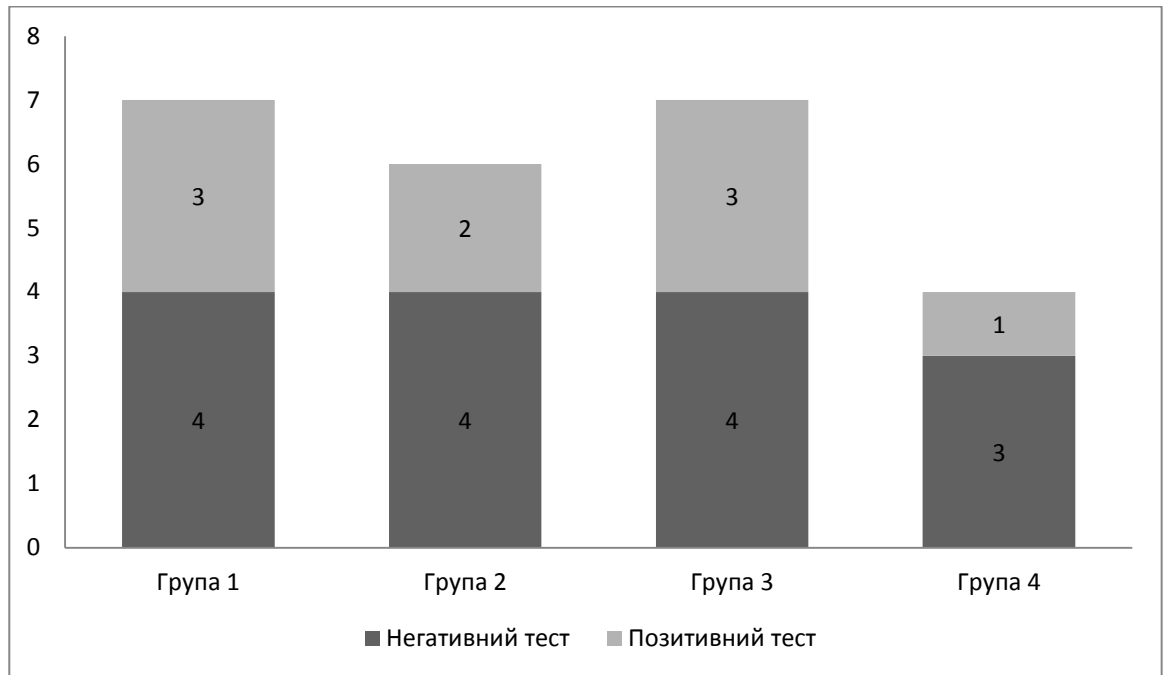


Рисунок 7.20. Результати проведення модифікованого провокаційного тесту алергії до БКМ у дітей дослідних груп, n

Для оцінки, так званих, псевдоалергічних реакцій нами також було проведено прик-тест дослідження за допомогою 50-хвилинної проби з гістаміном.

За результатами дослідження встановлено, що призначення синбіотика сприяло достовірному зниженню частоти псевдоалергічних реакцій у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп на 33,34% ($p = 0,046$). У 3-й та 4-й групах дітей, яким синбіотик не давали, спостерігалася лише тенденція до зниження кількості дітей з негативною 50-хвилинною пробєю з гістаміном на 15,26% ($p = 0,055$).

З огляду на отримані результати, більш виражений ефект щодо зменшення псевдоалергічних реакцій виявлено у дітей, які вживали симбіотичну добавку 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, хоча без достовірної різниці ($p = 0,085$).

Підсумковим дослідженням впливу синбіотика на клінічні прояви ХА було оцінити стан дитини за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). За інтенсивністю та наявністю симптомів шкала була розподілена за 5-ти бальною системою. Відсутність ознаки оцінювали в 0 балів, максимальну вираженість – у 4 бали.

Проаналізувавши отримані за шкалою результати, можна зробити висновок, що використання синбіотика суттєво зменшило прояви ХА у 72,0% дітей 1-ї групи та у 80,0% дітей 2-ї групи, які отримували синбіотик. Стан «без змін» виявлявся у 20,0% та 15,0% дітей даних груп, відповідно. Погіршення стану серед дітей, які приймали синбіотик визначено лише у 8,0% (1-а група) та у 5,0% (2-а група). Щодо 3-ї дослідної групи дітей, які народились від матерів з АП і не отримували синбіотик, то у більшій половині виявлялось погіршення стану (56,5%), а стан «без змін» визначено у 34,8% осіб. Цікаво, що навіть у дітей 4-ї дослідної групи, які народились від здорових матерів і не отримували синбіотик, найчастіше спостерігався стан «без змін» (40,0%), а погіршення стану виявлено у 30,0% (рис. 7.21).

Загалом, у 34 (75,56%) пацієнтів з 1-ї та 2-ї дослідних груп, котрі отримували синбіотик, виявлялось суттєве зменшення проявів ХА, що на 60,41% ($p=0,008$) достовірно більше порівняно з частотою показників «покращення стану» у дітей, які не отримували синбіотик. І, навпаки, у групах дітей, яким синбіотик не призначали (3-я і 4-а групи) достовірно частіше відмічалось загострення клінічних проявів ХА порівняно з 1-ю та 2-ю групами ($p=0,023$) (рис. 7.21).

Таким чином, зменшення проявів харчової алергії, позитивна корекція загальних і специфічних імунологічних лабораторних показників, покращення якості життя недоношених дітей, які отримували синбіотик *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), вказувало на високий клінічний і профілактичний ефекти даної тактики терапії.

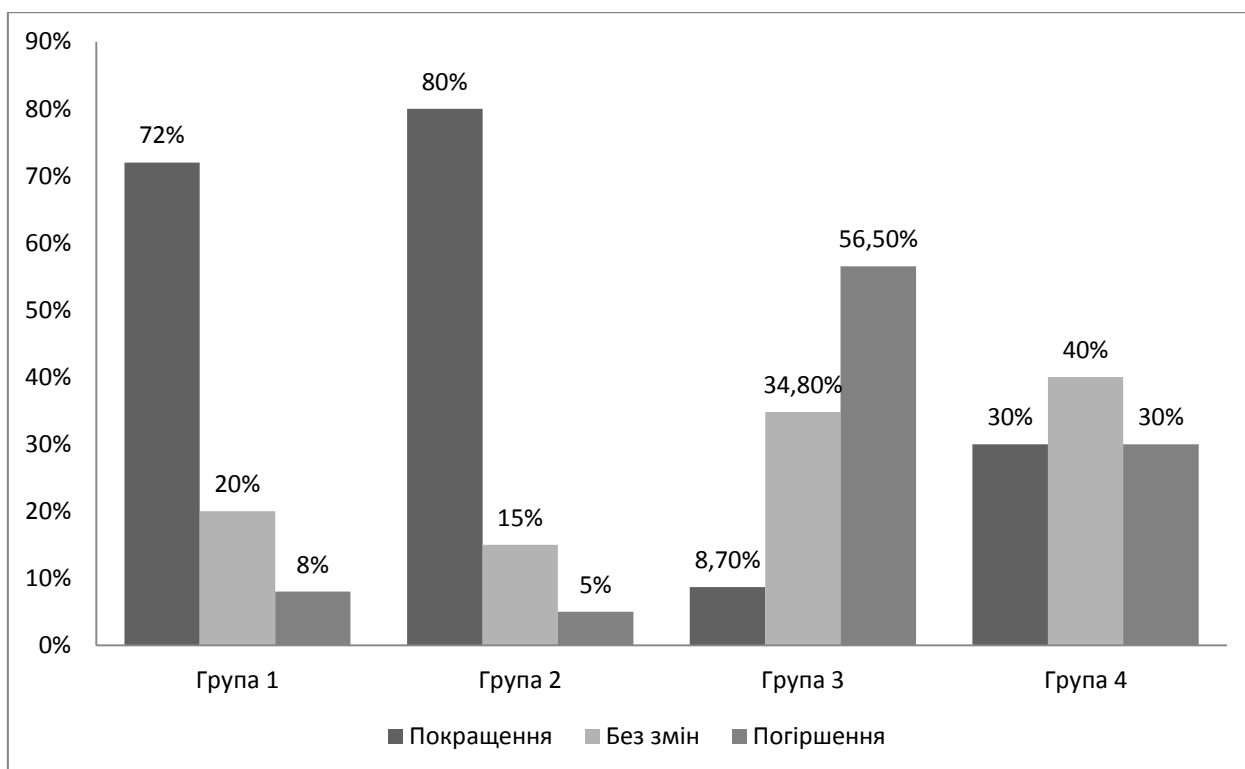


Рисунок 7.21. Результати оцінки ефективності використання синбіотика у дослідних груп дітей за візуальною аналоговою шкалою

Отримані нами результати показали, що використання синбіотику у комплексній терапії дітей, які народилися передчасно або з низькою вагою, мало суттєвий вплив на покращення функціонального стану ШКК та на попередження розвитку симптомів ХА порівняно з дітьми, які не приймали синбіотик.

Крім того, в ході дослідження нами була встановлена статистично достовірний кореляційний зв'язок між оцінкою за ВАШ та рівнем цитокінів у копрофільтратах. Зокрема, значення коефіцієнта кореляційного зв'язку (r) між $\text{TNF-}\alpha$ та оцінкою стану дитини за ВАШ складало 0,797 ($p < 0,0001$), що свідчило про сильний прямий ступінь залежності даних ознак (рис. 7.22).

При аналізі кореляційного зв'язку між рівнем IL-10 у копрофільтраті та оцінкою стану дитини за шкалою ВАШ ми отримали статистично достовірну зворотну кореляційну залежність помірної сили ($r = -0,218$; $p < 0,0001$) (рис.7.23).

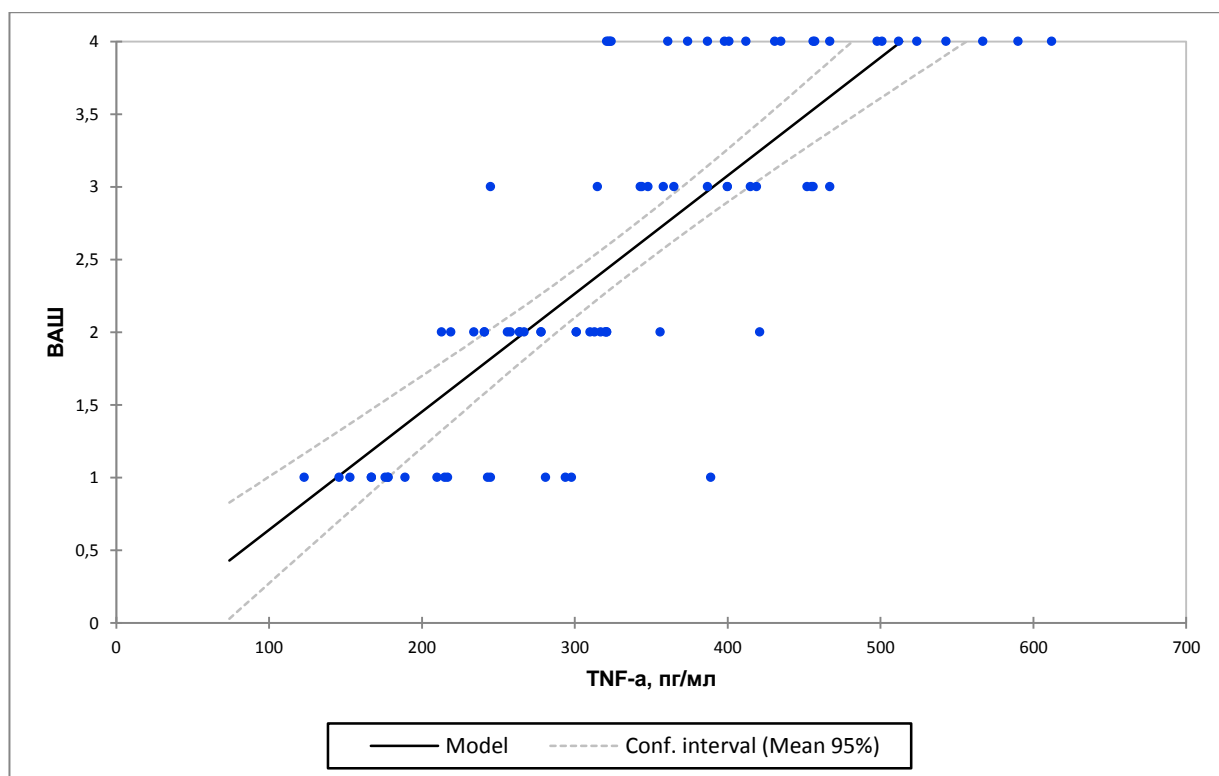


Рисунок 7.22. Кореляційний зв'язок між рівнем TNF- α у копрофільтратах та оцінкою стану дитини за ВАШ ($r=0,797$; $p<0,0001$)

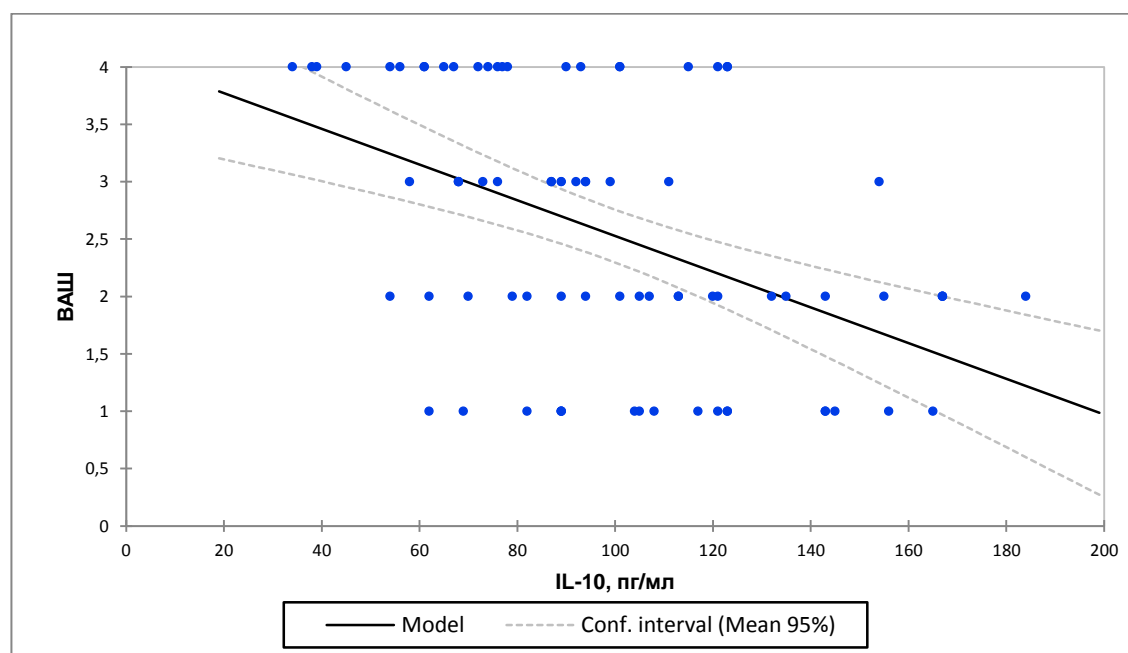


Рисунок 7.23. Кореляційний зв'язок між рівнем IL-10 у копрофільтратах та оцінкою стану дитини за ВАШ ($r= -0,218$; $p<0,0001$)

Щодо зв'язку між рівнем у копрофільтратах ІЛ-5 та оцінкою за шкалою ВАШ, то коефіцієнт кореляції між даними показниками склав 0,390 ($p < 0,0001$), що свідчить про прямий статистично достовірний кореляційний зв'язок помірної сили (рис. 7.24).

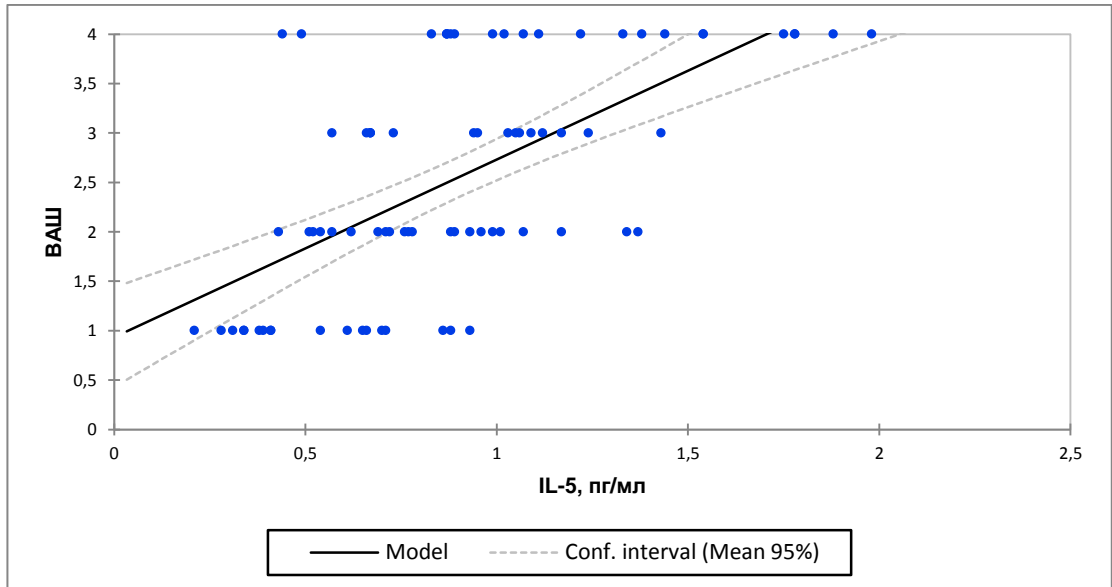


Рисунок 7.24. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-5 у копрофільтратах та оцінкою стану дитини за ВАШ ($r=0,390$; $p < 0,0001$).

Аналогічна ситуація виявлялась і щодо зв'язку між рівнем ІЛ-13 у копрофільтратах та оцінкою стану дитини за шкалою ВАШ (рис. 7.25)

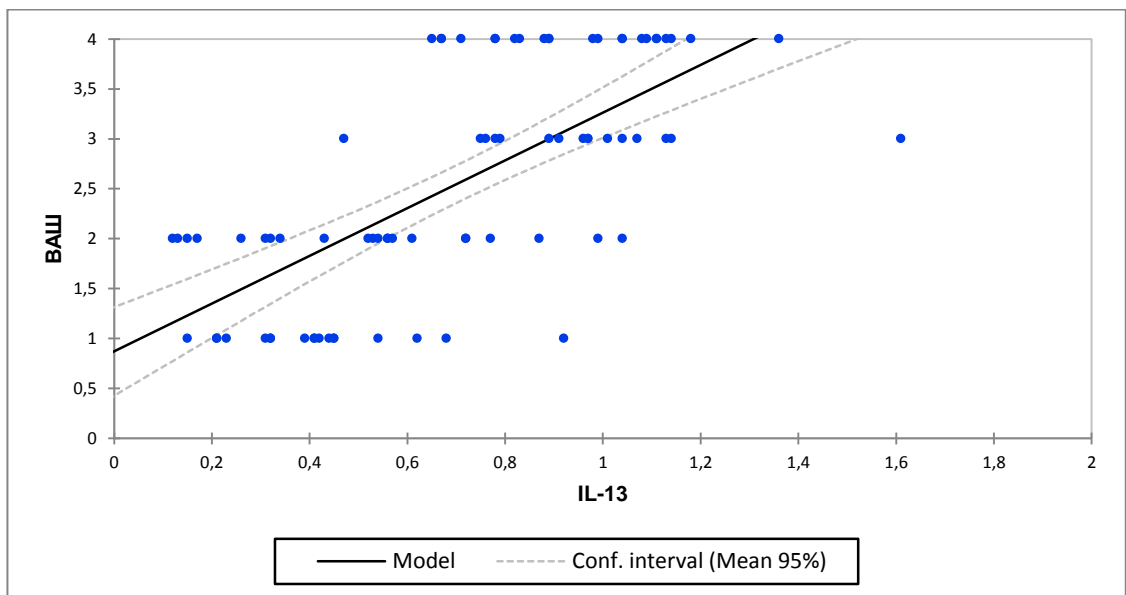


Рисунок 7.25. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-13 у копрофільтратах та оцінкою стану дитини за ВАШ ($r=0,478$; $p < 0,0001$).

