

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

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

МАТВЄЄВА СВІТЛАНА ЮРІЇВНА

УДК 616–056.3:616.211–002–053.2–07–08

## ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ПОЛІНОЗОМ  
ТА ПЕРЕХРЕСНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

14.01.10 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ Матвєєва С.Ю.

Науковий керівник: Уманець Тетяна Рудольфівна,  
доктор медичних наук

**Київ–2019**

## АНОТАЦІЯ

*Матвеева С.Ю.* Оптимізація діагностики та лікування дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (22 – Охорона здоров'я). – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». Київ, 2019.

Дисертацію присвячено актуальній проблемі підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з полінозом та харчовою перехресною алергією на основі вивчення сенсibilізації до первинних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів та оцінка ефективності проведення сублінгвальної АСИТ.

Для вивчення поширеності харчової алергії у дітей з респіраторною алергією було проанкетовано 298 дітей, серед яких 241 дитина була з респіраторною алергією (АР та/або БА) та 57 дітей із соматичною патологією, щодо наявності харчової алергії, враховувались такі дані: скарги, початок і термін захворювання, сезонність загострення, клінічні прояви, алергічні реакції на харчові продукти, сімейний алергоанамнез, отримана медикаментозна терапія та її ефективність.

Для оцінки демографічних даних, анамнезу atopічного захворювання, симптомів пилково-харчового синдрому, наявності харчової алергії на підозрювані харчові алергени була розроблена спеціальна анкета-опитувальник.

Для визначення сенсibilізації до пилку рослин проведено шкірні прик-тести з набором комерційних екстрактів алергенів. Для визначення причинних харчових алергенів застосовували шкірні «прик–прик» тести зі свіжими фруктами, овочами та горіхами.

Клінічні симптоми полінозу оцінювалися за допомогою міжнародної бальної оцінки CSMS (Combined Symptom Medication Score) та із застосуванням візуальної аналогової шкали (VAS).

Визначення загального імуноглобуліну E (IgE) та специфічних IgE антитіл до білків патогенез-асоційованої родини (PR-10), профілінів, полькальцинів та білків-неспецифічних переносників ліпідів (nsLTP) виконували за допомогою ImmunoCAP та ISAC (ThermoScientific, Упсала, Швеція).

Для визначення толерантності до причинно-значущих харчових алергенів проводили провокаційні проби.

Імуноцитохімічні дослідження включали оцінку експресії імуноглобуліну IgE на клітинах мазку-відбитку зі слизової оболонки носу та зішкрябку із задньої стінки глотки.

Цитологічні дослідження включали оцінку клітинного складу мазків-відбитків зі слизової оболонки носу та зішкрябку із задньої стінки глотки, які фарбували за Романовським-Гімзе та проводили мікроскопію з підрахунками відносної кількості клітин.

Результати аналізу клінічного та алергологічного обстеження дозволили відокремити 128 дітей з полінозами, які були розподілені на 2 групи: група дітей з полінозом та проявами ПХС (група 1), яка склала 60 пацієнтів та група з полінозом без проявів ПХС (група 2), яка склала 68 дітей, а також група контролю (діти без алергічної патології, n=20).

Встановлено, що в етіологічній структурі сенсibilізації обстежених дітей переважали полінози, обумовлені пилком букових дерев та бур'янів (37,5 % та 32,8 % відповідно), а пилково-харчовий синдром зареєстровано у 60 дітей (46,9 %), серед яких у більшості випадків діагностовано сенсibilізацію до букових дерев та їх поєднання (71,7 %).

Серед дітей з полінозами переважали хлопчики – 78 (61,0 %), дівчат було – 50 (39,0 %) ( $p < 0,05$ ). При цьому в обох групах хлопчиків було в 1,5 раза більше ніж дівчат, що відображає загальну гендерну тенденцію формування АЗ, в т.ч. САР у дітей. В групі контролю дівчат і хлопців було

однаково (по 50,0 %). Приєднання ПХС відбувається у дітей з полінозом у віці 14-17 років (40,0 % в групі 1 проти 19,1 % в групі 2,  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що найбільш характерним клінічним проявом полінозу був сезонний алергічний риніт в обох групах (у 52,9 % дітей групи 2 та у 66,7 % пацієнтів групи 1), який у переважної більшості дітей характеризувався персистуючим (92,6 % - у дітей групи 2 та 93,8 % хворих групи 1), середньо-важким перебігом (91,2 % у дітей групи 2 та 85,0 % хворих групи 1). В обох групах дітей САР частіше поєднувався з алергічним ринокон'юнктивітом (52,5 % в групі 2 та 66,7 % в групі 1). Прояви харчової алергії у дітей 1 групи характеризувались у 100,0 % пацієнтів ОАС, при якому найбільш поширеним симптомом був свербіж у горлі після вживання свіжих фруктів, овочів, горіхів.

Встановлено, що у 24 (40,0 %) дітей ОАС поєднувався із розвитком системних реакцій у вигляді кропив'янки та у 5 дітей (8,3 %) з розвитком анафілаксії. Більшість серед обстежених дітей були полісенсibilізовані (у 56,7 % дітей групи 1 та у 58,8 % - в групі 2,  $p > 0,05$ ), але як фактор ризику це не впливало на формування ПХС.

Виявлено, що серед рослинних харчових алергенів, за даними анкети-опитувальника, у дітей з весняним полінозом відмічались реакції після вживання в їжу фундука (у 86,0 %), арахісу (20,9 %), яблук (у 74,4 %), персиків (у 37,2 %), моркви (у 32,6 %). Інші фрукти та овочі зустрічались в поодиноких випадках. Літній поліноз, обумовлений пилом злакових трав, асоціювався з вживанням свіжих томатів (у 22,2 %), дині (у 22,2 %) та ромашкового чаю (у 11,1 %). Поліноз, обумовлений пилом бур'янів, поєднувався з розвитком ОАС при вживанні бананів (у 25,0 %), дині (у 10,0 %), селери (у 5,0 %), персиків (у 50,0 %).

Виявлена 100,0 % чутливість та прогностична цінність негативного результату до пилового алергену букових дерев та свіжих фруктів і овочів при проведенні оцінки результатів шкірних прик-тестів.

Встановлено вірогідні фактори ризику формування перехресної харчової алергії у дітей з полінозами: чоловіча стать, обтяжений сімейний

анамнез по алергічним захворюванням, тривалість грудного вигодовування менше ніж 6 місяців, пізня маніфестація захворювання ( $\geq 7$  років), вік дітей з полінозом старше 14 років, сенсibilізація до пилку букових дерев.

Встановлено, що пилково–харчовий синдром формується у 46,9 % дітей з полінозом, який представлений переважно такими асоціаціями: березо–харчовий (фундук, арахіс, яблуко, персик, морква) синдром (у 71,7 % дітей), злаки–томати – у 2 (4,2 % дітей), бур'яни (амброзія, полин) – банан, диня, персик, селера – у 8 (16,7 % дітей).

Проведена оцінка профілей сенсibilізації пацієнтів з полінозом, обумовленим пилком букових дерев, і виявлені значно підвищені концентрації IgE до мажорного білку берези (rBet v 1) у 100,0 % дітей (вірогідно вище в групі 1,  $p < 0,05$ ). Специфічні IgE до перехресно–реагуючих компонентів рослинних алергенів – паналергенів берези – rBet v 2, rBet v 4 виявлені у 14,0 % дітей тільки в групі 1, паналергенів злакових трав – rPhl p 7, rPhl p 12 у 14,0 % дітей виявлено також тільки в групі 1 ( $p < 0,05$ ). Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями білків перехресно-реагуючих алергенів пилку берези (rBet v 2, rBet v 4) та злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,05$ ), що асоціюється з полісенсibilізацією та тривалістю перебігу в обстежених пацієнтів.

Аналіз сенсibilізації до перехресно–реагуючих білків букових дерев (фундука – rCor a 1 (80,0 %;  $r_s = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ), яблука – rMal d 1 (76,7 %;  $r_s = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ), персика – rPru p 1 (48,3 %;  $r_s = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), моркви – rDau c 1 (32,6 %;  $r_s = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), вільхи – rAln g 1 (18,6 %), арахісу – rAra h 8 (18,6 %), ківі – rAct d 8 (7,0 %), селери – rApi g 1 (7,0 %)) дозволив встановити клінічне співпадіння з розвитком ОАС у дітей після вживання даних продуктів. Розвиток кропив'янки у дітей з весняним полінозом групи 1 асоціюється із сенсibilізацією до мажорних білків: берези – rBet v 1 ( $r_s = 1,0$ ,  $p < 0,05$ ), фундука – rCor a 1 ( $r_s = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ), яблука – rMal d 1 ( $r_s = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ), персика – rPru p 1 ( $r_s = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ); в групі дітей з осіннім полінозом – до білків–неспецифічних переносників ліпідів: полину – nArt v 3 ( $r_s = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ), персика – rPru p 3 ( $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ), волоського горіху – rJug r 3

( $r_s=0,23$ ,  $p>0,05$ ), фундука – rCor a 8 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), арахісу – nAra h9 ( $r_s=0,61$ ,  $p<0,05$ ). Симптоми анафілаксії асоціюються з білками–неспецифічними переносниками ліпідів: фундука – rCor a 8 ( $r_s=1,0$ ,  $p<0,05$ ), арахісу – nAra h 9 ( $r_s=0,75$ ,  $p<0,05$ ), полину – nArt v 3 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ).