Так, між даними показниками коефіцієнт кореляції визначався на рівні 0,478 ($p < 0,0001$), що свідчить про пряму кореляційну залежність помірного ступеня.

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити наступні висновки :

1. Діти, які народилися передчасно від здорових матерів і від матерів з алергічною патологією мали високий ризик формування різних патологічних порушень, в т.ч. зі сторони травної системи. У таких дітей на тлі дисбіотичних порушень прогностично могли маніфестувати бронхіальна астма та інша коморбідна алергопатологія.

2. Дослідження рівнів цитокінів у зразках копрофільтратів новонароджених можна використовувати як неінвазійний, нетравматичний спосіб прогнозування формування ускладнень зі сторони шлунково-кишкового каналу, алергічних порушень, в т.ч. харчової алергії.

3. У недоношених дітей, які отримували синбіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) виявлено зменшення проявів харчової алергії, позитивна корекція загальних і специфічних імунологічних лабораторних показників, покращення якості життя, що вказувало на високий клінічний і профілактичний ефекти даної тактики лікування.

4. Усім дітям, які народилися передчасно від здорових матерів чи від матерів з алергічною патологією, рекомендовано включити у протоколи лікування синбіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) вже в період новонародженості.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Шарикадзе О.В. Ефективність застосування зовнішньої терапії у комплексному лікуванні дітей, хворих на atopічний дерматит. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2014. вип. 23, кн. 3: 382-8.

2. Okhotnikova O, Sharikadze O, Yuriev S. Primary Prevention of Allergic Diseases: Dreams or Reality? J Tradit Med Clin Natur. 2018;7(1):1-8.

<https://www.omicsonline.org/open-access/primary-prevention-of-allergic-diseases-dreams-or-reality-2573-4555-1000260.pdf>

3. Sharikadze O, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathology formation. *Georgian Med News*. 2018; 280-281: 90-4.

4. Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Шунько ЄЄ, Бакаєва ОМ, Старенька СЯ, Ситникова ОВ. Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних синбіотиків. *Современная педиатрия*. 2018;5(93): 103-10.

5. Шарикадзе ЕВ, Охотникова ЕН. Возможности применения симбиотиков в ранней профилактике аллергических заболеваний у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018; 4: 537-49.

6. Zubchenko S, Potemkina G, Havrilyk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analyse the level of cytokins with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein -Barr infection. *Georgian Med News*. 2019;4 (289): 158-62. 29.

7. Шарикадзе ОВ; Охотнікова ОМ; Шунько ЄЄ. Спосіб профілактики алергії у новонароджених. Патент України на корисну модель № 134124. Промислова власність. 2019;8.

8. Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Зубченко СО. Спосіб профілактики харчової алергії у новонароджених. Патент України на корисну модель №136529. Промислова власність. 2019; 16.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Моніторинг показників здоров'я дитячого населення України свідчить, що упродовж останніх років спостерігається підвищення захворюваності на хвороби органів дихання. У структурі захворюваності дітей від 0 до 17 років включно хвороби дихальної системи займали перше місце і склали понад 70%. [2]. Епідеміологічні дані вказують про поступове збільшення поширеності БА як серед дорослого, так і дитячого населення [27, 33, 82, 192]. Однак, в Україні протягом останніх років за статистичними даними МОЗ України розповсюдженість БА серед дітей коливається в межах 0,60-0,56%, що свідчить про проблему гіподіагностики захворювання.

У той же час з 2018 року у зв'язку із наказом МОЗ України від 04.10.2018 № 1802 «Про затвердження Змін до наказу МОЗ України захворюваність і поширеність хвороб органів дихання за 2018-19 роки в Україні відсутні. Але за даними центру медичної статистики Державної установи «Національного Інституту фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського» НАМН України у 2018 році зросла смертність від хронічних хвороб дихальних шляхів до 14,2 % на 100 тис. населення, вдвічі збільшився показник лікарняної летальності від БА з 0,03 до 0,06 на 100 тис. дорослого населення [30].

Добре відомо, що формування хронічної патології починається з дитинства. Це стосується не тільки спадкових захворювань, але цілого ряду хвороб, які відносяться до хронічних неінфекційних захворювань та визначають пріоритети напрямків охорони здоров'я. Проте, відомості про наслідки БА, яка почалась у дитячому віці, можливості та частоту її переходу в БА дорослих досить суперечливі. У низці робіт (D. Novak et al., 1989; E. Cserhati et al., 1991) відзначається, що БА у 60-80% дітей закінчується спонтанним одужанням у підлітковому періоді [63, 116]. Водночас останні

дослідження повідомляють, що БА, яка маніфестувала у дитячому віці, викликає зміни показників функціональної активності легень у дорослих та сприяє формуванню хронічних обструктивних захворювань легень. Був визначений прямий взаємозв'язок між ступенем контролю захворювання та показниками легеневих функцій у підлітковому та дорослому віці [41, 51, 57, 89, 126, 272]. Відтак, питання особливостей формування БА у ранньому дитячому віці залишаються актуальними і потребують детального вивчення, у першу чергу – для прийняття ефективних профілактичних заходів.

Тому метою нашого дослідження стало підвищення ефективності медичної допомоги дітям раннього та дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму з коморбідними станами на підставі вивчення нових даних про фактори ризику, розробки алгоритму ранньої діагностики і лікування з удосконаленням та адаптацією існуючих методів, обґрунтування нових підходів до лікування і попередження прогресії захворювання.

Для вирішення мети були поставлені наступні завдання:

- Провести аналіз частоти БА та коморбідних станів, вивчити їх структуру у дітей раннього та раннього та дошкільного віку за катamnестичними даними та результатами 5-річного спостереження.
 - Визначити пре- та перинатальні фактори ризику та основні етапи формування БА, АР, АД та інших алергічних захворювань у дітей.
 - Оцінити безпеку та інформативність шкірних прик-тестів у дітей раннього та раннього та дошкільного віку для визначення варіанту сенсibilізації.
 - Встановити інформативність методів молекулярної діагностики у дітей раннього та раннього та дошкільного віку алергічними захворюваннями.
- Оцінити ефективність та безпечність сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у лікуванні БА та коморбідних станів у дітей перших 6 років з використанням клінічних та лабораторних критеріїв.

- Довести ефективність використання СЛІТ у дітей 3-х-6-ти років у вторинній профілактиці БА.
- Встановити потенційні біомаркери ефективності алерген специфічної імунотерапії у дітей раннього та раннього та дошкільного віку
 - Дослідити інформативність визначення рівня прозапальних та регуляторних цитокінів у копрофільтратах у передчасно народжених дітей.
 - Встановити ефективність використання харчової добавки, яка містить 1 млрд. життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами у профілактиці формування БА та коморбідних алергічних захворювань у дітей.
 - Розробити алгоритми діагностики та індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього та дошкільного віку, хворих на БА та коморбідні захворювання.

З метою визначення поширеності, тригерів і предикторних факторів формування БА у дітей раннього та дошкільного вікнами проведений аналіз особливостей діагностованої алергопатології у 1500 пацієнтів (615 (41%) дівчаток, 885 (59%) хлопчиків) віком $4,01 \pm 0,9$ (від народження до 6-и років), які звернулись на консультативний прийом на кафедру педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Національну дитячу лікарню "ОХМАТДИТ" і дитячу поліклініку "ОХМАТДИТ" з анамнестичними і клінічними даними алергічного характеру. Проведене дослідження проходило у декілька етапів. Залежно від віку на першому етапі були сформовані три групи пацієнтів з діагностованою алергопатологією: 1 група - 0-1 рік (47 осіб), 2 група – 1-3 роки (297 осіб) і 3 група – 3-7 років (1156 осіб).

На першому етапі були проаналізована частота алергічної патології в залежності від нозології та клінічні особливості у дітей різних вікових груп. Наступний етап дослідження, включав 5-річне спостереження за дітьми першої групи (45 дітей) та аналіз даних 152 історій хвороб та амбулаторних

карт. Встановлено, що у 40,00% дітей до 1-го року з діагнозом РБОС у подальшому (від 1-го до 3-х років) зникали будь-які клінічні ознаки алергопатології, у 36,00% - РБОС трансформувався у БА, а в 24,00% дітей даний діагноз залишався. Надалі, у віці від 3-х до 6-ти років РБОС діагностувався лише у 9,60% цих пацієнтів, натомість, у 28,80% встановлено діагноз БА та ще у 12,00% - поєднання БА з алергічним ринітом. Отримані результати свідчать про критичність періоду 3-5 років у можливості формування БА. Загалом, розвиток БА спостерігався у 40,80% пацієнтів, яким було поставлено діагноз РБОС на першому році життя.

Дослідження показали, що наявність алергічного риніту із РБОС достовірно підвищує ризик розвитку БА у дітей (54% дітей порівняно із 40,8% із ізольованим РБОС). Діти з поєднаною патологією РБОС та алергічним ринітом на 1-му році у віці від 1-го до 3-х років у 42,0% мали БА із коморбідним алергічним ринітом, у 4,0% - БА та алергічний риніт поєднувались з алергічним кон'юнктивітом; у віці від 3-х до 6-ти років у 32,00% пацієнтів виявлялося поєднання БА з алергічним ринітом, у 14,00% - дана комбінація поєднувалась з алергічним кон'юнктивітом. Таким чином, поєднання на першому році життя РБОС та алергічного риніту є високим фактором ризику розвитку БА із коморбідними станами, починаючи з 2-го року життя.

Наявність atopічного дерматиту на першому році життя у дітей із РБОС та алергічним ринітом призводила до розвитку БА із коморбідними станами у вигляді алергічного риніту та atopічного дерматиту загалом у 71,4% дітей. Поєднання РБОС, алергічного риніту та atopічного дерматиту на першому році життя у подальшому (від 1-го до 3-х років) приводило в 42,86% випадках до трансформації у БА разом із коморбідними захворюваннями у вигляді алергічного риніту та atopічного дерматиту, у 28,57% дітей спостерігалось поєднання БА та алергічного риніту. При досягненні даними дітьми віку від 3-х до 6-ти років у 14,29% осіб

діагностувався atopічний дерматит у комбінації з БА та алергічним ринітом і до 57,14% зростає частота поєднаної патології – БА та алергічного риніту.

Персистуючий алергічний риніт, який на першому році життя в ізольованому варіанті був діагностований лише у 5 дітей (1%), вже у групах дітей 1-3 роки та 3-7 років дорівнював відповідно 11,7% і 20 %. Вірогідніше всього низькі показники у дітей до року обумовлені гіподіагностикою цього стану, незважаючи на те, що безперечно проблема персистуючого риніту у дітей цієї вікової категорії, частіше пов'язана з іншими етіологічними чинниками. Важливе значення має поєднання алергічного риніту із РБОС. Так, визначено, що у 30,8% пацієнтів з діагнозом персистуючий алергічний риніт на першому році життя у подальшому до 3-х річного віку доєдналася БА, а у віці до 6-ти років частка поєднаної патології – БА та персистуючий алергічний риніт склала 46,15%. Отже встановлено маніфестацію БА у 46,15% пацієнтів, яким на першому році життя був виставлений діагноз персистуючий алергічний риніт.

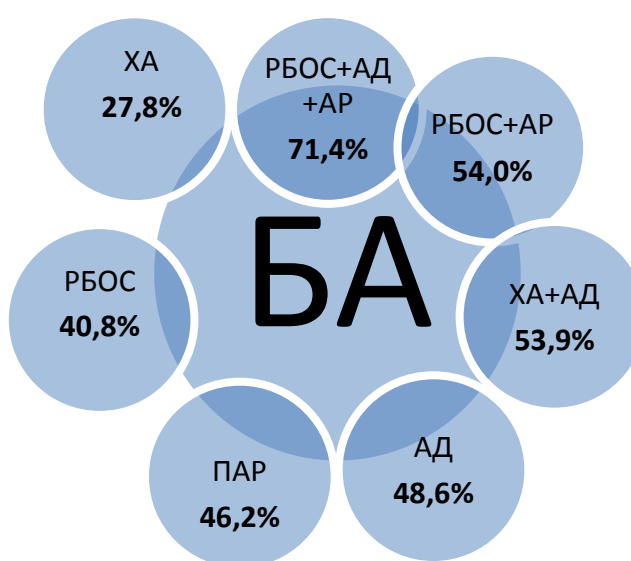
В 11,11% пацієнтів з діагностованою харчовою алергією на першому році життя, у віці від 1-го до 3-х років виявили ізольовану БА, а при досягненні старшого віку в 27,78% цих дітей діагностовано поєднання БА з алергічним ринітом. Тобто, серед пацієнтів з харчовою алергією на першому році життя трансформація у БА до семирічного віку відбулася у 27,78% випадках.

У дітей за умов поєднання харчової алергії та atopічного дерматиту на першому році життя, у віці 1-3-х років спостерігався тяжкий перебіг БА у поєднанні з алергічним ринітом та atopічним дерматитом (21,53%) та ізольована БА (21,53%). Надалі, у віці від 3-х до 7-и років виявлялося поєднання БА з алергічним ринітом (18,46%) та ізольована БА (15,39%). Загалом, трансформацію у БА в дітей з діагнозом харчова алергія з atopічним дерматитом на першому році життя визначено у 53,85% випадках.

У пацієнтів з діагностованим atopічним дерматитом на першому році життя трансформація у БА відбувалась наступним чином: у 48,57% осіб від

1-го до 3-х років спостерігалася ізольована БА, а у віці від 3-х до 6-ти років спостерігався тяжкий перебіг БА в комбінації з алергічним ринітом (31,42%) і в 17,14% ізольована БА. Відтак, БА маніфестувала у 48,57% дітей, яким на 1-у році життя був виставлений діагноз atopічного дерматиту.

На підставі результатів досліджень була створена прогностична модель формування БА у дітей раннього та дошкільного віку залежно від діагностованої алергопатології на першому році життя (рис.8.1):



*ХА – харчова алергія, АР – алергічний риніт, АД- atopічний дерматит. РБОС – рецидивний бронхообструктивний синдром

Рисунок 8.1. Частота формування БА у дітей раннього та дошкільного віку залежно від діагностованої алергопатології на першому році життя.

Аналізуючи наукові джерела стосовно предикторів і тригерних факторів формування БА у дітей дошкільного віку, видно, що вони були як екзо-, так і ендogenous генезу. Низка авторів у своїх дослідженнях вказують, що перший епізод захворювання частіше асоціювався з пневмонією, зміною кліматичних умов, а також з розвитком гострих респіраторних інфекційних захворювань і бронхіту [8,12,94]. За даними інших авторів у віковій групі до 5 років інтра- і перинатальні фактори реєструвались у кожній четвертій

дитини та значно частіше в анамнезі спостерігалися обструктивні бронхіти [35, 42]. У цілому результати більшості наукових досліджень зазначають інфекційну складову, як вірогідний тригер запуску БА у дітей.

Отримані дані наступного етапу дослідження (501 дитини, віком від 3 до 6 років із детальним аналізом даних катамнезу та анамнезу) (табл. 8.1 загалом співпадали з результатами опрацьованої літератури.

Наприклад, ізольована БА була частіше серед новонароджених чоловічої статі (48,2%, $p < 0,05$), що в принципі співпадає з даними наукової літератури, а також вірогідно частіше (18,3% $p < 0,05$) у дітей з обтяженим алергічним анамнезом у родині). Стосовно пери- та інтранатальних факторів, то наші результати є також підтвердженням літературних даних, а саме гормональний супровід під час вагітності ($p = 0,027$), антибіотикотерапія на першому році життя ($p = 0,015$) були достовірними предикторами формування БА серед обстежених нами дітей. Однак, як сказано вище, окрім зазначених факторів вірогідним предиктором формування БА у дітей раннього та дошкільного віку (від 3-х до 6-ти років) була наявність коморбідної алергопатології на першому році життя: рецидивний бронхообструктивний синдром+алергічний риніт+атопічний дерматит (у 71,42% випадках), поєднання рецидивного бронхообструктивного синдром та алергічного риніту (54,00%) та поєднання харчової алергії та атопічного дерматиту (у 53,85% випадках). Ми виявили також, що достовірним тригером розвитку БА у дітей раннього та дошкільного віку були часті респіраторні захворювання на першому році життя (OR 2,45; CI:1,66-3,63, $p = 0,029$), тобто, ключова роль інфекційної складової була підтверджена.

Порівнявши предикторні чинники формування БА із коморбідними станами та ізольованої, ми прийшли до висновку, що предиктором формування коморбідності, який відрізняється від предикторів ізольованої БА є передчасні пологи. Це узгоджується із сучасними літературними даними, які свідчать про наявність достовірних ризиків формування

бронхолегеневої та алергічної патології у дітей шкільного віку, які були народжені передчасно [316, 329]

У той же час, значних специфічних особливостей між двома групами дітей із ізольованою БА та БА із коморбідними станами інших доказових відмінностей не виявлено. Таким чином, формування алергічної БА починається з проблеми коморбідних алергічних захворювань у дітей – наявність ізольованого перебігу пов'язана із особливостями перебігу таких коморбідних захворювань, як атопічний дерматит та алергічний риніт. Додаткове врахування даних особливостей дозволяє покращити діагностичні та лікувальні можливості контролю БА у дітей раннього та дошкільного віку.

Найважливішим в розвитку алергічної патології є безпосередньо вплив алергенів, як головних етіологічних чинників розвитку запального процесу. Тому наступним етапом нашого дослідження була оцінка профілю сенсibilізації 345 дітей раннього та дошкільного вікна підставі розробленого алергічного паспорту пацієнта. Вперше для комплексного аналізу сенсibilізації 138 (40,0 %) дітям було проведено багатокomпонентне дослідження за допомогою методу ALEX MADX– тесту, яке дозволило зробити повний аналіз спектру сенсibilізації та створити «паспорт сенсibilізації дошкільника». У 207 дітей, для оцінки профілю сенсibilізації та вибору алерген специфічної терапії використовували окремі пакети компонентів – 207 (60,0%).

За результатами досліджень окремими пакетами інгаляційних компонентів алергенів ми виявили, що в 54,4% дітей до 1-го року, у яких найчастіше верифікувався персистуючий алергічний риніт(36,2%), РБОС або загроза БА (19,1%) та атопічний дерматит (14,9%) найбільш часто виявлялася сенсibilізація до мажорних алергенів кліщів домашнього пилу – rDer p 1/2 (54,4%), цвілевих грибів – rAlt a 1 (50,0%) і kota – r Fel d 1 (33,3%). Для вікової групи 1-3 роки, у яких найчастіше верифіковані діагнози персистуючий алергічний риніт (39,1%), БА з персистуючим алергічним ринітом (18,2%) і загроза БА з персистуючим алергічним ринітом (14,8%)

найчастіше зустрічалася сенсibilізація до алергенів цвілевих грибів (відповідно, rAlt a 1 - 82,4%), КДП (відповідно, rDer p 1 82,1%) і лугових трав (відповідно, rPhl p 1/5 - 72,7%). У свою чергу, у дітей віком від 3-х до 6-ти років, у яких, в основному, верифікувались персистуючий (33,2%) та інтермітуючий (21,7%) алергічний риніт і загроза БА (13,9%), методом молекулярних досліджень найчастіше визначалась сенсibilізація до алергенів лугових трав (відповідно, rPhl p 1/5 - 88,2%), kota (відповідно, rFel d 1 – 83,3%) та цвілевих грибів (відповідно, rAlt a 1 - 76,9%). Також серед дітей від 3-х до 6-ти років вірогідно частіше виявлена ко-сенсibilізація алергенними компонентами бур'янів (nAmb a 1 – 75,0%) і весняних дерев (rBet v ½ - 75,0%). Однак, для виявлення усього спектру полісенсibilізації у даної групи пацієнтів необхідне було проведення від двох до п'яти і більше різних пакетів молекулярних досліджень, що значно підвищувало вартість діагностики та все одно не давало повної картини сенсibilізації до молекулярних алергенів. Адже відомо, що за рахунок молекулярного спредінгу з віком розширюється спектр клінічно значущої сенсibilізації, повноту якої можна визначити лише проведенням багатоконпонентних досліджень [162, 164].

Відтак, проведення компонентних досліджень методом ALEX MADX серед 138 пацієнтів, у нашому дослідженні дозволило не тільки виявити молекулярні компоненти інгаляційних алергенів, але й дало можливість одночасно оцінити спектр сенсibilізації до харчових алергенів, чутливість до яких виявлялася у 57 (41,3%) осіб.

Визначено, що у дітей до 1-го року сенсibilізація харчовими алергенами була більшою, ніж респіраторними. За результатами ALEX MADX найчастішими джерелами алергенів у дітей до 1-го року виступали яйця (53,9%), бобові (38,4%), злаки (23,1%), і коров'яче молоко (23,1%) (рис.9.8). Сенсibilізація даними харчовими очевидно пов'язана з додаванням до раціону дитини каш, в т.ч. на основі коров'ячого молока. Серед алергенних компонентів молока – казеїн (Bos d 8), який входить у групу

термостійких білків, зустрічався у 23,1%. Щодо алергенів курячого яйця, то вони були представлені усім набором на сьогодні описаних алергенних молекул. Цікаво, що у дітей цієї вікової групи виявлена сенсibilізація до горіхів (зокрема, фундук Cor a 9, 11S Globulin) і спецій, яку можна пояснити трансплацентарною сенсibilізацією від матері. [124]

Стосовно дітей віком 1-3 роки, то частота сенсibilізації до респіраторних і харчових компонентів була майже однаковою. Чутливість до «нових» харчових компонентів (Ari g 1, Mal d 1), як правило, могла виникати за рахунок формуванням перехресних реакцій між групою PR-10 білків, які є компонентами пилоквих алергенів (зокрема, Bet v 1) [146].

Натомість, поява алергенів морепродуктів (Cup s 1) і м'яса пояснюється розширенням раціону харчування дітей. Загалом, у пацієнтів цієї вікової групи найчастішими джерелами харчових алергенів виявлялися фрукти (42,9%) та горіхи, насіння і бобові (по 38,1%). Звертає на себе увагу факт, що сенсibilізація БКМ зменшилася порівняно з попередньою групою на 23,9%.

У дітей 3-6 років спостерігалось зростання сенсibilізації до різних респіраторних алергенів, яка значно перевищувала частоту сенсibilізації харчовими алергенами. Серед харчових алергенів на першому місці виявлялися фрукти (65,5%), на другому та третьому – бобові (58,6%), горіхи та насіння (по 55,2%).

Отримані результати молекулярних досліджень узгоджуються із роботою Huang X. та співав. (2017), які вивчали еволюцію IgE сенсibilізації до молекулярних алергенів серед дітей у першу декаду їх життя. Зокрема, авторами встановлено, що поширеність IgE сенсibilізації до більшості молекул інгаляційних алергенів швидко зростала протягом першого десятиліття після народження [171]. У нашому дослідженні при проведенні логістичного регресійного аналізу у пацієнтів з алергопатологією з віком спостерігалось зростання ймовірності сенсibilізації до таких компонентів респіраторних алергенів, як Phl p 1 ($\chi^2=3,9$, $p=0,04$), Lol p 1 ($\chi^2=5,3$ $p=0,006$),

Amb a 1 ($\chi^2=7,1$, $p=0,007$), Art v 1 ($\chi^2=3,9$, $p=0,04$), Bet v 1 ($\chi^2=13,9$, $p=0,001$), до Der p 1 ($\chi^2=6,5$, $p=0,01$) та до Alt a 1 ($\chi^2=2,3$, $p=0,008$).

За даними низки авторів сенсibiliзація до молекулярних алергенів kota та собаки – rFel d 1, rFel d 4, rCan f 1, rCan f 2 – досягала максимуму до семирічного віку та залишалася на цьому ж рівні до кінця першої декади життя. За даними проведеного нами логістичного регресійного аналізу ймовірність сенсibiliзації до Fel d 1 з віком зменшувалася, однак результати даного взаємозв'язку були недостовірними ($\chi^2=0,48$, $p=0,51$).

Варто також зазначити, що як і в роботі Huang X. та співав. (2017), так і в нашому дослідженні відзначено достовірне зменшення кількості пацієнтів з сенсibiliзацією харчових алергенів ($\chi^2=11,6$, $p=0,0006$) з віком. Однак, при цьому у пацієнтів, у яких зберігалася харчова алергія спостерігалось розширенням спектру молекулярної сенсibiliзації до харчових алергенів, так званий спредінг до молекулярних компонентів харчових алергенів [95, 173, 189, 232, 295].

Нами виявлено, що БА, найчастіше асоціювалася з сенсibiliзацією до одного компоненту харчового алергену, разом із наявністю сенсibiliзації до респіраторних алергенів; при персистуючому алергічному риніті, загрози БА та їх комбінації найчастіше виявлялися три компоненти харчових алергенів; при комбінації персистуючого алергічного риніту та БА в рівній мірі виявлялись три-чотири компоненти харчових алергенів. Водночас у пацієнтів з atopічним дерматитом та на тлі коморбідності atopічного дерматиту з персистуючим алергічним ринітом і БА спостерігалась найвища частота виявлення харчових алергенів – 7 та 9, відповідно.

Загалом, на підставі логістичного регресійного аналізу нами виявлене достовірне розширення кількісного і якісного складу пилоквих алергенів і зменшення сенсibiliзації до харчових алергенів зі збільшенням віку обстежуваних дітей. Тобто, у дітей старшої вікової групи (3-6 років) прогноз мати полісенсibiliзацію різними групами респіраторних алергенів був очевидним на тлі формування толерантності до харчових алергенів (рис.8.2).

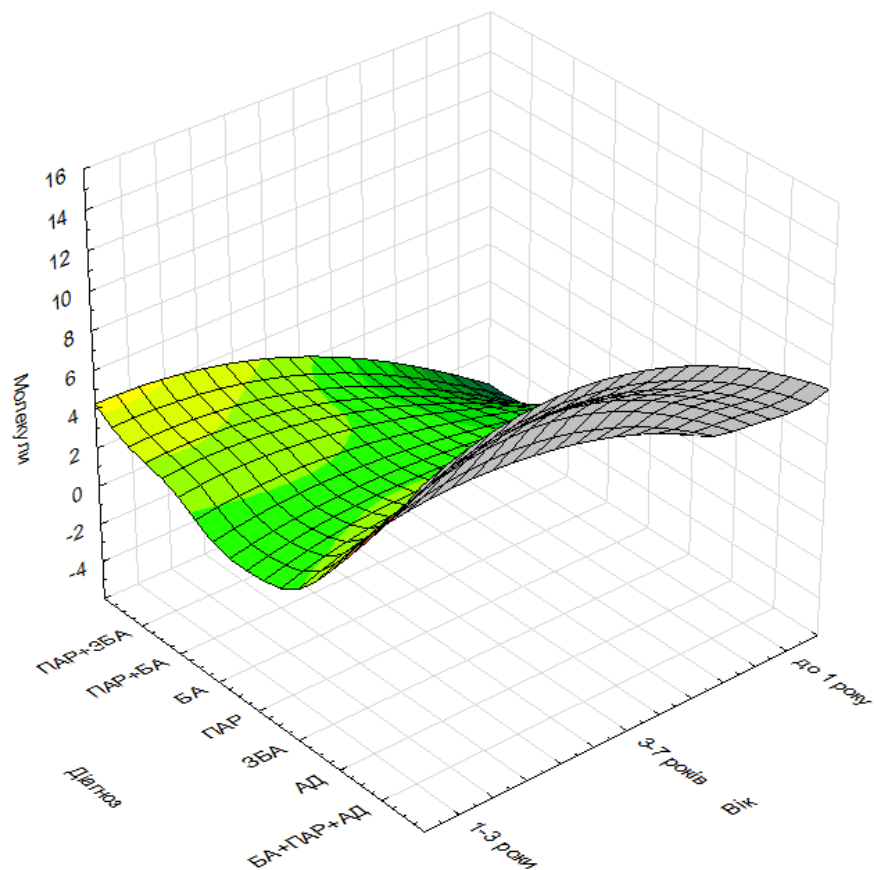


Рисунок 8.2. Розподіл компонентів харчових алергенів у дітей усіх вікових груп залежно від верифікованої алергопатології, n=57

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) або алерговакцинація визначена єдиним, етіопатогенетичним і хворобомодифікуючим методом лікування, здатним змінити природний перебіг алергічних хвороб. Необхідність проведення даного виду лікування у певної групи пацієнтів з алергічними захворюваннями, в т. ч. дитячого віку, доведена чисельними клінічними дослідженнями, що стали в основі діючих вітчизняних і міжнародних рекомендацій і протоколів. [131, 213, 235]

Залежно від способу введення алергену існує декілька видів АСІТ, одним із них є сублінгвальний. Ефективність СЛІТ довгий час була і залишається предметом дискусій. У деяких американських дослідженнях її ефективність не була підтверджена [271, 279] або оцінена як сумнівна [138],

у той же час інші дослідження продемонстрували значущий клінічний ефект, але при цьому на багато поставлених питань не було однозначної відповіді [114].

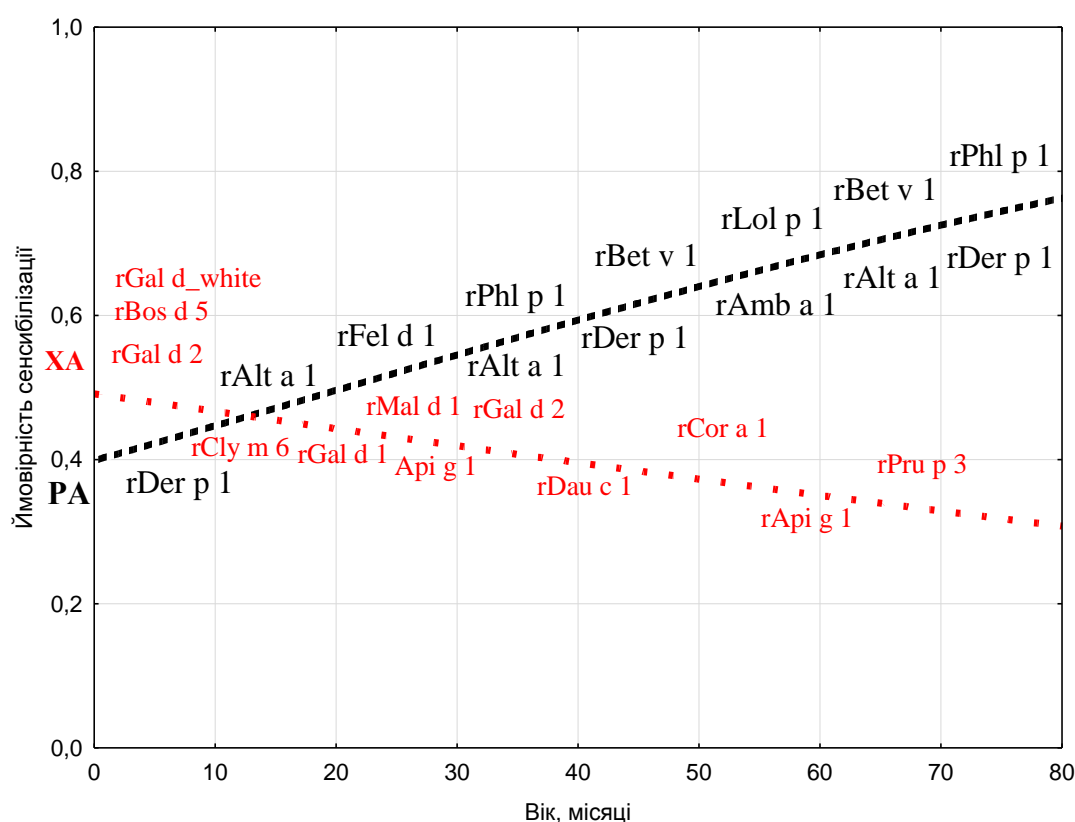


Рисунок 8.3. Прогностична модель сенсibiлізації до респіраторних та харчових алергенів залежно від віку.

Натомість, клінічна ефективність при лікуванні АР, БА, покращення якості життя пацієнтів і безпека СЛІТ доведена у роботах Bousquet J.(2012), Moingeon P. et al. (2006), Penagos M et al.(2008), Wahn U. Et al. (2012), Choi Y.Y. (2017) та багатьох інших. [75, 109, 145,232,255,333,349,352]

Зазначені дослідження стали основою для запровадження позиційних документів WAO «Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper» [61, 251].

У даний час питання вивчення клінічної ефективності СЛІТ, оцінки її прогностичних критеріїв та безпеки особливо у дітей раннього та

дошкільного віку залишаються актуальними і вимагають проведення подальших досліджень і висновків.

Тому, наступним етапом нашої роботи було дослідження клінічної і лабораторної ефективності і безпеки СЛІТ у дітей з БА та/чи АР, АЗ на тлі сенсibiliзації до різних груп респіраторних алергенів, визначених за допомогою ШПТ і компонентних досліджень. У дослідження входили діти з наявністю мажорних компонентів респіраторних алергенів. Клінічну ефективність СЛІТ оцінювали за шкалою ВАШ у динаміці проведення лікування – через 6, 12, 24 і 36 місяців. Проводили оцінку верхніх (носових і неносових симптомів) і нижніх (симптомів астми). Групу дослідження (1-а група) склали діти, які отримували СЛІТ, групу порівняння склали пацієнти, які відмовилися від СЛІТ і отримували лише симптоматичну та/чи базисну терапію (2-а група).

У науковій літературі оцінка клінічної ефективності за шкалою ВАШ широко використовується, в т.ч. й для пацієнтів з алергопатологією різного віку. Зокрема, у ранніх та пізніх роботах наукових груп під керівництвом Gupta D, Aggarwal AN (2000), Tosca MA, Silvestri M. (2012), Demoly P, Bousquet PJ (2013), Ciprandi G, Schiavetti I. (2016), Hyekyun Rhee, описано використання ВАШ як доказової альтернативи у поточному моніторингу клінічних симптомів БА, алергічного риніту та атопічного дерматиту для дітей різного віку, показано, що ВАШ володіє високою чутливістю для оцінювання змін якості життя цих пацієнтів [103, 122, 152, 275, 281, 317].

За результатами наших досліджень виявлено, що проведення СЛІТ у дітей з БА та/чи алергічний риніт, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пилу (67 осіб) продемонструвало достовірне зниження носових симптомів за 6, 12, 24 і 36 місяців, відповідно: «закладеність носа» у 1,7 ($p=0,031$), 2,5 ($p=0,014$), 6,9 ($p=0,003$) та у 8,6 ($p=0,001$) разів порівняно з вихідним значенням до лікування; «ринорея» у 4 ($p=0,017$), 4,4 ($p=0,004$), 9,9 (0,003) та 14,3 ($p=0,001$) разів; «чихання» через 36 місяців у 8,7 разів ($p=0,005$), а «свербіж носа» у 13,5 разів ($p=0,001$) за аналогічний період. При оцінці

неносових симптомів відмічена аналогічна динаміка: «свербіж очей» у 1,6 рази ($p=0,013$) уже через 6 міс і у 8,9 разів ($p=0,008$) через 3 роки; «почервоніння очей» у 1,4 ($p=0,037$) і в 8,1 ($p=0,003$) разів, а «виділення з очей» - у 1,6 ($p=0,01$) та у 7,2 ($p=0,001$) разів, відповідно. У динаміці спостереження симптомів астми відмічена достовірна регресія ознак: «кашель» до $27,4\pm 16,8$ мм через 6 міс. ($p=0,021$), до $14,8\pm 6,2$ мм – 12 міс. ($p=0,0031$), до $5,2\pm 1,5$ мм – 24 міс. ($p=0,0012$), та до $3,6\pm 0,8$ мм через 36 місяців ($p=0,0008$); «утруднене дихання» за 3 роки СЛІТ став у 9,7 рази ($p=0,002$) нижче за вихідні значення. Загалом, через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми у 9,3 разів ($p=0,012$), неносові симптоми у 7,7 ($p=0,004$), симптоми астми у 8,9 ($p=0,002$) разів були достовірно нижчими відносно групи порівняння. Необхідність отримування базисної терапії (наприклад, флутіказона пропіонат) у дітей 1-ї групи зменшилась, а антилейкотрієнові та антигістамінні препарати були відмінені повністю, що не відмічалось у групі контролю. Переносимість СЛІТ 80,59% осіб оцінили як «хорошу» і 19,4% – як «дуже хорошу». СЛІТ до кліщів домашнього пилу продемонструвала безпечність, оскільки лише у 5,9% спостерігався короткочасний ОАС. Профілактичне значення СЛІТ було підтверджене тим фактом, що на 2-му та 3-му роках проведення СЛІТ у дітей зменшилась частота респіраторних інфекційних захворювань у 3,0 ($p=0,042$) і 3,4 ($p=0,037$) рази, відповідно.

Стосовно клінічної ефективності проведення СЛІТ у дітей з БА та/чи алергічним ринітом, сенсibilізованих до пилоквіх алергенів дерев, трав і бур'янів (81 осіб) виявлено достовірне зниження за 6, 12, 24 і 36 місяців носових симптомів, відповідно: у 9,6 ($p=0,007$), 9,2 ($p=0,002$), 6,8 ($p=0,011$) та у 8,7 ($p=0,003$) разів, неносових симптомів: у 13,6 ($p=0,001$), 7,2 ($p=0,004$) і в 6,9 ($p=0,007$) разів; симптомів БА: «кашель» у 15,4 ($p=0,003$) та «утруднене дихання» у 7,0 ($p=0,001$) разів, порівняно з початковими значеннями. Загалом, через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми у 4,3 ($p=0,014$), неносові симптоми – у 5,8 ($p=0,009$), а симптоми астми у 6,9

($p=0,001$) разів були достовірно нижчими відносно групи порівняння. У дітей, які отримували СЛІТ, прояви ОАС («pollen-food syndrome») після 3-х років зменшилися у 8,0 разів ($p=0,013$), порівняно з групою контролю, де кількість пацієнтів з ОАС після 3-х років базової терапії не змінилася. Переносимість СЛІТ 79,0% пацієнтами оцінена як «хороша» і 20,9% – як «дуже хороша». Отримання СЛІТ продемонструвало безпечність - жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з прийманням препарату, не зафіксовано. Профілактична цінність СЛІТ підтверджена зменшенням частоти захворюваності на респіраторні інфекційні хвороби навіть на піку сезонних епідемій у регіоні.

Клінічна ефективність СЛІТ була підтверджена і в дітей (58 осіб), які отримували екстракт «*Alternaria alternata*». Протягом 3-х років СЛІТ у дітей виявлено достовірне зниження носових симптомів: «чихання» у 4,4 ($p=0,008$), «ринорея» у 5,5 ($p=0,012$), «свербіж» у 4,4 ($p=0,002$) та «закладеність носа» у 5,9 ($p=0,016$) разів; неносових симптомів - «свербіж очей», «почервоніння очей» і «виділення з очей» у 5,8 ($p=0,007$), 8,8 ($p=0,014$) і в 5,9 ($p=0,003$) разів; симптомів астми - «кашель» та «утруднене дихання» у 5,2 ($p=0,013$) і 7,0 ($p=0,011$) разів, відповідно, порівняно з вихідним рівнем. Загалом через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 3,7 ($p=0,011$), неносові симптоми – у 5,5 ($p=0,027$), а симптоми астми у 4,5 ($p=0,008$) разів менше порівняно з пацієнтами групи контролю. 72,4% пацієнтів оцінили переносимість СЛІТ як «хорошу», 27,6% – як «дуже хорошу». Жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з прийманням препарату не зафіксовано, натомість, спостерігалось зменшення частоти захворюваності на респіраторні інфекційні хвороби вже після першого року терапії.