У всіх дітей з полінозами, незалежно від наявності перехресної харчової алергії, реєструється сенсibilізація до мажорних компонентів алергенів пилку (берези – rBet v 1; тимофіївки – rPhl p 1, rPhl p 5; амброзії – nAmb a 1, полину – nArt v 1) відповідно типу полінозу. Встановлено низьку частоту сенсibilізації до паналергенів (берези – rBet v 2, rBet v 4 – 10,2 %, злакових трав – rPhl p 7, rPhl p 12 – 16,4 %, полину (nArt v 3 – 7,0 %), що асоціюється з полісенсibilізацією та тривалістю перебігу полінозу у дітей.

Вперше отримано нові наукові дані щодо спектру сенсibilізації до регіональних причинно–значущих рослинних алергенів та їх перехресно–реагуючих компонентів у дітей з ПХС. Доведено, що наявність сенсibilізації до PR–10 протеїнів корелює з симптомами орального алергічного синдрому (ОАС), а сенсibilізації до профілінів та неспецифічних переносників ліпідів з тривалістю хвороби, полісенсibilізацією та тяжкістю перебігу ПХС у дітей.

Проведена оцінка клітинного складу мазку–відбитку зі слизової носа, в результаті якої, в обох групах виявлено, що серед клітинних популяцій переважають еозинофіли ( $30,40\pm 1,76$  % в групі 1,  $17,40\pm 0,50$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $1,70\pm 0,24$  %,  $p<0,05$ ), зареєстровано знижену кількість епітелію ( $37,00\pm 1,34$  % в групі 1,  $46,70\pm 0,86$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $62,40\pm 1,52$  %,  $p<0,05$ ), що підтверджує виразність алергічного еозинофільного запального процесу.

Вивчено особливості експресії IgE на клітинах мазків–відбитків: у дітей з ПХС виявлена достовірно вища експресія ( $2,74\pm 0,12$  та  $2,52\pm 0,15$  балів в групі 1 проти  $2,22\pm 0,15$  і  $2,00\pm 0,11$  балів в 2 групі, відповідно,  $p<0,05$ ) у порівнянні з групою контролю ( $0,21\pm 0,02$  балів і  $0,19\pm 0,01$  балів,  $p<0,05$ ), що підтверджує IgE–залежний механізм запалення. Встановлено пряму кореляційну залежність маркерів локального запалення з тяжкістю перебігу пилково–харчового синдрому серед обстежених дітей ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Доведено, що у таких дітей незалежно від наявності ПХС формується хронічне алергічне еозинофільне запалення в дихальних шляхах і задній стінці глотки, інтенсивність якого корелює з ОАС. На підставі комплексного вивчення клініко–параклінічних особливостей перебігу ПХС у дітей з алергією до пилку рослин встановлено клініко–імунологічні маркери ОАС та системних тяжких проявів ПХС.

Проведено оцінку ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням СЛІТ у дітей з березо-харчовим синдромом. Аналіз показників назальних та очних симптомів свідчить про значне поліпшення перебігу хвороби та зміну показників за бальними шкалами у дітей в основній групі, які отримували СЛІТ та елімінаційні заходи. Через 3 роки реєструється зменшення показників назальних та очних симптомів за даними шкали VAS (у 60 % дітей), потреби в фармакотерапії за даними комбінованої шкали CSMS (у 68,0 % дітей), що підтверджується результатами цитологічних досліджень і характеризується зниженням вмісту еозинофілів на 80,7 %.

У дітей групи порівняння, які отримували лише медикаментозну базисну терапію, виявлено поступове погіршення всіх показників з кожним роком та підвищення медикаментозного навантаження.

Визначені показники загального IgE були вище референтних значень у більшості дітей в декілька разів, Після лікування у дітей основної групи рівень загального IgE склав 56 (46-89) МО/мл, що підтверджує суттєве зниження даного показника в результаті СЛІТ терапії ( $p < 0,05$ ) і дорівнює норми референтних значень. Водночас в групі порівняння показник загального IgE поступово зростає і через 3 роки спостереження склав 435 (200-816) МО/мл.

Встановлено, що толерантність до свіжих яблук сформувалась у 48 % дітей через 2 роки лікування СЛІТ, через 3 роки – у 80 %; до свіжих персиків у 52 % – через 2 роки та у 68 % – через 3 роки. До фундука толерували 28 % дітей через 2 роки та відповідно – 48 % через 3 роки. Таким чином, після лікування 76 % дітей почали вживати в їжу свіжі яблука та персики.

Встановлено, що толерантність до горіхів формується повільніше у дітей з полінозом та березо–харчовим синдромом.

Доведена добра переносимість сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії. Місцеві реакції зареєстровані у 19 (76,0 %) пацієнтів і проявлялися свербжею язика, піднебіння та розцінювались як безпечні для хворого. У 6 (24,0 %) дітей відмічалися короткочасні болі в животі, які через 30 хвилин зникали самостійно. Важкі системні реакції не зареєстровані.