У шести пацієнтів, які отримували СЛІТ екстрактом «Кіт» встановлено достовірне зниженням носових симптомів: «чихання» у 5,7 ($p=0,041$), «ринорея» у 4,5 ($p=0,027$), «свербіж» у 7,8 ($p=0,015$) і «закладеність носа» у 10,2 ($p=0,013$) разів; неносових симптомів: «свербіж очей», «почервоніння

очей» і «виділення з очей» у 5,5 ($p=0,033$), 9,1 ($p=0,028$) та в 8,4 ($p=0,036$) разів; симптомів астми: «кашель» та «утруднене дихання» у 8,6 ($p=0,036$) і 9,6 ($p=0,021$) разів, відповідно, порівняно з вихідними значеннями. За шкалою ВАШ через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 4,3 ($p=0,032$), неносові симптоми – у 5,1 ($p=0,015$) і симптоми астми – у 6,0 ($p=0,027$) разів менше порівняно з пацієнтами 2-ї групи. Переносимість СЛІТ 66,6% пацієнтів оцінили як «хорошу» і 33,3% – як «дуже хорошу», також спостерігалось зменшення частоти захворюваності на респіраторні інфекційні хвороби, особливо після другого-третього років проведення СЛІТ.

Результати нашої роботи продемонстрували, що проведення СЛІТ у дітей з алергопатологією (алергічний риніт і/або БА) мало високу терапевтичну ефективність впродовж 3-х років лікування, «хорошу» і «дуже хорошу» оцінку переносимості, безпечно і виявляє профілактичну дію щодо респіраторних вірусних інфекцій.

У шостому розділі висвітлені результати оцінки ефективності проведення АСІТ сублінгвальним методом до різних груп респіраторних алергенів за результатами шкірних прик-тестів (*in vivo*) та рівнем алергенних компонентів у сироватці крові (*in vitro*), а також співставлення отриманих результатів з показниками клінічної ефективності (за шкалою ВАШ).

Зауважимо, що в науковій літературі багато пошукових досліджень стосовно вибору маркерів лабораторної ефективності СЛІТ. У різні роки групи дослідників під керівництвом Gehlhar K, Schlaak M. (1999), Würtzen PA, Lund G. (2008), Di Lorenzo G, Mansueto P. (2009) Yukselen A. (2012), Wahn U, Klimek L. (2012) та інші, вказували на зменшення рівнів загального та специфічних IgE, підвищення рівнів IgG4, зменшення FeNo і шкірних реакцій [128, 145, 333, 349, 352]

Інші фахівці, а саме Piconi S, Trabattoni D. (2010), Scadding GW, Shamji MH. (2010), Allam JP, Duan Y. (2011), Baron-Bodo V, Horak F. (2012) пропонували проводити оцінку лабораторної ефективності за рівнем PD1

(programmed cell death ligand 1), IL-10, секреторного IgA, білку Foxp3, регуляторних клітин та антизапальних цитокінів тощо. [50, 66, 96, 259]

Однак, описані лише поодинокі результати щодо оцінки ефективності СЛІТ за рівнем специфічних IgE до компонентів алергенів. Висновком цих досліджень було підтвердження високої безпеки проведення СЛІТ у дітей за умов дотримання правильної алергодіагностики у відповідності до міжнародних стандартів з обов'язковим використанням результатів молекулярних досліджень [1, 288].

Відтак, даний етап досліджень проводився на тих самих групах дітей, що й у попередньому розділі. Нами виявлено, що трьох річне проведення СЛІТ до КДП характеризувалося достовірними зниженнями результатів шкірних прик-тестів як до екстракту *D. farinea*, так і до *D. pteronissinus*: на третьому році лікування виявлено зниження середнього розміру папули до ізольованих екстрактів кліщів у 2,4 ($p=0,014$) та у 2,3 ($p=0,008$) разів, відповідно, порівняно з вихідними значеннями. Рівень специфічних IgE до мажорного алергену Der p 1 достовірно знижувався на 34,9% ($p=0,009$), 55,9% ($p=0,003$) та 66,8% ($p=0,001$); до мажорного алергену Der p 2 на 31,8% ($p=0,009$), 49,0% ($p=0,005$) та на 51,5% ($p=0,001$); до мінорного алергену Der p 10 на 29,2% ($p=0,029$), 50,0% ($p=0,016$) і на 52,1% ($p=0,014$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями. Натомість у дітей контрольної групи достовірної динаміки щодо результатів шкірного прик-тесту і рівнів відповідних компонентів алергенів не спостерігалось. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між результатами шкірного прик-тесту та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ серед дітей, яким проводилась трьох річна СЛІТ, показав прямий кореляційний зв'язок при $r=0,33503$ ($p=0,0032$), тобто аналіз ефективності СЛІТ до кліщів домашнього пилу на основі динаміки шкірних прик-тестів не співвідносився з суб'єктивною оцінкою пацієнтів за шкалою ВАШ. Натомість, нами виявлені достовірні прямі сильні кореляційні взаємозв'язки між значеннями Der p 1 ($r=0,73835$; $p=0,0017$) і Der p 2 ($r=0,82001$; $p=0,0004$) та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ.

Стосовно пацієнтів, які отримували 3 роки СЛІТ до пилоквих алергенів, то на першому році специфічної терапії спостерігалася лише тенденція до зменшення розмірів папул, а на другому і третьому роках виявлялося достовірне зменшення результатів ШПТ екстрактами пилку дерев, трав і бур'янів на 26,4% ($p=0,021$), 24,5% ($p=0,029$), 33,7% ($p=0,033$) і на 55,1% ($p=0,018$), 56,4% ($p=0,007$) і на 57,3% ($p=0,011$), відповідно, порівняно з початковими значеннями. На всіх етапах спостереження реєструвалось достовірне зниження специфічних IgE до мажорного алергену берези – Bet v 1: на 26,8% ($p=0,045$), 40,6% ($p=0,029$) і на 57,9% ($p=0,012$); мінорного компонента берези - rBet v 2: на 59,3% ($p=0,004$), 74,1% ($p=0,002$) і на 81,5% ($p=0,002$); мажорного алергену амброзії - rAmb a 1: на 20,3% ($p=0,034$), 35,6% ($p=0,018$) і на 39,8% ($p=0,011$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями. Стосовно мажорного компонента полину - rArt a 1, то достовірне зниження специфічних IgE виявлене лише на другому та третьому роках проведення СЛІТ на 25,4% ($p=0,041$) та 46,5% ($p=0,019$), відповідно. Нами також виявлена негативна динаміка специфічних IgE до мажорних алергенів пилку тимофіївки rPhl p 1/rPhl p 5 на 21,9% ($p=0,047$) 31,9% ($p=0,032$) і на 57,1%, відповідно, порівняно з вихідним рівнем. Стосовно контрольної групи дітей, позитивних результатів у зменшенні розмірів папул при проведенні шкірних прик-тестів і рівнів специфічних IgE до пилоквих компонентів не виявлено. Ми також отримали достовірний прямий низької сили кореляційний зв'язок ($r=0,1267$, $p=0,0036$) між результатами шкірних прик-тестів і суб'єктивною оцінкою симптомів за шкалою ВАШ у дітей, які отримували СЛІТ. Це означало, що ефективність СЛІТ пилковими алергенами рослин на основі динаміки шкірних прик-тестів не співвідносилась з суб'єктивною оцінкою пацієнтів за шкалою ВАШ. Водночас, коефіцієнт кореляції між значенням мажорних компонентів та оцінкою симптомів за шкалою ВАШ на третій рік проведення СЛІТ алергенами пилоквих складав: для Bet v 1 - $r=0,5345$ при $p=0,0019$, для rAmb a 1 - $r=0,6075$ ($p=0,0011$), rArt a 1 - $r=0,61358$ ($p=0,0011$), rPhl p 1/rPhl p 5 -

$r=0,6075$; $p=0,0011$, що відповідав достовірному прямому сильному взаємозв'язку і доводив можливість використання шкали ВАШ для оцінки ефективності проведення СЛІТ алергенами пилків.

У дітей, які отримували СЛІТ екстрактом «*Alternaria alternata*», на другому та третьому році терапії виявлено достовірне зменшення результатів шкірних прик-тестів на 42,3% ($p=0,028$) і на 67,9% ($p=0,017$) і зниження специфічних IgE на 34,4% ($p=0,009$) та на 46,4% ($p=0,003$), відповідно, що не відмічалось у дітей контрольної групи. На третій рік проведення СЛІТ алергенами цвілевих грибів нами також виявлені - прямий низької сили достовірний взаємозв'язок ($r=0,08399$, $p=0,0023$) між результатами шкірних прик-тестів до екстракту цвілевих грибів і достовірний прямий сильний зв'язок ($r=0,66181$ при $p=0,0019$) між значенням Alt a 1 та оцінкою за шкалою ВАШ.

Діти, які отримували СЛІТ екстрактом «Кіт», у кінці першого року лікування продемонстрували лише тенденцію до зниження результатів ШПТ, а на другому та третьому роках лікування виявлено достовірне зменшення середнього розміру папул на 16,9% ($p=0,033$) і 45,8% ($p=0,021$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями. На кожному контрольному році лікування виявлено також достовірні зниження специфічних IgE до мажорного компонента кота Fel d 1 на 17,9% ($p=0,011$), 28,1% ($p=0,009$) і 50,8% ($p=0,003$), відповідно, порівняно з вихідними значеннями, що не спостерігалось у групі контролю. Отримано достовірний прямий низької сили кореляційний зв'язок ($r=0,14392$; $p=0,029$) між результатами шкірних прик-тестів і достовірний прямий позитивний сильний взаємозв'язок ($r=0,96193$; $p=0,031$) між значеннями Fel d 1 та суб'єктивною оцінкою симптомів за шкалою ВАШ.

Отже, об'єктивним лабораторним маркером ефективності СЛІТ екстрактами респіраторних алергенів можуть виступати рівні специфічних IgE до компонентів цих алергенів, а суб'єктивним – оцінка клінічної симптоматики за шкалою ВАШ. Дослідження змін гіперчутливості шкіри не

у всіх випадках корелює з клінічною оцінкою на тлі СЛІТ і може використовуватись лише як додатковий маркер ефективності терапії.

У зв'язку зі значним поширенням алергопатології у світі, сьогодні з'явився «новий» стратегічний напрямок боротьби з алергією – пошук методів первинної профілактики. У цьому розділі викладені результати досліджень клінічної та профілактичної ефективності синбіотичної харчової добавки *1 млрд. життєздатних бактерій Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з *фруктоолігосахаридами* LGG у 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тижень гестації від здорових матерів і від жінок із алергічною патологією. З цією метою усі обстеженні діти були розподілені на чотири групи (у подальшому - дослідні): 1 група – 25 дітей, які народилися від матерів з алергічною патологією та отримували синбіотичну харчову добавку *1 млрд. життєздатних бактерій Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з *фруктоолігосахаридами*; 2 група – 20 дітей, які народилися від здорових матерів та отримували аналогічний синбіотик; 3 група – 23 дитини, які народилися від матерів з АХ та не отримували синбіотичну харчову добавку *1 млрд. життєздатних бактерій Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з *фруктоолігосахаридами*; 4 група – 10 дітей, які народилися від здорових матерів і також не отримували синбіотик.

Діти, які увійшли до чотирьох дослідних груп мали подібні анамнестичні та клінічно-функціональні особливості при народженні, що відповідали характеристиці недоношених дітей. У дослідних групах спостерігалась значна кількість пологів шляхом кесаревого розтину (до 40%), причому достовірної різниці щодо частоти використання різних методів розродження між групами не виявлено. Як повідомляють Fujimura, K.E. та співав. (2010) - від 28,0% до 40,0% дітей, які народжені шляхом кесаревого розтину, мали порушення колонізації кишечника вагінальною мікрофлорою матері [143]. За даними Corr та співав. (2009) заселення кишечника новонародженого певними видами *Bifидоламін-2,3-*

діоксиколагеназabacterium і *Bacteroides* з вагінальної мікрофлори матері характеризувалось зниженою активацією запальної відповіді через незначну кількість ЛПС на клітинній мембрані даних мікроорганізмів [110]. Водночас, за даними групи Wagner, C.L (2008), аберантна мікрофлора з переважанням *Streptococcus species*, *Staphylococcus species* і *C. difficile* частіше виявлялась у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину та асоціювалась з підвищеним ризиком розвитку запальних процесів у кишечнику [332].

У науковій літературі є багато повідомлень про негативний вплив тютюнопаління на стан імунної системи новонароджених, що може бути однією з причин формування алергопатології [94]. Проведений нами аналіз щодо шкідливих звичок виявив також значну поширеність тютюнопаління серед близьких родичів досліджуваних груп. Вірогідно більш поширена дана шкідлива звичка у родинах дітей 1-ї та 2-ї групи (68,0% та 60,0%, відповідно, $p < 0,05$) порівняно з 3-ю (38,9%) та 4-ю (30,0%). Однак, серед матерів з АХ 1-ї і 3-ї дослідних груп палили тютюн 20,0% та 21,37% відповідно, а серед здорових матерів частота тютюнопаління виявлялась у 2 рази меншою і становила по 10,0%. Відтак, можна констатувати, що діти з 1-ї та 3-ї дослідних груп піддавалися високій експозиції тютюнового диму вже починаючи з внутрішньоутробного періоду, що могло викликати розвиток різноманітних ускладнень, у т. ч. алергічної природи.

У роботах Prince AL та співав (2014) повідомляється, що одним із ключових факторів порушення колонізації кишечника належною мікрофлорою у новонароджених була антибіотикотерапія [267].

З огляду на загально-соматичний стан, усі діти після народження були госпіталізовані до ВІТ, де отримували комплекс відповідних заходів, у т.ч. антибіотикотерапію. Статистичної достовірності щодо термінів перебування у ВІТ між дослідними групами не виявлено ($p > 0,05$), аналогічно як і стосовно застосування антибіотиків ($p > 0,05$), середня тривалість терапії якими у нашому дослідженні була $19,24 \pm 9,38$ доби.

Проведений нами аналіз характеру вигодовування дитини в перші чотири місяці дозволив констатувати позитивний факт, що 76,9% дітей, з них – більше ніж 70% у кожній з дослідних груп, вигодовувалися виключно грудним молоком, що за даними Klaassens та співав (2009) сприяло колонізації кишечника дитини специфічним типом *Bifидоламін-2,3-діоксиколагеназabacterium* [190] Відповідно, вірогідної різниці між групами щодо характеру вигодовування не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналіз даних показав, що у 1-у і 3-ю дослідні групи увійшли діти зі 100% наявністю atopічного анамнезу зі сторони матері. Однак, у 6 (24,0%) родин 1-ї групи та у 4 (17,3%) 3-ї групи АХ виявлені в обох батьків, що значно підвищувало ймовірність формування алергопатології у майбутньому. Так, за даними Arshad та співав (2012) за наявності алергічних хвороб в обох батьків, симптоми atopії з'являються у 75% дітей, а якщо на алергічну хворобу страждає один із батьків, то atopія проявляється до 50% дітей [57]. Крім того, у дослідженні Johansson et al. (2011) показано, що кишечник дітей, народжених від неatopічних батьків, частіше колонізувався здоровими лактобацилами, порівняно з кишечником дітей, батьки яких були atopіками [181].

Таким чином, діти, які народились як від здорових матерів, так і від матерів з алергічною патологією мали високий ризик формування різних патологічних порушень і в першу чергу – зі сторони шлунково-кишкового тракту, що прогностично могло сприяти маніфестації алергопатології, особливо у дітей з atopічним анамнезом.

Оцінку ефективності саше *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) у дослідних групах дітей проводили шляхом порівняльного аналізу низки імунологічних показників до та після приймання відповідного синбіотику.

Так, у дітей, які отримували синбіотик LGG протягом 4 тижнів та які його не отримували, статистично значущих змін рівня загального імуноглобуліну класу IgE не спостерігалось. У повідомленнях Liška J. та співав. - інформативність визначення загального сироваткового IgE для даної

категорії дітей не має суттєвого значення [205] Більше того, у дітей усіх дослідних груп ми не виявили рівнів цього імуноглобуліну поза межами вікової норми.

Також, нами проведений аналіз рівнів цитокінів TNF- α , IL-10, IL-5 IL-5 і IL-13 у копрофільтратах дітей усіх груп на різних етапах дослідження. У дітей 1-ї групи, які народжені від матерів з алергічною патологією, після застосування синбіотику виявлено на 19,17% ($p=0,017$) достовірне зростання рівня IL-10 порівняно з вихідним значенням. Водночас, у 2-й групі дітей після прийому синбіотика спостерігалась лише тенденція до зростання IL-10. Щодо пацієнтів, які не отримували синбіотик, то достовірних змін рівня IL-10 через 4 тижні не виявилось. Дане дослідження узгоджувалося з роботою Viljanen та співав. (2005), де авторами встановлено, що застосування *Lactobacillus GG* у немовлят стимулювало клітинну відповідь через toll-like receptors і призводило до зростання IL-10 [327].

Що стосується динаміки фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- α), то через 4 тижні прийому синбіотика, у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп було в 1,87 та в 1,89 разів, відповідно, зниження фекального TNF- α ($p<0,05$). Водночас, достовірних змін рівня TNF- α серед пацієнтів 3-ї і 4-ї груп, які не отримували синбіотик, не спостерігалось ($p>0,05$). При вивченні маркерів запалення у калі серед 230 новонароджених дітей від 1,4 до 11,9 місяців з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока Viljanen та співав. (2005) отримали схожі результати щодо впливу пробіотиків на рівень фекального TNF- α . Так, у групі новонароджених, яким давали *Lactobacillus GG*, рівні фекального TNF- α були достовірно нижчими порівняно з групою дітей, яким давали плацебо [328].

Щодо антизапального цитокіна IL-5 після чотирьох тижнів застосування синбіотика виявлено достовірне зниження у 2 рази його рівня у копрофільтраті порівняно з вихідним значенням ($p=0,015$). У 2-й та 4-й дослідних групах дітей початковий рівень IL-5 виявлявся достовірно нижчим порівняно з 1-ю та 3-ю групами, а після застосування синбіотика у 2-й групі

виявлена тенденція до зниження рівня IL-5 ($p=0,087$), тоді як у 4-й групі, навпаки, визначено зростання рівня цього цитокіна ($p=0,12$). Стосовно 3-ї групи дітей з atopічним сімейним анамнезом, якій симбіотичну добавку не давали, то через чотири тижні рівень IL-5 виявився достовірно вищим порівняно з результатами в інших трьох групах ($p=0,032$, $p=0,028$, $p=0,038$, відповідно).

Дослідження іншого антизапального цитокіну IL-13 продемонструвало схожі результати. А саме у 1-й і 2-й дослідних групах дітей, яким давали впродовж чотирьох тижнів синбіотик, рівень цього цитокіну зменшився: у 1-й групі став на 44,11% ($p=0,031$) достовірно нижчим порівняно з вихідним рівнем, у 2-й групі дітей виявлена лише тенденція до зниження. Водночас, у 3-й та 4-й дослідних групах через чотири тижні без застосування синбіотика ми виявили збільшення рівня IL-13: у 4-й групі дітей, які народились від здорових матерів спостерігалась лише тенденція до його зростання ($p=0,09$), то у 3-й групі дітей, які народились від матерів з АП, визначено достовірно на 46,15% ($p=0,035$) вищий рівень цього цитокіну.

Таким чином, використання синбіотику у дітей, які народжені від матерів з алергічною патологією, сприяло формуванню імунологічної толерантності в превентивному напрямку щодо алергічних запальних процесів.

За даними Morita та співав. (2013), частота розвитку алергії до білків коров'ячого молока у дітей, які народилися передчасно розвивалась частіше, ніж у доношених немовлят. Нами також проаналізований розвиток клінічних симптомів харчової алергії серед даної когорти дітей [232].

У 1-й та 2-й групах дітей через 4 тижні приймання синбіотику симптоми харчової алергії достовірно знижувалися порівняно з вихідними значеннями ($p<0,05$), а саме: зригування (на 60% та на 50,0%, відповідно), метеоризм (на 48% та на 50%, відповідно), кольки (на 60% та на 40%, відповідно), блювання (на 24% та на 40%, відповідно) та алергічний дерматит (на 36% та на 35%, відповідно). Крім того, після приймання синбіотика

рівень еозинофілів у периферичній крові обох груп вірогідно знизився у 2 рази ($p < 0,05$). Також, кількість дітей з рівнем С-реактивного протеїну $> 0,5$ мг/мл через 4 тижні застосування синбіотика у 1-й і 2-й групах вірогідно зменшилась на 28,0% та на 20,0%, відповідно ($p < 0,05$). Натомість, Ahanchian H (2014) описано, що у 32 новонароджених з Ірану з алергією до білків коров'ячого молока, використання LGG не показало достовірної різниці порівняно з плацебо щодо зменшення симптомів харчової алергії, але у дітей даної групи достовірно швидше збільшувалась маса тіла та окружність голови [47]. На нашу думку, причиною відмінності результатів нашого дослідження від роботи Ahanchian і співав. (2014) може виступати низка факторів. З одного боку, усі пацієнти включені у дослідження даних авторів були доношеними та не отримували агресивної антибіотикотерапії, а з іншого – усі вони народжені шляхом природніх пологів, що в сукупності сприяло як колонізації шлунково-кишкового тракту даних дітей належною мікрофлорою матері, так і подальшому розвитку цієї мікрофлори без шкідливого впливу антибіотиків. Відтак, вихідний стан мікробіому кишечника недоношених новонароджених у нашому дослідженні характеризувався тяжчим порушенням балансу за складом мікроорганізмів порівняно зі станом кишкової мікрофлори у доношених дітей у порівняльному дослідженні. На нашу думку – застосування синбіотика саме у випадку з недоношеними дітьми характеризувалося вищою ефективністю.

Натомість, аналіз симптоматики у 3-й та 4-й групах пацієнтів без приймання синбіотика демонстрував через 4 тижні загострення клінічних симптомів харчової алергії, особливо це стосувалося пацієнтів 3-ї групи, народжених від atopічних батьків.

Отже, за результатами нашого дослідження використання синбіотика у комплексній терапії дітей, які народилися передчасно або з низькою вагою, характеризувалося суттєвим покращенням функціонального стану шлунково-кишкового тракту та попередженням розвитку симптомів харчової алергії порівняно з дітьми, які не приймали синбіотик.

На підставі комплексного висновку проведених досліджень був сформований алгоритм спостереження дітей раннього і дошкільного віку, хворих на БА і коморбідні стани з диференційованим підходом до діагностичних і лікувально-профілактичних заходів залежно від наявності факторів ризику, особливостей спектру сенсibilізації та стану мікробіому кишечника.

Удосконалена таким чином система спостереження і терапії дітей спирається на науково доведене обґрунтування впливу на різні етапи формування алергічної патології у дітей.

З урахуванням клінічних особливостей БА і коморбідних станів у дітей раннього і дошкільного віку, в яких єдиною ознакою може бути симптом хронічного кашлю або ускладнене дихання і при цьому вже має місце наявність полісенсibilізації впровадження ранньої алергодіагностики надає змогу провести елімінаційні заходи та призначити специфічну терапію.

Першим кроком в оцінці сенсibilізації і визначенні специфічних IgE стають шкірні прик-тести, які є економічними, високочутливими і безпечними для дітей, починаючи з 6-ти місячного віку.

На наступному етапі актуальним є проведення компонентної діагностики окремими молекулами або використання багатокомпонентних тестів. Для вибору варіанту діагностики слід керуватися наявністю клінічних ознак з урахуванням факторів ризику.

Впровадження діагностичного алгоритму визначення мажорних та мінорних компонентів перед призначенням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) у дітей дає змогу значно підвищити ефективність лікування, а включення такої терапії до комплексу лікувальних заходів у дітей, починаючи з 3-річного віку, але вже з наявністю сенсibilізації до мажорних компонентів аероалергенів сприяє швидкому усуненню симптомів хвороби і має значний профілактичний ефект, який насамперед стосується контролю прогресії алергічного «маршу».

На етапах проведення СЛІТ важливим постає питання контролю ефективності не тільки за рахунок суб'єктивних ознак виразності клінічних проявів, але й за допомогою використання об'єктивних маркерів. Визначення рівнів sIgE щорічно на тлі проведення СЛІТ є об'єктивним критерієм ефективності лікування.

Важливим є питання попередження розвитку клінічних ознак алергії у дітей групи ризику, особливо недоношених немовлят, які незалежно від наявності додаткових факторів мають високий ризик формування алергічної патології, починаючи з перших тижнів і місяців життя.

Вплив на одну з провідних патогенетичних ланок і підтримка фізіологічного стану мікробіоти кишечника за допомогою раннього призначення життєздатних лактобактерій з доведеним рівнем безпеки досягається значна профілактична дія, що пов'язана з розвитком алергічного запалення слизової оболонки органів травлення.

Визначення рівня фекальних цитокінів як додаткового критерію наявності запального процесу в кишечнику сприяє значному зменшенню кількості інвазійних та небезпечних втручань і водночас забезпечує високу інформативність результатів (рис.8.4).

Таким чином, у дисертаційній роботі були визначені найбільш розповсюджені коморбідні стани у дітей раннього та дошкільного віку із встановленою БА. Серед цих станів поєднання харчової алергії. Алергічного риніту та атопічного дерматиту призводить до найбільш тяжкого перебігу захворювання. Була встановлена необхідність використання молекулярної алергодіагностики для визначення головних етіологічних чинників розвитку БА із коморбідними станами у дітей дошкільного віку. Також визначення мажорних компонентів алергенів дало змогу прогнозувати розвиток патології у майбутньому та визначити головні методи профілактики. Виявлено, що БА у дітей до 6 років найчастіше асоціювалась з харчовою алергією (навіть прихованою) разом із наявністю респіраторних алергенів. Визначення

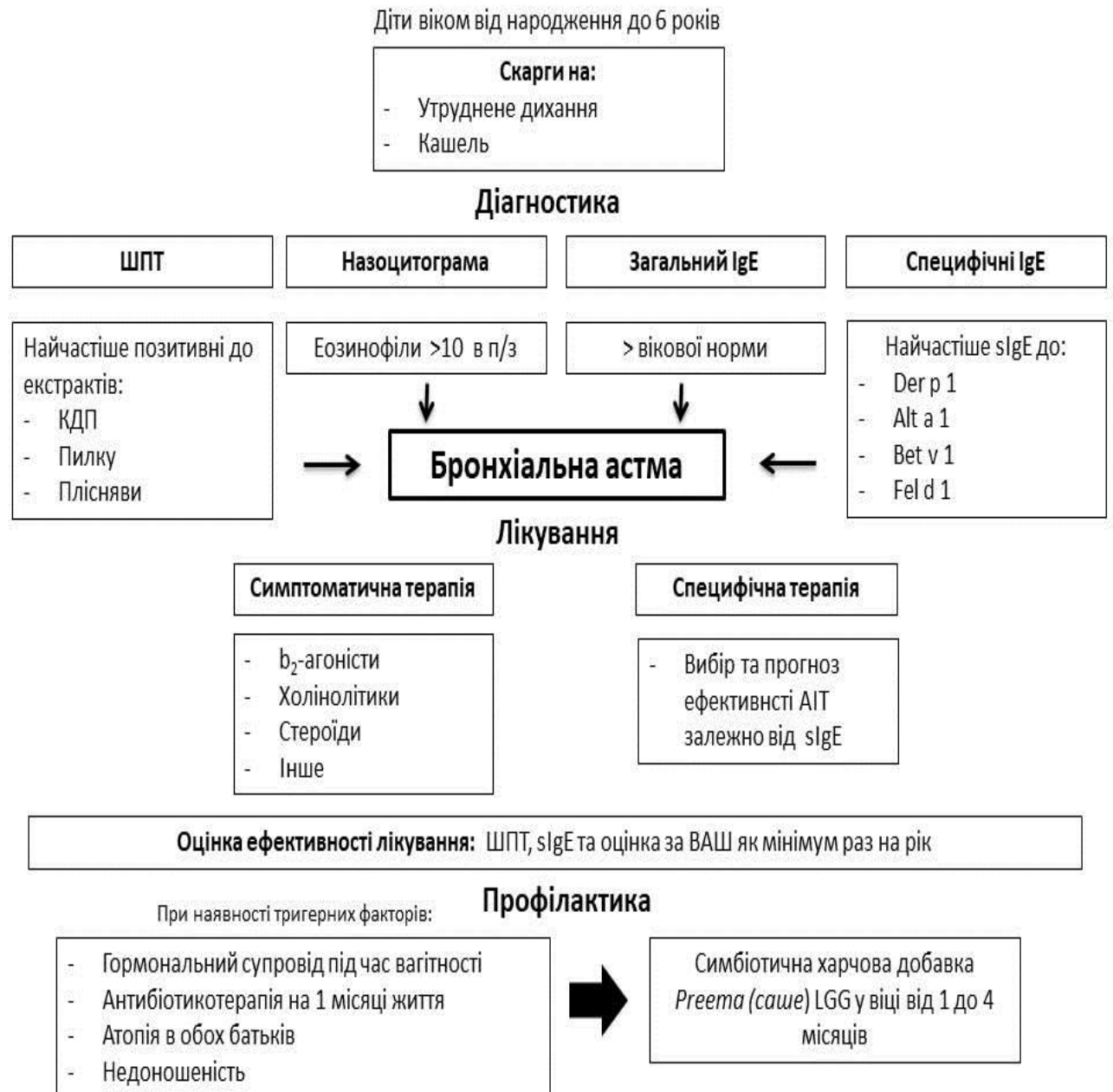


Рисунок 8.4. Алгоритм спостереження та лікування дітей раннього та раннього та дошкільного віку з БА та коморбідними станами

декількох клінічно значущих мажорних молекул харчових алергенів характерно для дітей із БА та коморбідним атопічним дерматитом. За допомогою регресійного аналізу було прогнозовано ризик розвитку полісенсibiliзації. Загалом показана клінічна ефективність і безпечність сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей дошкільного віку. Доведена можливість ефективного використання візуальної аналогової

шкали для клінічної оцінки результатів СЛІТ. Також доведена можливість призначення СЛІТ, починаючи із 3-х річного віку та її висока безпечність для даної категорії дітей. Визначені об'єктивні лабораторні маркери ефективності СЛІТ різними респіраторними алергенами. Науково обґрунтовано важливість впливу мікробіому кишечника на розвиток алергічного запалення замість формування толерантності у зв'язку на підставі із особливостями рівня прозапальних та регуляторних цитокінів, визначеного в копрофільтраті дітей перших місяців життя. Доведена ефективність синбіотику в регуляції цитокінового профілю кишечника.

Подальші перспективи.

Астма дитячого віку залишається одним із найбільш суперечливих діагнозів. Проведенні дослідження дали змогу розширити можливості лікування та профілактики БА. Але потребують подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу літератури одним з найважливіших механізмів формування алергічної патології у дітей є поступовий розвиток гіперчутливості, як до харчових, так і до аероалергенів. Тому своєчасне виявлення спектру сенсibiliзації у дітей дуже важливе для профілактики розвитку тяжких форм алергічних хвороб. У той же час відсутні чіткі рекомендації, які регламентують раннє проведення алергодіагностики у дітей, що визначає віддалений, довгостроковий її прогноз. Існує гостра потреба в створенні сучасних терапевтичних стратегій щодо попередження ранньої сенсibiliзації дітей. Разом з тим кількість досліджень/, присвячених використанню алерген-специфічної терапії з визначенням її клінічного ефекту і безпеки застосування у дітей дошкільного віку є вкрай обмеженою, що визначає актуальність проведеного дослідження.

2. Бронхіальна астма в сучасних умовах частіше (у 35,3% дітей) дебютує у віці 4-6 років. У перші 3 роки життя астма супроводжується персистуючим алергічним ринітом (11,7%), алергічним ураженням шкіри (5,8%) і харчовою алергією (7,4%). За даними ретроспективно-проспективного аналізу астма у 71,42% дітей віком 3-6 років пов'язана з наявною на 1-ому році життя коморбідністю рецидивної бронхообструкції (54,0%) з алергічним ринітом, атопічним дерматитом та харчовою алергією до білків коров'ячого молока (53,85%).

3. Провідними факторами ризику формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку є: наявність атопічної конституції в обох батьків ($p=0,043$), тютюнопаління обох батьків ($p=0,038$), низький рівень доходів сім'ї ($p=0,031$), наявні під час вагітності гормональний супровід ($p=0,027$), часті респіраторні захворювання ($p=0,029$) та антибіотикотерапія ($p=0,015$). Єдиною особливістю формування коморбідності є наявність передчасних пологів (OR 1,96; CI: 1,27-2,89, $p=0,007$).

4. Доведено, що з віком відбуваються достовірні зміни профілю сенсibilізації дітей, а саме: знижується ($\chi^2=11,6$) гіперчутливість до харчових алергенів з достовірним ($\chi^2=4,6$) збільшенням водночас сенситизації до аероалергенів і розвитком толерантності до алергенів домашніх тварин ($\chi^2=0,48$).

5. Удосконалено й адаптовано до практичних потреб лікарів України методику проведення шкірного прик-тесту, який разом з багатокomпонентним методом визначення специфічних IgE «MAD ALEX» у дітей раннього та дошкільного віку дає змогу створити «паспорт» сенсibilізації дитини.

6. Однією з причин раннього розвитку бронхіальної астми є наявність у дітей до 1-го року сенсibilізації до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього пилу (rDer p 1/2 -54,4 %), цвілевих грибків (rAlt a 1 -50,0 %) та котів (rFel d 1- 33,3 %). Ризик же розвитку коморбідної патології достовірно вищий у дітей з наявною сенсibilізацією до 9 харчових алергенів.

7. Використання алерген-специфічної сублінгвальної імунотерапії у дітей з алергічним ринітом і/або бронхіальною астмою сприяє вірогідному зниженню клінічних проявів захворювань, які оцінювалися за допомогою візуальної аналогової шкали: носових симптомів - у 9,3 разів ($p=0,012$), неносових симптомів - у 7,7 ($p=0,004$) і проявів астми - у 8,9 разів ($p=0,002$).

8. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія за умов раннього (з 3-х років) проведення забезпечує профілактичний вплив стосовно гострих респіраторних вірусних інфекцій, що доведено достовірним зниженням у 3,4 рази їх частоти протягом року у порівнянні з дітьми групи контролю.

9. Динаміка рівнів мажорних компонентів пилоквих алергенів різних груп під час проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії достовірно прямо корелювала зі зменшенням виразності клінічних ознак за візуальною аналоговою шкалою ($r=0,73835$ - *sIgE Der p1*; $r=0,82001$ - *sIgE Der p2*; $r=0,5345$ - *sIgE Bet v1*; $r=0,6618$ - *sIgE Alt a 1*). Проте результати шкірних

прик-тестів кореляційного зв'язку з клінічною симптоматикою не мали ($r=0,33503$).

10. Діти, народжені передчасно від матерів з алергічною патологією порівняно з жінками без обтяженого з atopії анамнезу, мають достовірно нижчий рівень фекального ІЛ-10 і достовірно вищі рівні ІЛ-5, ІЛ-13, що, ймовірно, свідчить про ризик формування алергічного запалення у слизовій оболонці кишечника внаслідок підвищення синтезу хемокінів і залучення до слизової оболонки еозинофілів і Т-лімфоцитів. Разом з тим не виявлено достовірної різниці у рівнях фекального TNF α у дітей усіх груп спостереження, що підтверджує інший шлях формування запального процесу у дітей з Th2-відповіддю.

11. Лікувально-профілактична дія життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, призначення яких вірогідно впливало на позитивну динаміку як загальних клінічних симптомів, так і рівнів специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ - TNF α ; $r=0,39$ – ІЛ-5; $r=0,478$ - ІЛ-13; $r= -0,218$ - ІЛ-10), що сприяло водночас і відновленню індивідуального фізіологічного мікробіому кишечника зі зниженням алергологічного запалення у дітей різного віку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для покращення діагностики, лікування і профілактики бронхіальної астми та коморбідних станів у дітей раннього і дошкільного віку рекомендовано використовувати удосконалений та адаптований до сучасних вимог алгоритм спостереження дітей раннього та дошкільного віку з бронхіальною астмою та коморбідними станами (рис.8.4).

З метою попередження розвитку бронхіальної астми у дітей раннього і дошкільного віку необхідно враховувати наявність наступних факторів ризику: атопічних хвороб і реакцій в обох батьків, тютюнопаління обох батьків, низький рівень доходів у родині, отримання матір'ю під час вагітності гормонального супроводу, антибіотикотерапії та перенесення нею частих респіраторних інфекцій, а також передчасних пологів.

Для раннього визначення та моніторингу сенсibiliзації до респіраторних і харчових алергенів рекомендовано проведення шкірного прик-тестування у дітей з 6-ти місячного віку.

З метою вчасного виявлення ризику розвитку бронхіальної астми у дітей перших 6 років життя запропоновано визначення мажорних компонентів кліщів домашнього пилу (rDer p 1/2), цвілевих грибків (Alt a 1) і kota (rFel d 1).

Для оптимізації діагностики алергічних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку і призначення оптимального лікування доцільно проводити багатокomпонентну алергодіагностику із створенням «паспорту»

З метою попередження розвитку симптомів і підвищення ефективності терапії бронхіальної астми у дітей рекомендовано проводити сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію аероалергенами протягом 3-х років, починаючи з 3-річного віку, на підставі підтверджених IgE-залежних реакцій.

Для моніторингу ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії рекомендовано визначати сироваткові рівні специфічних

імуноглобулінів Е до мажорних компонентів алергенів перед початком проведення та після 3-х років такої терапії.

Задля діагностики і моніторингу активності алергічного запального процесу в кишечнику запропоновано визначати рівні прозапальних (IL-5,IL-13,TNF- α) та регуляторних цитокінів (IL-10) у фекаліях у дітей.

З метою профілактики розвитку алергічних захворювань та формування нормальної мікрофлори кишечника доцільно використовувати у дітей групи ризику щодо розвитку алергічної патології харчову добавку, яка містить 1 більйон життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами, щоденно протягом 1 місяця з подальшим її призначенням у випадку повторного виникнення запального процесу в кишечнику та профілактики прогресії atopічного маршу і розвитку БА. Критерієм ефективності використання слід вважати нормалізацію клінічного стану і зменшення рівня прозапальних (IL-5,IL-13,TNF- α) цитокінів у фекаліях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аллахвердиева ЛИ, Салим-заде ГЭ. Алгоритм отбора пациентов и мониторинг эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. *Journal of Azerbaijan Allergy and Clinical Immunology*. 2017;5(2):43–52.
2. Аніщенко О.В., редактор. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2015 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2015-2019 роки "Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава". Київ: МОЗ України; 2016.104 с.
3. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Степанова Л.С., Семіног А.Б., Кондратенкова Т.В., Вербицька Л.Є Фактори ризику формування фенотипів бронхіальної астми у дітей. *Запорозький медичний журнал*. 2011;13(2):129.
4. Антипкін Ю.Г., Уманець Т. Р., Лапшин В. Ф. та ін. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. *Астма та алергія*. 2014; 4:60-65.
5. Антипкін Ю. Г., Уманець Т. Р., Лапшин В. Ф., Пустовалова О. І., Чумаченко Н. Г. Ефективність застосування монтелукасту у дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми *Астма та алергія*. 2016;1:73-77.
6. Антипкін Ю. Г., Чумаченко Н.Г., Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України // *Перинатологія и педиатрія*. 2016. № 1. С. 95-99.
7. Балаболкин ИИ. *Бронхиальная астма у детей*. М.: Медицина; 2003. 320 с.
8. Беш Л.В., Мацюра О.І., Новікевич С.З. та ін. Аналіз структури сенсibiliзації дітей із сезонною алергією. *Проблеми клінічної педіатрії* 2014, №1 (20): 23-35.

9. Беш ЛВ, Мушак ІЗ. Прогноз і особливості вікової трансформації бронхіальної астми у дітей. Український пульмонологічний журнал. 2007;4:57–9.
10. Борисова ИВ, Смирнова СВ. Пищевая аллергия у детей. Часто болеющие дети. 2011;48–50.
11. Боровиков ВП. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов СПб.: Питер; 2001. 656 с
12. Булгакова ВА, Балаболкин ИИ, Сенцова ТБ. Респираторные вирусные инфекции у детей с бронхиальной астмой. Материалы 10 Национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург; 2000, с. 68.
13. Герасимов АА, Баканов МИ, Балаболкин ИИ. Стимулированное ионофором кальция А23187 освобождение лизосомальных ферментов полиморфно-ядерными лейкоцитами детей, больных бронхиальной астмой. Иммунология. 1989;2:2-30.
14. Гуртовая М.Н., Гребнева Н. Н., Прокопьев Н. Я. Аллергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение. Молодой ученый. 2014;2:318-326.
15. Гущин ЮС. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт; 1998, 251 с.
16. Дитятковський В.О. Атопічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми Частина 2. Перспективні генотип-асоційовані механізми та маркери хвороб атопічного маршу в дітей. Здоровье ребенка, 2017;12 (5):81-87
17. Иванова Н. М., Цыбиков Н. Н., Сормолотова И. Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока // Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (2): 27–32.
18. Ковалик СЗ. Особливості сезонної алергії та оптимізація підходів до її контролю у дітей Львівської області [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2017. 197 с.

19. Костроміна ВП, Речкіна ОО, Усанова ВО. Сучасні підходи до лікування захворювань органів дихання у дітей (методичні рекомендації). Український пульмонологічний журнал. 2015;3:68–72.
20. Коцур ЛД. Поширеність сенсibiliзації до побутових та пилоквих алергенів у дітей 7–14 років з недиагностованою бронхіальною астмою. Ліки України. 2014;2(19):37–9.
21. Ларькова ИА. Гипервентиляционный синдром у детей с бронхиальной астмой: Клинико-диагностические и терапевтические аспекты. Вопросы современной педиатрии 2005;4(1):297.
22. Ласиця ОІ. Актуальні питання дитячої алергології. Матер. конференції педіатрів України. Дніпропетровськ; 1996, с. 99–100.
23. Маслова ЛВ. Сублингвальная иммунотерапия респираторной аллергии: иммунологическая эффективность. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2013;2: 2–11.
24. Матвеева СЮ. Оптимізація діагностики та лікування дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією [дисертація]. Київ: Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»; 2019. 172 с.
25. Машіка ВЮ, Симулик ВД. Роль харчової та респіраторної сенсibiliзації у формуванні алергічних хвороб у дітей. Проблеми клінічної педіатрії. 2015;4(30):33–6.
26. Моїсеєнко РО, Соколовська ЯІ, Кульчицька ТК, Бухановська ТМ. Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України. Современная педиатрия. 2010;3(31):13–8.
27. Мощич ПС, редактор. Медицина дитинства. Навч. посібник: У 4-х т. К.: Здоров'я; 1994. 702 с.
28. Надей Е. В., Совалкин В. И. с соавт. Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы. Лечащий врач. 2018; 5:23-29.

29. Новиков ДК, Сергеев ЮВ, Новиков ПД. Лекарственная аллергия. Москва; 2001. 314 с.

30. Порівняльні дані про хвороби органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2011 – 2018 рр. Національна академія медичних наук України, Центр медичної статистики України МОЗ України, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» Національної академії медичних наук України” – Київ, 2019

31. Про затвердження Національного плану заходів з імплементації та реалізації засад європейської політики «Здоров’я Європейської політики в підтримку дій держави і суспільства в інте ресах здоров’я і благополуччя» щодо неінфекційних захворювань на період до 2020 року : проект розпорядження Кабінету Міністрів України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : https://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20150311_0.html.

32. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika. М.: Медиасфера; 2002. 312 с

33. Ревякина ВА. Бронхиальная астма и ее связь с аллергическим ринитом: подходы к терапии. Педиатрия. О.С. IgE-ответ при бронхиальной астме у детей. Иммунология. 1991;5:59–61.

34. Речкіна ОО, Горовенко НГ, Стриж ВО, Ярощук ЛБ, Костроміна ВП, Прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми за генетичними маркерами у дітей. Український пульмонологічний журнал, 2016;4: 28-32.

35. Речкіна О.О, Стриж В.О, Руденко С.М, Кравцова О.М, Промська Н.В Динаміка показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму. Астма та алергія. 2019;4:13-17.

36. Речкина Е.А. Хроническое обструктивное заболевание легких: путь от ребенка ко взрослому. Восточная педиатрия. 2019;4:23-31.

37. Романюк Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы. *Астма та алергія*. 2013; 2:62—65.
38. Уманец Т. Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения / Т. Р. Уманец // *Астма та алергія*. 2015. № 1. С. 61-64.
39. Уманець Т.Р., Шадрін О.Г., Клименко В.А., Плахотна О.М., Ащеулов О.М., Яновська Е.О., Кандиба В.П., Няньковський С.Л, Няньковська , Яцула М.С. Основні положення настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015; 5–6 (84–85): 41-56.
40. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми. *Здоров'я України*. 2014; 52-54.
41. Федоров ИА. Характеристика воспалительного процесса в бронхиальном дереве у детей при тяжелой форме бронхиальной астмы в фазу ремиссии. *Пульмонология*. 1999; 1:63–7.
42. Чумаченко НГ. Клініко-анамнестичні особливості бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону. *Перинаталогія і педіатрія*. 2016; 3(67):98–101. doi: 10.15574/PP.2016.67.98
43. Чучалин АГ. Бронхиальная астма. Т. 1. Москва; 1997. 431 с.
44. Яздовский ВВ, Балаболкин ИИ. HLA-маркеры полиаллергии при atopических заболеваниях у детей. *Иммунология*. 2000; 1:36–8.
45. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatric Research*. 2014; 77(1-2):214–9. doi: 10.1038/pr.2014.165.
46. Agabriel C, Robert P, Bongrand P, Sarles J, Vitte J. Fish allergy: in Cyprus we trust. *Allergy*. 2010; 65(11):1483–4. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02351.x.
47. Ahanchian H, Nouri Z, Jafari SA, Moghiman T, Amirian MH, Ezzati A, et al. Synbiotics in Children with Cow's Milk Allergy: A Randomized

Controlled Trial. *Iran J Pediatr*. 2014;24(1):29-34. PMID: PMC4359601, PMID: 25793042.

48. Ahern DJ, Robinson DS. Regulatory T cells as a target for induction of immune tolerance in allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2005;5:531–6. doi: 10.1097/01.all.0000191239.20632.ab.

49. Allam JP, Duan Y, Winter J, Stojanovski G, Fronhoffs F, Wenghoefer M, et al. Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. *Allergy*. 2011;66:532-539. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02510.x>.

50. Allam JP, Wurtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW, et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:638–45. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.039.

51. Allen J.L. Airway function throughout the lifespan: Pediatric origins of adult respiratory disease *Pediatr Investig*. 2019 Dec 21;3(4):236-244. doi: 10.1002/ped4.12165.

52. Al-Mughales JA. Diagnostic Utility of Total IgE in Foods, Inhalant, and Multiple Allergies in Saudi Arabia. *J Immunol Res*. 2016;2016:1058632. doi: 10.1155/2016/1058632.

53. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(s82):1–3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01219_1.x.

54. Amdekar S, Dwivedi D, Roy P, Kushwah S, Singh V. Probiotics: multifarious oral vaccine against infectious traumas. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010;58(3):299–306. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00630.x.

55. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiology Ecology*. 2011;79(3):763–72. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x.
56. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*. 2015;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
57. Arshad SH, Karmaus W, Raza A, et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):427-34.e6. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.042/
58. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: A study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin and Exp Allergy*. 2008;38:1033–37. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02980.x.
59. Asero R, Piantanida M, Pravettoni V. Allergy to LTP: to eat or not to eat sensitizing foods? A follow-up study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;50(4):156–62. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.57.
60. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal Programming of Asthma: The Role of Gut Microbiota. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:1–9. doi: 10.1155/2012/932072
61. Bachert C, Larché M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):29. doi: 10.1186/s40413-015-0078-8.
62. Ballardini N., Kull I., Lind T. et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort. *Allergy*. 2012; 67: 537—544
63. Bannier MAGE, van Best N, Bervoets L, Savelkoul PHM, Hornef MW, van de Kant KDG, et al. Gut mic robiota in wheezing preschool children and

the association with childhood asthma. *Allergy*. 2019 Dec;15. doi: 10.1111/all.14156. [Epub ahead of print]

64. Bañuelos Arias Adel C, Montaña Velázquez BB, Campillo Navarrete MR, Mojica Martínez MD, Ayala Balboa JC, Silva Vera R, et al. [Skin tests, serum specific IgE and total IgE in the diagnosis of patients with perennial allergic rhinitis]. *Rev Alerg Mex*. 2003;50:147–53.

65. Barnes P. Neuropeptides and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(3 Pt 2):S28–32. doi: 10.1164/ajrccm/143.3_Pt_2.S28.

66. Baron-Bodo V, Horak F, Nony E, Louise A, Moussu H, Mascarell L, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129:1020-1030. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.014.

67. Beck IH, Timmermann CAG, Nielsen F, Schoeters G, Jøhnk C, Kyhl HB, et al. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort. *Environ Health*. 2019; 18: 97. doi: 10.1186/s12940-019-0541-z.

68. Becker S, Schlederer T, Kramer MF, Haack M, Vrtala S, Resch Y, et al. Real-life study for the diagnosis of house dust mite allergy – the value of recombinant allergen-based IgE serology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170:132–7. doi: 10.1159/000447694.

69. Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May 1; 189(9):1101-9.

70. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3):S1–148. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60305-5.

71. Bisgaard H, Halkjær LB, Hinge R, Giwercman C, Palmer C, Silveira L, et al. Risk analysis of early childhood eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(6):1355-60.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.046.

72. Björnsson E, Janson C, Håkansson L, Enander I, Venge P, Boman G. Serum eosinophil cationic protein in relation to bronchial asthma in young Swedish population. *Allergy*. 1994;49:400–7. doi: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb02095.x.
73. Boder P, Chcialowski A. Immunomodulatory Effect of Probiotic Bacteria. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2009;3(1):58–64. doi: 10.2174/187221309787158461
74. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
75. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049–62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
76. Bousquet P-J, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, et al. GA2LEN skin test study III: Minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy*. 2009;64(11):1656–62. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02169.x.
77. Bousquet PJ, Chatzi L, Jarvis D, Burney P. Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-I. *Allergy*. 2008;63(3):341–6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01581.x
78. Bousquet PJ, Combescure C. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62:367–72. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x
79. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon J-P, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:754–9. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.028.
80. Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, Heide SVD, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a

randomized placebo-controlled trial. *Clinical Experimental Allergy*. 2006;36(7):899–906. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02513.x.

81. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(1):199–205. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.016.

82. Bush A, Saglani S. Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of Pre-school Asthma. *Allergy*. 2020 Jan 3. doi: 10.1111/all.1417; *Allergy*. 2019 Dec 15. doi: 10.1111/all.14156.

83. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):115–21. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834487ae.

84. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, Brusca I, et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2019;493:73–8. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.025

85. Cabana MD, Mckean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017;140(3):2–9. doi: 10.1542/peds.2016-3000.

86. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006;61:1162–72. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01205.x

87. Calderon M, Cardona V, Demoly P. EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy*. 2012;67:462–76. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02785.x.

88. Canis M, Gröger M, Becker S, Klemens C, Kramer MF. Recombinant allergen profiles and health-related quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(3):219–26. doi: 10.2500/aap.2010.31.3333.
89. Carlsen LKC, Mowinckel P, Hovland V, Håland G, Riiser A, Carlsen KH. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct; 134(4):917-923.
90. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403–1406. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.
91. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;126(2):212–6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.032.
92. Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sag E, Soyer O, Sekerel B.E. What we miss if standard panel is used for skin prick testing? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33:211–21. doi: 10.12932/AP0564.33.3.2015.
93. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Resp J.* 2011;38(1):42–9. doi: 10.1183/09031936.00140310.
94. Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, Marcon A, Niniano R, Grosso A, et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(2):175-83. doi: 10.1159/000330900.
95. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848–56. doi: 10.1001/jama.2010.582.
96. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomes A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):409–18. doi: 10.1067/mai.2000.109832.

97. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy*. 2017;72(9):1365–73. doi: 10.1111/all.13148.
98. Chawes B. L. K. Upper and lower airway pathology in young children with allergic rhinitis. *Dan. Med. Bull.* 2011; 58 (5):42-78.
99. Choi JS, Ryu HR, Yoon CH, Kim JH, Baek JO, Roh JY, et al. Treatment of patients with refractory atopic dermatitis sensitized to house dust mites by using sublingual allergen immunotherapy. *Ann Dermatol.* 2015;27(1):82–6. doi: 10.5021/ad.2015.27.1.82.
100. Choi YS, Song IG. Fetal and preterm infant microbiomes: a new perspective of necrotizing enterocolitis. *Korean J Pediatr.* 2017;60(10):307–11. doi: 10.3345/kjp.2017.60.10.307
101. Chung BY, Kim HO, Park CW, Lee CH. Diagnostic usefulness of the serum-specific ige, the skin prick test and the atopy patch test compared with that of the oral food challenge test. *Ann Dermatol.* 2010;22(4): 404–11. doi: 10.5021/ad.2010.22.4.404.
102. Chung D, Park KT, Yarlagadda B, Davis EM, Platt M. The significance of serum total immunoglobulin E for in vitro diagnosis of allergic rhinitis. *International Forum of Allergy and Rhinology.* 2014;4(1):56–60. doi: 10.1002/alr.21240.
103. Ciprandi G, Marseglia G, Tosca M. Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2016;65(1):34–7. doi: 10.4081/monaldi.2006.583
104. Ciprandi G, Schiavetti I, Sorbello V, Ricciardolo FL. Perception of asthma symptoms as assessed on the visual analog scale in subjects with asthma: a real-life study. *Respir Care.* 2016;61(1):23-9. DOI: 10.4187/respcare.04171.

105. Cipriani F, Mastrorilli C, Tripodi S, Ricci G, Perna S, Panetta V, et al. Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant *Phleum pratense* molecules. *Allergy*. 2018;73:673–82. doi: 10.1111/all.13338.
106. Cohen S, Dworetzky M, Frick OL. Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Mar;111(3):609. DOI: 10.1067/mai.2003.106.
107. Coit P, Sawalha AH. The human microbiome in rheumatic autoimmune diseases: A comprehensive review. *Clinical Immunology*. 2016;170:70–9. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.026.
108. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*. 2016;6(1):23129. doi: 10.1038/srep23129
109. Cookson H, Granell R, Joinson C, Ben-Shlomo Y, Henderson J. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;4(123):847-853. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.01.042>.
110. Corr SC, Hill C, Gahan CG. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv. Food Nutr. Res*. 2009;56:1-15. doi: 10.1016/S1043-4526(08)00601-3.
111. Corsico AG, Amici MD, Ronzoni V, Giunta V, Mennitti MC, Viscardi A, et al. Allergen-Specific Immunoglobulin E and Allergic Rhinitis Severity. *Allergy & Rhinology*. 2017;8(1):1–4. doi: 10.2500/ar.2017.8.0187.
112. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(3):S25–85. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.019.
113. Cox L. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: status in the United States. *Allergy Asthma Proc*. 2001;35:34–42. doi: 10.2500/aap.2014.35.3708.

114. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(5):1021–35. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.040.
115. Cross ML. Immunoregulation by probiotic lactobacilli: Pro-Th1 signals and their relevance to human health. *Clinical and Applied Immunology Reviews.* 2002;3(3):115–25.
116. Cserhati E, Mezei G, Kelemen J. Late prognosis of bronchial asthma in children. *Respiration.* 1984;46(2):160–5. doi: 10.1159/000194685
117. Cserhati E, Barouni M., Meezei G. Data on the late prognosis of pediatric asthma. *Schweiz med. Wochenschr.* 1991;121(40, Suppl):29.
118. Cummings J, Macfarlane G. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *Clinical Nutrition.* 1997;16(1):3–11. doi: 10.1177/0148607197021006357
119. Curin M, Garib V, Valenta R. Single recombinant and purified major allergens and peptides: how they are made and how they change allergy diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:201–9. doi: 10.1016/j.anai.2016.11.022.
120. Darsow U, Brockow K, Pfab F, Jakob T, Petersson CJ, Borres MP, et al. Allergens. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy- implications for immunotherapy? *Clin Exp Allergy.* 2014;44:778–86. doi: 10.1111/cea.12303.
121. De Vos G, Nazari R, Ferastraoaru D, Parikh P, Geliebter R, Pichardo Y, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(6):438–43. doi: 10.1016/j.anai.2013.03.006.
122. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2013 Aug;43(8):881–8. doi: 10.1111/cea.12121.

123. Depner M, Ege MJ, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen M-R, et al. Atopic sensitization in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:781-788. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.048.
124. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:43-50. DOI: 10.1046/j.0022-0477.2001.01267.x
125. Dharma Lefebvre DL., Tran M M. et al Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(1):48-59. doi: 10.1111/cea.13063.
126. Dharmage S.C., Perret J. L., Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr.*, 2019; 7:1-15| <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>
127. Dimitrijevic S. Et al. Childhood Asthma and its Comorbidities *Acta facultatis medicae naissensis*. 2011; 28(2): 93-88.].
128. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1103-1110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.012>.
129. Dodge R, Cline MG, Lebowit, Burrows B. Findings before the diagnosis of asthma in young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(5):831-5. doi: 10.1016/0091-6749(94)90150-3
130. Doll R.J., Joseph N.I., McGarry D., Jhaveri D., Sher T., Hostoffer R. *Epidemiology of Allergic Diseases. Allergy and Asthma*. Springer, Cham.,2019:31-51. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05147-1_2
131. Dworetzky M. Lowell and Franklin on double-blind hyposensitization therapy for ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 June;113(6):1231-3. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.003.
132. Dykewicz MS, Dooms KT, Chassaing DL. Comparison of the Multi-Test II and ComforTen allergy skin test devices. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(3):198-202. doi: 10.2500/aap.2011.32.3441.

133. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunology*. 2010;3(5):450–60. doi: 10.1038/mi.2010.20.
134. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (2): 350–358.
135. Ege M, Bieli C, Frei R, Vanstrien R, Riedler J, Ublagger E, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(4):817–23. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1307
136. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, Hourihane JO, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(2):195–209. doi: 10.1111/pai.12066.
137. Falak R, Sankian M, Ketabdar H, Moghadam M, Varasteh AR. The role of anti-CCD antibodies in grape allergy diagnosis. *Rep Biochem Mol Biol*. 2013;1(2):74–82.
138. Fall BI, Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol. Biol*. 2009 Jan;509:107-122. DOI: 10.1007/978-1-59745-372-1_7.
139. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology*. 2000;119:1473–82. doi: 10.1053/gast.2000.20229.
140. Franzese C. Diagnosis of inhalant allergies: patient history and testing. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2011;44(3):611–23. doi: 10.1016/j.otc.2011.03.003.

141. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):S712–9. doi: 10.1067/mai.2003.84.

142. Fu L., Song J., Wang C., Fu S., Wang Y. Bifidobacterium infantis Potentially Alleviates Shrimp Tropomyosin-Induced Allergy by Tolerogenic Dendritic Cell-Dependent Induction of Regulatory T Cells and Alterations in Gut Microbiota *Front. Immunol.* 2017; 8 (1536):1-14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01536>

143. Fujimura, KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2010Apr;8(4):435-54. doi: 10.1586/eri.10.14.:435-454.

144. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP© 250 with the ImmunoCAP© ISAC. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011 Feb;49(2):277-80. doi: 10.1515/CCLM.2011.052.

145. Gehlhar K, Schlaak M, Becker W, Bufe A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:497-506. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00525.x.

146. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:616–22.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.027.

147. Gilbert JA, Dupont CL. Microbial Metagenomics: Beyond the Genome. *Annual Review of Marine Science.* 2011;3(1):347–71. doi: 10.1146/annurev-marine-120709-142811

148. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Workshop Report (updated 2014). www.ginasthma.org.

149. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are

differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43(2):198–211. doi: 10.1111/cea.12063.

150. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011;89(5):685–95. doi: 10.1189/jlb.1109753.

151. Greisner WA, Settupane RG, Settupane GA. The course of asthma parallels that of allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(6):371–6. doi: 10.2500/108854100778249123.

152. Gupta D, Aggarwal AN, Subalaxmi MV, Jindal SK. Assessing severity of asthma: spirometric correlates with visual analogue scale (VAS) [Internet]. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2000;42(2):95-100. PMID: 10916273.

153. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(3):407–16. doi: 10.1111/cea.12240.

154. Hallberg J, Thunqvist P, Schultz ES, Kull I, Bottai M, Merritt AS, Chiesa F, Gustafsson PM, Melén E Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort. *Allergy*. 2015 Jun; 70(6):667-73.

155. Hamilton RG, MacGlashan DW Jr, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res*. 2010;47:273–84. doi: 10.1007/s12026-009-8160-3.

156. Hamilton RG, Williams PB. Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(1):33–8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.014.

157. Hamilton RG. Clinical laboratories worldwide need to report IgE antibody results on clinical specimens as analytical results and not use differential positive thresholds. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:811–2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.002.

158. Hansen T. E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985—2008. *Foundation Acta Paediatrica*. 2013;102: 47—52.

159. Hartwig RVI, Sly PD, Schmidt LA, van Lieshout RJ, Bienenstock J, Holt GP, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 July;134(1):160-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.033>

160. Harwanegg C, Hiller R. Protein microarrays for the diagnosis of allergic diseases: State-of-the-art and future development. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(12):1321–6. doi: 10.1515/CCLM.2005.226.

161. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(1):80.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.044.

162. 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.

163. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2001;30(1):43–7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb01548.x

164. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):7. doi:10.1186/s40413-018-0186-3

165. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen

allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy*. 2002;57(3):243–6. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.1s3299.x.

166. Hellings P.W., Fokkens W. et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis –A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017; 72:1297–1305. DOI: 10.1111/all.13162

167. Hill D. A., Fiocchi A.G. Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective *Front. Pediatr.* 2019; 7:1-10 | <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00028>

168. Holt PG. Primary allergic sensitization to environmental antigens: perinatal T cell priming as a determinant of responder phenotype in adulthood *J Exp Med.* 1996 Apr 1;183(4):1297-301.doi: 10.1084/jem.183.4.1297.

169. Hovland V., Riiser A , Mowinckel P., Carlsen K, Lødrup C. Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Jun;25(4):351-9. doi: 10.1111/pai.12241.

170. Howarth P, Malling HJ, Molimard M, Devillier P. Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy*. 2012;67:321–7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02759.x.

171. Huang X, Tsilochristou O, Perna S, Hofmaier S, Cappella A, Bauer C et al. Evolution of the IgE and IgG repertoire to a comprehensive array of allergen molecules in the first decade of life. *Allergy*, 2017;73(2):421-430. doi:10.1111/all.13269.

172. Huffaker MF, Phipatanakul W. Utility of the Asthma Predictive Index in predicting childhood asthma and identifying disease-modifying interventions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(3):188–90. doi:10.1016/j.anai.2013.12.001

173. Ignacio J., Ansotegua et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update

2020. – World Allergy Organization Journal. 2020; 13(2), 1-45
<http://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100>

174. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Makri E, Montagni M, Ciprandi G. A pitfall to avoid when using an allergen microarray: the incidental detection of IgE to unexpected allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):879–82. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.020.

175. Isik SR, Celikel S, Karakaya G, Ulug B, Kalyoncu AF. The effects of antidepressants on the results of skin prick tests used in the diagnosis of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):63–8. doi: 10.1159/000319210.

176. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(7):674–81. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x.

177. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical Experimental Allergy*. 2000;30(11):1605–10. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x. Isolauri E. Studies on *Lactobacillus GG* in Food Hypersensitivity Disorders. *Nutrition Today*. 1996;31(6):S32. doi: 10.1097/00017285-199611001-00009

178. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(8):1282–9. doi:

179. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. *Amer Rev Resp Dis*. 1989;140:1745–53. doi: 10.1164/ajrccm/140.6.1745

180. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. *Current Microbiology*. 2005;51(4):270–4. doi: 10.1007/s00284-005-0020-3.

181. Johansson MA, Sjögren YM, Persson J-O, Nilsson C, Sverremark-Ekström E. Early Colonization with a Group of Lactobacilli Decreases the Risk for Allergy at Five Years of Age Despite Allergic Heredity. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e23031. doi: 10.1371/journal.pone.0023031
182. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996 Aug;7(3):109-16. doi: 10.1111/j.1399-3038.1996.tb00117.x.
183. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, Hartley JC, et al. Differing Prevalence and Diversity of Bacterial Species in Fetal Membranes from Very Preterm and Term Labor. *PLoS ONE*. 2009;4(12):e8205. doi: 10.1371/journal.pone.0008205.
184. Julge K, Vasar M, Björkstén B. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1854–61. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01235.x
185. Kack U, Asarnoj A, Gronlund H, Borres MP, van Hage M, Lilja G, et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1113–20.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.012.
186. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(1):129–34. doi: 10.1067/mai.2001.111237
187. Kaplan A., Szeffler S J., Halpin D.M.G Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2020; 30:1-36. doi: 10.1038/s41533-020-00194-9
188. Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: Diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127(4):259–68. doi: 10.1159/000057742.

189. Khan S.J., Dharmage S.C., Matheson M.C., Gurrin L. C Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy*. 2018; 73:17–28. DOI: 10.1111/all.13228

190. Klassens ES, Boeste RJ, Haarman M, Knol J, Schuren FH, Vaughan EE, de Vos WM. Mixed-species genomic microarray analysis of fecal samples reveals differential transcriptional responses of bifidobacteria in breast- and formula-fed infants. *App. Environ. Microbiol.* 2009;75:2668-2676.

191. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, Merk H, Olze H, Schlenter W, Stock P, Ring J, Wagenmann M, Wehrmann W, Mösges R, Pfaar O. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int.* 2019;3(1): 22-50. doi: 10.5414/ALX02120E.

192. Klymenko V. A. Prevalence of Bronchial Asthma Symptomatic Manifestation among Children of Kharkiv *Світ медицини та біології* . 2019; 2 (68): 61–65.

193. Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. *Lactobacillus GG* has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon- γ release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(4):602–10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02911.x.

194. Koyama T, Kirjavainen PV, Fisher C, Anukam K, Summers K, Hekmat S, et al. Development and pilot evaluation of a novel probiotic mixture for the management of seasonal allergic rhinitis. *Canadian Journal of Microbiology*. 2010;56(9):730–8. doi: 10.1139/w10-061.

195. Kroner J W., Kzyz AB., et al. Atopic dermatitis independently increases sensitization above parental atopy: The MPAACH study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020;145(5): 1464-1466. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.041, (2020).
196. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013;13(3):280–6. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ed66
197. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatric Allergy Immunol*. 1998;9(2):61–7. doi: 10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x.
198. Kwong KYC, Jean T, Redjal N. Variability in measurement of allergen skin testing results among allergy-immunology specialists. *J Allergy Ther*. 2014;5(1):1–5. doi: 10.4172/2155-6121.1000160
199. Lâm HT, Ekerljung L, Bjerg A, Tờng NV, Lundbäck B, Rõnmark E. Sensitization to airborne allergens among adults and its impact on allergic symptoms: a population survey in northern Vietnam. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4(1):6. doi: 10.1186/2045-7022-4-6.
200. Lee E., Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations, *Korean Journal of Pediatrics*, 2019; 62(9):325-333. doi: 10.3345/kjp.2018.07395.
201. Lee JH, Noh G. Polydesensitisation with reducing elevated serum total IgE by IFN-gamma therapy in atopic dermatitis: IFN-gamma and polydesensitisation (PDS) Cytokine. 2013;64(1):395–403. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.011.
202. Lexberg MH, Taubner A, Albrecht I, Lepenies I, Richter A, Kamradt T, et al. IFN- γ and IL-12 synergize to convert in vivo generated Th17 into Th1/Th17 cells. *European Journal of Immunology*. 2010;40(11):3017–27. doi: 10.1002/eji.201040539.

203. Li J, Sung CYJ, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(9):e1306–15. doi: 10.1073/pnas.1518189113.
204. Linkov G. Sublingual immunotherapy: what we can learn from the European experience. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:208–10. doi: 10.1097/MOO.0000000000000042.
205. Liška J, Siala K, Čuláková B, et al. 10-year experience with umbilical cord blood IgE and microbiome therapy. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):35. doi:10.1186/s13052-019-0620-3.
206. Lockey RF. The importance of knowing how allergen extracts are manufactured. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:2–3. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.032.
207. Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zaloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, et al. . Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. (2014) 189:1351–8. 10.1164/rccm.201308-1487OC
208. Lokaj-Berisha V, Berisha N, Lumezi B, Ahmetaj L, Bejtullahu G, Karahoda N, et al. Sensitization to aeroallergens in patients with respiratory allergies based on skin-prick test results. *Iran J Public Health*. 2012;41:29–35.
209. Lombardi C, Giargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy*. 2001;56:989–92. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00181.x.
210. Lopata AL, Kleine-Tebbe J, Kamath SD. Allergens and molecular diagnostics of shellfish allergy: Part 22 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2016;25(7):210–18. doi:10.1007/s40629-016-0124-2
211. Lopez N, Barros-Mazon SD, Vilela MMDS, Neto AC, Ribeiro J. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in

Brazilian infants. *European Respiratory Journal*. 2002;20(3):640–5. doi: 10.1183/09031936.02.00219302.

212. Lowell FC, Franklin W. A double blind study of effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med*. 1965 Sep;273(13): 675–9. doi:10.1056/NEJM196509232731302.

213. Lundel AC, Hesselmar B, Saalman R, Karlsson H, Lindberg E, Aberg N, et al. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with intestinal toxigenic *Staphylococcus aureus* and a lower frequency of eczema. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):662–70. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03176.x.

214. Luoviksson BR, Arason GJ, Thorarensen O, Ardal B, Valdimarsson H. Allergic diseases and asthma in relation to serum immunoglobulins and salivary immunoglobulin A in pre-school children: a follow-up community-based study. *Clinical and experimental allergy*. 2005;35(1):64–9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02141.x

215. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016;16(2):165–71. doi: 10.1097/ACI.0000000000000255.

216. Macaubas C, Sly PD, Burton P, Tiller K, Yabuhara A, Holt BJ, et al. Regulation of T-helper cell responses to inhaled allergen during early childhood. *Clinical and Experimental Allergy*. 1999;29:1223–31. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00654.x.

217. Mailling HJ, Weeke B. EAACI immunotherapy position papers. *Allergy*. 1993;48(Suppl.14):9–35. doi: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb04754.x.

218. Mari A, Scala E, Alessandri C. The IgE-microarray testing in atopic dermatitis: a suitable modern tool for the immunological and clinical phenotyping of the disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:438–44. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834a41dd.

219. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are

characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(4):611–8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02942.x.

220. Martin R, Nauta A, Amor KB, Knippels L, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1(4):367–82. doi: 10.3920/BM2010.0027.

221. Masse MS, Vallée AG, Chiriac A, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet-Rouanet L, Bousquet P-J, et al. Comparison of five techniques of skin prick tests used routinely in Europe. *Allergy*. 2011;66(11):1415–9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02679.x.

222. Masuda S, Fujisawa T., Katsumata H., Atsuta J [et al.] High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2008;19:517-522.

223. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(suppl 23):15–250. doi: 10.1111/pai.12563.

224. Maya K. Nanda, Grace K. LeMasters, Linda Levin, Marc E. Rothenberg, Amal H. Assa'ad, Nicholas Newman, et al. Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood. *Ryan Pediatrics* January 2016;137(1) e20151922; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1922>.

225. Medina M, Izquierdo E, Ennahar S, Sanz Y. Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium* logum strains: relevance to probiotic selection and clinical applications. *Clinical & Experimental Immunology*. 2007;150(3):531–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03522.x.

226. Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Mussap M, Passalacqua G, et al. The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clin Biochem*. 2011;44(12):1005–11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.05.007.

227. Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, Bazurro G, Tosca M, Rossi GA, et al. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a

crosssectional study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:433–40. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01228.x.

228. Millar M, Seale J, Greenland M, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, et al. The Microbiome of Infants Recruited to a Randomised Placebo-controlled Probiotic Trial (PiPS Trial). *EBioMedicine.* 2017;20:255–62. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.019.

229. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1410–17. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.014

230. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(2):151–65. doi: 10.1007/s11882-014-0473-1.

231. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang M, Ward A, Vuillermin P. The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-Mediated Food Allergy in Early Life. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013;10(12):7235–56. doi: 10.3390/ijerph10127235.

232. Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H, Kohno Y, Shimojo N. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(1):35-41. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.1.35.

233. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–25. doi: 10.1111/all.12429.

234. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin. Immunol.* 2004;113(4):635–42. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.741

235. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111(3 Suppl):793-798. Doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.741.

236. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;41(3):370–7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x
237. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–7. doi: 10.1126/science.1223813.
238. Nimwegen FAV, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5):948-55.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.
239. Nomoto K. Immunoregulatory Functions of Probiotics. *Bioscience and Microflora*. 2000;19(1):1–8. doi: 10.12938/bifidus1996.19.1
240. Norman P. Immunotherapy: Past and present. *J of Allergy and Clin Immunology*. 1998;102(1):1–10. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70046-6
241. Norman PS. A review of immunotherapy. *Allergy*. 2007;33(2):62–70.
242. Novak D, Wiebecke W, Magnussen H. Die Prognose des Asthma bronchiale im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk*. 1989;137(1):8–12.
243. Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;65(6):733–9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02535.x.
244. O’Hehir RE, Sandrini A, Anderson GP, Rolland JM. Sublingual allergen immunotherapy: immunological mechanisms and prospects for refined vaccines. *Curr Med Chem*. 2007;14(21):2235–44. doi: 10.2174/092986707781696609.
245. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children: conclusion from one metaanalysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:9–16.

246. Özdemir Ö. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;160(3):295–304. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x.
247. Pan S-J, Kuo C-H, Lam K-P, Chu Y-T, Wang W-L, Hung C-H. Probiotics and allergy in children - An update review. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(4p2):e659–66. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01061.x.
248. Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the “precision medicine”. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:24. doi: 10.1186/s12948-015-0028-6.
249. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen Immunotherapy: History and Future Developments. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.001.
250. Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Advances in allergen-specific immunotherapy. *Curr. Drug Targets*. 2009;10(12):1255-1262. DOI: 10.2174/138945009789753237.
251. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma and Immunology*. 2004;93:3–12. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61440-8.
252. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, et al. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy*. 2013;68(8):1029–33. doi: 10.1111/all.12194.
253. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, Pasquale TD, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;17(3):459–65. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01468.x.
254. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. *World Allergy Organization (WAO) white book on allergy*. United Kingdom: WAO; 2011.
255. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the Efficacy of Sublingual Immunotherapy in

the Treatment of Allergic Asthma in Pediatric Patients, 3 to 18 Years of Age. *Chest*. 2008;133(3):599–609. doi: 10.1378/chest.06-1425.

256. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.

257. Pesonen M, Kallio MJ, Siimes MA, Ranki A. Allergen Skin Prick Testing in Early Childhood: Reproducibility and Prediction of Allergic Symptoms into Early Adulthood. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(2):401–6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009.

258. Pessi T, Isolauri E, Sütas Y, Kankaanranta H, Moilanen E, Hurme M. Suppression of T-cell activation by *Lactobacillus rhamnosus* GG degraded bovine casein. *International Immunopharmacology*. 2001;1(2):211–8. doi: 10.1016/s1567-5769(00)00018-7

259. Piconi S, Trabattoni D, Rainone V, Borgonovo L, Passerini S, Rizzardini G, et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy: clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10, and IgG4. *J Immunol*. 2010;185:7723-7730. doi: 10.4049/jimmunol.1002465.

260. Pitsios C. Generalized allergic reactions during skin testing. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(3):557. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00936.x.

261. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN- γ production in infants with cows milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(1):131–6. doi: 10.1016/j.jaci.2004.03.036

262. Pol MAVD, Lutter R, Smids BS, Weersink EJM, Zee JSVD. Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy*. 2010;66(1):39–47. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02454.x.

263. Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural evolution of IgE responses to mite allergens and relationship to progression of allergic disease: a review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:28. doi: 10.1007/s11882-017-0697-y.
264. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;2:541–9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
265. Potter PC. Immunotherapy – 80 years later. *S. Afr. Med. J.* 1992;81:393–4.
266. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;120(2):255–62. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.027
267. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *Journal of Reproductive Immunology.* 2014;104-105:12–9. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.006.
268. Rak S, Yang WH, Pedersen MR, Durham SR. Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a double-blind, randomised study. *Qual Life Res.* 2007;16(2):191–201. doi: 10.1007/s11136-006-9110-3.
269. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2002;109(1):119–21. doi: 10.1067/mai.2002.120273
270. Rautava S, Walker WA. Commensal bacteria and epithelial cross talk in the developing intestine. *Current Gastroenterology Reports.* 2007;9(5):385–92. doi: 10.1007/s11894-007-0047-7
271. Ravi K, Viswanathan, William W. Busse. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases from mechanisms to meta-analyses. *Chest.* 2012 May; 141(5): 1303-1314. doi: 10.1378/chest.11-2800.

272. Redington A, Howarth P. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax*. 1997;52: 310–2. doi 10.1136/thx.52.4.310
273. Reithofer M, Jahn-Schmid B. Allergens with Protease Activity from House Dust Mites. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):e1368. doi: 10.3390/ijms18071368.
274. Resch Y, Weghofer M, Seiberler S, Horak F, Scheibelhofer S, Linhart B, et al. Molecular characterization of Der p 10: a diagnostic marker for broad sensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Oct;41(10):1468–77. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03798.x.
275. Rhee H, Belyea M, Mammen J. Visual analogue scale (VAS) as a monitoring tool for daily changes in asthma symptoms in adolescents: a prospective study. *Allergy. Asthma and Clinical Immunology*. 2017;13:24. doi: 10.1186/s13223-017-0196-7.
276. Riccio AM, De Ferrari L, Chiappori A, Ledda S, Passalacqua G, Melioli G, et al. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(11):1705–14. doi: 10.1515/cclm-2016-0007.
277. Rø AD, Saunes M, Smidesang I, Storrø O, Oien T, Moen T, et al. Agreement of specific IgE and skin prick test in an unselected cohort of two -year -old children. *Eur J Pediatr*. 2012;171:479–84. doi: 10.1186/s13223-016-0136-y
278. Rönmark E, Bjerg A, Perzanowski M, Platts-Mills T, Lundbäck B. Major increase in allergic sensitization in school children from 1996 to 2006 in Northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):357–63. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.011
279. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2000;22(3):342–50. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80038-7.
280. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Medicine*. 2006;13(1):35–7. doi: 10.1038/nm1521

281. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, et al. Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. *Pneumologie*. 2011;65:484–95. doi: 10.1055/s-0030-1256476.

282. Rutella S. Intestinal dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(33):3761–75. doi: 10.3748/wjg.v17.i33.3761

283. Rutten NBMM, Gorissen DMW, Eck A, Niers LEM, Vlieger AM, Vaart IB-VD, et al. Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *Plos One*. 2015;10(9). doi: 10.1371/journal.pone.0137681

284. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, et al. Location of atopy and β subunit of high affinity IgE receptor (FceRI) on chromosome 11q. *Lancet*. 1993;341:332–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)90136-5

285. Sandra R. Wilson, et al Asthma outcomes: Quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3):88-122. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.988.

286. Santiago Hda C, Ribeiro-Gomes FL, Bennuru S, Nutman TB. Helminth infection alters IgE responses to allergens structurally related to parasite proteins. *J Immunol*. 2015;194(1):93–100. doi: 10.4049/jimmunol.1401638.

287. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155:191–204. doi: 10.1159/000321178.

288. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67:709–11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x.

289. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1442–60. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x.

290. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(10):698–702.

291. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, Wijk RGV, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy*. 2011;1(1):2. doi: 10.1186/2045-7022-1-2

292. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010;40:598–606. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03462.x.

293. Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23 077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:911–21. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03470.x.

294. Schoos A-MM, Chawes BLK, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015;70(1):41–8. doi: 10.1111/all.12523.

295. Schwarz A, Panetta V, Cappella A, Hofmaier S, Hatzler L, Rohrbach A, et al. IgG and IgG4 to 91 allergenic molecules in early childhood by route of exposure and current and future IgE sensitization: results from the Multicentre Allergy Study birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1426–33. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.057.

296. Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, Bjorksten B. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clinical Experimental Allergy*. 2005;35(9):1141–6. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02315.x.

297. Sharma HP, Wood RA, Bravo AR, Matsui EC. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and specific IgE in the diagnosis of mouse allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:933–9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.023.
298. Sicherer SH, Wood RA. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012;129(1):193–7. doi: 10.1542/peds.2011-2382.
299. Sigman M, Conrad P, Rendon JL, Akhtar S, Eberhardt J, Gamelli RL, Choudhry MA. Non-invasive measurement of intestinal inflammation following burn injury *J Burn Care Res*. *J Burn Care Res*. 2013 Nov-Dec;34(6):633-8. doi: 10.1097/BCR.0b013e318280e2f8.
300. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:744–9. doi: 10.1016/j.jaci.2005.06.032
301. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(4):518–26. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x.
302. Smits HH, Engering A, Kleij DVD, Jong ECD, Schipper K, Capel TMV, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10–producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell–specific intercellular adhesion molecule 3–grabbing nonintegrin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1260–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
303. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2013;69(1):76–86. doi: 10.1111/all.12333
304. Sousa N, Almeida E, Machado D, Rodrigues F, Carrapatoso I, Faria E, et al. Comparison between skin prick tests and ImmunoCAP ISACR in the determination of sensitisation to aeroallergens. *Proceedings of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 28th Congress, 6–10 June 2009, Warsaw, Poland*. *Allergy*. 2009;64:273.

305. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, Dykewicz MS, Fineman SM, Lee RE, Li JT, Portnoy JM, Schuller DE, Lang D, Tilles SA; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Aug;91(2):105–14. doi:10.1016/s1081-1206(10)62160-6

306. Stiefel G, Roberts G. How to use serum-specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:29–36. doi: 10.1136/archdischild-2011-300569.

307. Stiemsma LT, Arrieta M-C, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL, et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clinical Science*. 2016;130(23):2199–207. doi: 10.1042/CS20160349

308. Strachan DP, Elton RA. Relationship Between Respiratory Morbidity in Children and the Home Environment. *Family Practice*. 1986;3(3):137–42. doi: 10.1093/fampra/3.3.137.

309. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szeffler SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. CAMP Research Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov; 118(5):1040-7.

310. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(3):9–23. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.979.

311. Tamura M, Shikina T, Morihana T, Hayama M, Kajimoto O, Sakamoto A, et al. Effects of Probiotics on Allergic Rhinitis Induced by Japanese Cedar Pollen: Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2006;143(1):75–82. doi: 10.1159/000098318

312. Tarazona S, Pérez, Galá P.S., Alguacil E.B, Diego J. A. Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review. *Allergol Immunopathol.* 2018; 46:87-98. doi: 10.1016/j.aller.2017.02.004
313. TePas EC, Hoyte EG, McIntire JJ, Umetsu DT. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):1–2. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61706-1.
314. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018
315. Thorarinsdottir HK, Ludviksson BR, Vikingsdottir T, Leopoldsdottir MO, Ardal B, Jónsson T, et al. Childhood Levels of Immunoglobulins and Mannan-Binding Lectin In Relation to Infections and Allergy. *Scandinavian Journal of Immunology,* 2005;61(5):466–74. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01588.x
316. Tokuko M, Sumidaku Y. Allergy: The Development of Bronchial Asthma in Infancy. *Official English Journal of Japan Pediatric Society.* 2007;27(1):17–23. doi: 10.1111/j.1442-200X.1985.tb00609.x
317. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G. Breathlessness perception assessed by visual analogue scale and lung function in children with asthma: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(6):537-42. doi: 10.1186/s13223-017-0196-7.
318. Trendelenburg V, Rohrbach A, Schulz G, Schwarz V, Beyer K. Molecular sIgE profile in infants and young children with peanut sensitization and eczema. *Allergo J Int.* 2014;23(5):152–7. doi:10.1007/s40629-014-0018-0.
319. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, Macrì F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:834–9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.045.

320. Turner JH, Adams AS, Zajac A, Qin G. Probiotics in Prevention and Treatment of Allergic Rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2015;29(6):e224. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4257.
321. Umanets T, Antipikin Y, Lapshyn V, Matveeva S. The prevalence of pollen food syndrome and its sensitization profiles in Ukrainian pollen-allergic children. *Clin Transl Allergy*. 2018;Vol.8(Suppl 2):55.
322. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Gattinger P, van Hage M, Flicker S, et al. Molecular Aspects of Allergens and Allergy. *Adv Immunol*. 2018;138:195–256. doi: 10.1016/bs.ai.2018.03.002.
323. Valenta R, Linhart B, Swoboda I, Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011;66(6):775–83. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x.
324. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(6):446–53. doi: 10.1038/nri824
325. Van Der Valk JPM, Wijk RGV, Hoorn E, Groenendijk L, Groenendijk IM, Jong NWD. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clinical and Translational Allergy*. 2015;6(1):8. doi: 10.1186/s13601-016-0092-0.
326. Venter C., Agostoni C. et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(8):889-912. doi.org/10.1111/pai.13303
327. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Feb;16(1):65-71. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00224.x.
328. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1254–9. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.047

329. Vom H. M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 2014;164(1):40-45. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.045.
330. Vrtala S, Huber H, Thomas RW. Recombinant house dust mite allergens. *Methods*. 2015;66:67–74. doi: 10.1016/j.ymeth.2013.07.034.
331. Vrtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. *Allergy*. 2008;63(3):299–309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01609.x.
332. Wagner, C.L.; Taylor, S.N.; Johnson, D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2008 Apr;34(2):191-204. doi: 10.1007/s12016-007-8032-3.
333. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, Eberle P, Bufe A. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:886-893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.047>.
334. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004;15(2):152–8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00156.x
335. Warner JO, Jones CA, Kilburn SA, Vance GHS, Warner JA. Pre-natal sensitization in humans. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; Suppl.11(13):6-8 <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2000.00501.x>.
336. Wassenberg J, Nutten S, Audran R, Barbier N, Aubert V, Moulin J, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(4):565–73. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03695.x.
337. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(3):587–91. doi: 10.1067/mai.2003.105

338. Watelet J-B, Van Zele T, Gjomarkaj M, Canonica GW, Dahlen SE, Fokkens W, et al. Tissue remodeling in upper airways: where is the link with lower airway remodeling? *Allergy*. 2006;61(11):1249–58.

339. Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M, Mari A, Purohit A, Pauli G, et al. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:959–65. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02048.x.

340. Wei L., Fei L., Ning X., Haiming T., Lixin G., Xianqin M. Anti-allergic effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) on allergic rhinitis induced by ovalbumin in rats. *Biomedical Research* 2017; 28 (1): 111-117.

341. Wen K, Li G, Bui T, Liu F, Li Y, Kocher J, et al. High dose and low dose *Lactobacillus acidophilus* exerted differential immune modulating effects on T cell immune responses induced by an oral human rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs. *Vaccine*. 2012;30(6):1198–207. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.107.

342. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70:1079–90. doi: 10.1111/all.12666.

343. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;45(1):43–53. doi: 10.1111/cea.12332.

344. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60(1):4–12.

345. Wold AE. Immune effects of probiotics. *Näringsforskning*. 2001;45(1):76–85. doi: 10.3402/fnr.v45i0.1787

346. Wongpiyabovorn J, Suratannon N, Boonmee S, Chatchatee P. Comparison of specific IgE detection by immunoblotting and fluorescence enzyme assay with in vivo skin prick test *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018;36:159–65. doi: 10.12932/AP-270217-0035

347. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:773–9. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70419-7.

348. World Allergy Organization. WAO white book on allergy: update 2013 executive summary. Milwaukee, Wisconsin; 2013. p. 242.

349. Würtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H: A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:1290-1301. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03020.x.

350. Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble Proteins Produced by Probiotic Bacteria Regulate Intestinal Epithelial Cell Survival and Growth. *Gastroenterology*. 2007;132(2):562–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022

351. Yazdanpanah E, Mahmoudi M, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Esmaeili S-A, Tabasi N, et al. Vitamin D3 Alters the Expression of Toll-like Receptors in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2017;118(12):4831–5. doi: 10.1002/jcb.26155.

352. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB: Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157:288-298. doi: 10.1159/000327566.

353. Zeiler T. Recombinant allergen fragments as candidate preparations for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6):721. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70264-1

Додаток 1

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА
КАФЕДРА ПЕДІАТРІЇ №1
АРКУШ АЛЕРГОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
методом шкірного прик-тесту

№ _____ Прізвище _____ Вік _____

Домашня адреса _____ Діагноз _____

Positive control _____ мм Negative control _____ мм

Назва екстракту алергену	Розмір папули/гіперемії/псевдоподії, мм
<i>Betula verurucosa</i> Берега повисла	
<i>Wild grass</i> Суміш пилку злакових трав	
<i>Phleum pretense</i> Тимофіївка лугова	
<i>Artemisia vulgaris</i> Полин звичайний	
<i>Ambrosia artemisifolia</i> Амброзія полинолиста	
<i>Alternaria alternata</i> Альтернарія альтерната	
<i>Cladosporium herbarum</i> Кладоспоріум гербарум	
<i>Aspergillus nigra</i> Чорна аспергіла	
<i>Dermatophagoides farinae</i> Кліщ американський	
<i>Dermatophagoides pteronissinus</i> Кліщ європейський	
<i>Epithelia of cat</i> Епітелій кота	
<i>Epithelia of dog</i> Епітелій собаки	

ВИСНОВОК: сенсibiliзація є /немає

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Лікар . _____

р.

“ _____ - ” _____ 201

Анкета для батьків (мати)

1.Прізвище, ім'я, по батькові:

2.

Професія _____

3.Місяць / рік народження (вік)

4. Місце проживання

5.Чи є недалеко від місця Вашого проживання підприємства, виробництва (ризик викиду) токсичних речовин? ТАК/НІ (потрібне підкреслити)

6.Контактний телефон: +38_____e-

mail:_____

7.Термін вагітності у який була народжена

дитина _____

8.Яка вагітність (кількість попередніх

вагітностей) _____

9.Скільки дітей у Вас?

10. Переривання вагітності у наслідок патології? ТАК/НІ, якщо так – якої патології, на яких термінах

вагітності? _____

11.Чи спостерігалися (якщо так вказати на які) у Вас алергічних реакції на

харчові

продукти _____

лікарські засоби

побутові алергени

інгаляційні (пилкові)

та інші алергени

12. Наявність алергічних захворювань у Вас: (необхідне підкреслити):
 бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит (нейродерміт,
 екзема, контактний дерматит), хронічний бронхіт, хронічний гайморит,
 хронічний риніт, кон'юнктивіт, харчова алергія, еозинофільний гастрит,
 еозинофільний езофагіт, еозинофільний коліт, кропив'янка, ангіонабряк,
 інше _____

чоловіка _____

дітей _____

13. Чи маєте Ви прояви алергії під час вагітності? ТАК/НІ, якщо так –
 які? _____

13. Чи проводили Вам алергологічну діагностику :

- аналіз крові на Ig E
- шкірні прик –тести
- молекулярну діагностику

14. Чи проводили Вам лікування алергії ?

15. Які засоби використовували для лікування ? _____

10. Чи застосовували з метою лікування алерген-специфічну імунотерапію
 (АСІТ) _____

16. Чи є серед членів Вашої родини особа яка палить? ____

17. Чи хотіли би Ви

- попередити розвиток алергічних захворювань у своєї дитини? так/ні

- щоб Вам та вашій дитині провели специфічні дослідження для виявлення
 алергії? так/ні

Дата

Підпис:

Дякуємо за заповнення анкети!

Ваша конфіденційність дуже важлива для нас. Діяльність лікаря цілком відповідає законодавчим вимогам конфіденційності та захисту цієї інформації.

Перелік публікацій здобувача:

1. Алергічний риніт у дітей / Заболотний ДІ, Лайко АА, Охотнікова ОМ, ... Шарікадзе ОВ. та ін. Київ: Логос; 2016. 216 с. (Здобувачем особисто написаний розділ, що присвячений діагностиці та лікуванню алергічних ринітів у дітей, в якому наведено дані літературного пошуку, обробки та аналізу даних, відображено результати огляду хворих, призначення плану діагностики і лікування, дані клінічного спостереження, обробки та аналізу даних, підготовлено матеріали розділу до друку).
2. Шарікадзе О.В. Ефективність застосування зовнішньої терапії у комплексному лікуванні дітей, хворих на atopічний дерматит. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2014. вип. 23, кн. 3: 382-8.
3. Охотнікова ЕН, Шарікадзе ЕВ. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Здоровье ребенка. 2012; 4 (39): 9-18. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичний аналіз, підготовлено статтю до друку).
4. Шарікадзе ОВ. Сучасні можливості алергодіагностики у дітей віком 3-5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 2: 442-9.
5. Шарікадзе ОВ. Предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей віком до 5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 4: 157-63.
6. Шарікадзе ЕВ. Клиническая эффективность и безопасность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей 3-5 лет. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (1): 175-82.
7. Шарікадзе ОВ. Ефективність сучасної алергодіагностики та алерген-специфічної імунотерапії у дітей. Астма та алергія. 2016; 2: 39-44.

8. Охотникова ЕН, Шарикадзе ЕВ. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии. Современная педиатрия. 2015; 8 (72): 111-6. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
9. Sharikadze OV, Okhotnikova OM, Yuriev SD. The clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in children aged 3-5 years. Eureka: "Health Science". 2016;6:3-9. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
10. Sharikadze OV. Particular qualities of the treatment in pre-school age children sensitized to house dust mites allergen. Inter collegas. 2017; 4(2): 72-8.
11. Sharikadze O, Okhotnikova O, Alcover J, Rodriguez D, Pineda F. Safety and efficacy of SLIT in children with an allergic asthma and a high level of IgE. World Allergy Organization Journal. 2017; 10 (2): 2. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистична обробка даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
12. Zubchenko SO, Sharikadze OV. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patient of central and west region in Ukraine. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 56-61. (Здобувачем проведено відбір та призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
13. Шарикадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. Вип. 32: 385-95.
14. Okhotnikova O, Sharikadze O, Yuriev S. Primary Prevention of Allergic Diseases: Dreams or Reality? J Tradit Med Clin Natur. 2018;7(1):1-8.

- <https://www.omicsonline.org/open-access/primary-prevention-of-allergic-diseases-dreams-or-reality-2573-4555-1000260.pdf> (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).
15. Sharikadze O, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathology formation. *Georgian Med News*. 2018; 280-281: 90-4. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
 16. Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Шунько ЄЄ, Бакаєва ОМ, Старенька СЯ, Ситникова ОВ. Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних синбіотиків. *Современная педиатрия*. 2018;5(93): 103-10. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
 17. Шарикадзе ЕВ, Охотникова ЕН. Возможности применения симбиотиков в ранней профилактике аллергических заболеваний у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018; 4: 537-49. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування та підготовлено статтю до друку).
 18. Zubchenko S, Sharikadze O, Maruniak S. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patient with pollen extract. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72(3): 391-4. (Здобувачем проведено літературний пошук і статистичну обробку даних).
 19. Zubchenko S, Potemkina G, Havrilyk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analyse the level of cytokines with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein - Barr infection. *Georgian Med News*. 2019;4 (289): 158-62. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

20. Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of MIR 146A and MIR 155 expression in patient with allergopathy in combination with chronic EBV infection in latent and active phase. *Georgian Med News*. 2019;5(290):69-73. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення і статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).
21. Зубченко С, Шарикадзе О, Охотнікова О, Єрмоєнко Г, Білоус В, Бездітко Т. Регіональні особливості сенсibiliзації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019;4;5(21):135-42. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, призначено лікування).
22. 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;4 (291): 53-8. (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз отриманих результатів).
23. Sharikadze O. Evaluation of 3-years course of sublingual course of sublingual immunotherapy with extracts of cat epithelium in preschool children. *Inter collegas*. 2019; 6 (4): 216-20.
24. Шарикадзе Е, Охотнікова Е. Современные методы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста с сенсibiliзацией к алергенам животных. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019;7(4): 546-53. (Здобувачем проведено відбір і динамічне клінічне спостереження, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
25. Шарикадзе ОВ. Особливості перебігу бронхіальної астми на тлі коморбідної патології у дітей дошкільного віку. *Современная педиатрия*. 2019;7(103): 23-9.
26. Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Можливості сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей раннього та дошкільного віку з

- сенсифілізацією до алергенів цвілевих грибів. Патологія. 2020;17;1(48):75-80 (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
- 27.Зубченко С, Чопяк В, Колінковський О, Юрєв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю сенсифілізації пацієнтів західного регіону України. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;3:45-59. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
- 28.Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze O, Usova O, Yakovleva N, Tkachova T, Ponochevna O, Oshlanska O. Epidemiological characteristics of allergic rhinitis in children in Ukraine. European Journal of Pediatrics. 2019; 17: 1644-5 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення).
- 29.Шарікадзе ОВ. Спосіб діагностики алергічних захворювань. Патент України на корисну модель №134124. Промислова власність.2015;2.
- 30.Шарікадзе ОВ; Охотнікова ОМ; Шунько ЄЄ. Спосіб профілактики алергії у новонароджених. Патент України на корисну модель № 134124. Промислова власність. 2019;8. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).
- 31.Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Зубченко СО. Спосіб профілактики харчової алергії у новонароджених. Патент України на корисну модель №136529. Промислова власність. 2019; 16. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлено документацію і заявку).
- 32.Sharikadze O, Rodriguez D. The role of component-resolved diagnosis and SLIT in treatment ragweed's sensitization children under 5 years old. Allergy. 2016; 71(102):1-66. (Здобувачем проведено відбір та клінічне

спостереження в динаміці, призначено лікування, літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку).

33. Sharikadze O, Okhotnikova O, Pineda F. Sublingual allergen specific immunotherapy of polysensitization children under 5 years. *Allergy*. 2017; 72 (103): 372. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, призначено лікування, літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку).

Додаток 5.**Апробація результатів дисертації.**

Матеріали роботи доповідалися на міжнародних конференціях: EAACI-2015, poster. - 16-20 June 2015. –Barcelona; EAACI Congress 2016, poster. - 11-15 June 2016. –Vienna, Austria; WAO Symposium “Hot topics in Allergy: Pediatric and Regulatory Aspects” 27-29 April, 2017 – Rome, Italy/Vatican City; EAACI Congress 17-21 June 2017, Helsinki, Finland; EAACI Allergy School on immunotherapy in children for the treatment of respiratory and food allergy) 22 – 23 September 2018 Spain, Barsezona; EAACI Congress 2018) 26 - 30 June Germany Munich; FAAM 2018) 18 - 20 October 2018 Denmark, Copenhagen; 2nd Euro Global Summit on Allergy, 11-12 July, 2019, Prague, Czech Republic; EAACI, SAM 2019, 4-6 April, 2019, Munich, Germany; EAACI Congress 2019, 1-5 June 2019, Lisbou, Portugise; EAACI, I6th Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM-2019), 17-19 October 2019, Florence, Italy; конференціях з міжнародною участю: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей», 14-15 травня 2015 р., Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 3-4 березня 2016 р, м. Київ; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические и лечебно-профилактические технологии в амбулаторной педиатрии», 28 марта 2016 г., Республика Беларусь, Минск; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 16-17 березня 2017 р, м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей», 23-24 березня 2017 р, м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6-7 квітня 2017 р, м. Київ; VI Міжнародному Медичному конгресі, науково-

практичній конференції «Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології», 26 квітня 2017 р., м.Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатрія на все життя» 15-16 листопада 2018 р. м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» 22 - 23 березня 2018 р. м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 25-26 квітня 2019, м. Київ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 21 -22 травня 2019, м. Київ; всеукраїнських та регіональних конференціях: Українська науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», 18 березня 2016 р, м. Харків, Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної патології у дітей: національний консенсус», 13-14 квітня 2016 р, м. Київ, Міжрегіональній науково-практичній конференції «Впровадження стандартів медичної допомоги при медикаментозної алергії, включаючи анафілаксію. Актуальні питання алергології. 27 травня 2016р; Конгресі «III національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації» 17 - 19 квітня 2018 р. м. Дніпро; Науково-практичній конференції «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань», 12 квітня 2019, м. Харків; Науково-практичній конференції «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів», 16-17 травня 2019, Україна, м.Харків.