Науково обґрунтовано доцільність призначення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії з урахуванням даних результатів компонентної молекулярної алергодіагностики у дітей з ПХС.

**Ключові слова:** діти, поліноз, пилково-харчовий синдром, молекулярна алергодіагностика, сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія.

#### ANNOTATION

*Matvieieva S.Yu.* Optimization of diagnosis and treatment of children with pollinosis and cross–food allergy. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.10 – «Pediatric». – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»– Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the problem of increasing the efficiency of diagnosis and treatment of children with pollinosis associated with cross-food allergy based on the study of the sensitization of the primary and cross-reacting components of plant allergens, assessing the effectiveness of sublingual allergen-specific immunotherapy.

To study the prevalence of food allergy in children with respiratory allergy, 298 children were questioned, among them 241 children with respiratory allergy (AR and/or BA) and 57 children with somatic pathology, with regard to food allergy, the following data were taken into account: complaints, beginning and the



duration of the disease, seasonal aggravation, clinical manifestations, allergic reactions to food products, family allergy history, received medication therapy and its effectiveness.

A special questionnaire was developed to assess demographic data, the history of atopic disease, the symptoms of pollen-food allergy syndrome (PFS), and the presence of food allergies on suspected food allergens.

To determine sensitization to pollen of plants, skin prick tests with a set of commercial extracts of allergens were performed. For the determination of causative food allergens, skin «prick to prick» tests were applied with raw fruits, vegetables and nuts.

Clinical symptoms of hay fever were evaluated using the Combined Symptom Medication Score (CSMS) and the Visual Analogue Scale (VAS).

The determination of the total IgE and specific IgE antibodies to the pathogenesis-associated family (PR-10) proteins, profilins, polcalcins and nonspecific lipid transfer proteins (nsLTP) was performed with ImmunoCAP and ISAC (ThermoScientific, Upsala, Sweden).

To determine tolerance to causative food allergens, provocative tests were performed.

Immunocytochemical studies included the evaluation of IgE immunoglobulin expression on the cells of the smear-print from the nasal mucosa and the scab from the pharynx.

Cytological studies included an evaluation of the cell composition of the smears from the nasal mucosa membrane and scissors from the pharynx, which stained under the Romanovsky-Gimse, and microscopy was performed by counting the relative number of cells.

The results of the analysis of the clinical and allergic examination allowed to include 128 children with pollinosis, which were divided into 2 groups: a group of children with pollinosis and pollen-food syndrome (group 1), which consists of 60 patients and a group with pollinosis without pollen-food syndrome (group 2), which comprises of 68 children, and children without allergic pathology (n=20) were included as control group.

It was established that in the etiological structure of sensitization among the children, pollinosis caused by pollen of spring trees and weeds (37.5 % and 32.8 % respectively) prevailed, and pollen-food syndrome was registered in 60 children (46.9 %), among which in most cases diagnosed sensitization to spring trees and their combination (71.7 %).

Among children with pollinosis, males dominated - 78 (61.0 %), girls - 50 (39.0 %)( $p < 0.05$ ). In both groups boys were 1,5 times more than girls, which reflected general gender trend of the formation of allergy disease, including SAR in children. In the control group number of girls and boys was the same (by 50.0 %). PFS joins among children with pollinosis at the age of 14-17 years (40.0 % in group 1 versus 19.1 % in group 2,  $p < 0.05$ ).

It was found that the most characteristic clinical manifestation of hay fever was seasonal allergic rhinitis in both groups (in 52.9 % of children in group 2 and in 66.7 % of patients in group 1), in most children it was characterized by persistent (92.6 % - in children group 2 and 93.8 % of patients in group 1), moderate to severe (91.2 % in children in group 2 and 85.0 % in patients in group 1) course of the disease. In both groups of children, SAR was more often combined with allergic rinoconjunctivitis (52.5 % in group 2 and 66.7 % in group 1). Manifestations of food allergy in children of the 1 group were characterized in 100.0 % of patients with OAS, in which the most common symptom was pruritus of the throat due consumption of raw fruits, vegetables, nuts.

It was found that in 24 (40.0 %) children of OAS were combined with the development of systemic urticaria reactions and in 5 children (8.3 %) with the development of anaphylaxis. Most of the examined children were polysensitized (in 56.7 % of children in group 1 and 58.8 % in group 2,  $p > 0.05$ ), but this did not affect the formation of PFS as a risk factor.

It was found that among the vegetable food allergens, according to the questionnaire, in children with spring pollinosis were observed reactions after the use of hazelnuts (86.0 %), peanuts (20.9 %), apples (74.4 %), peaches (37.2 %), carrots (32.6 %). Other fruits and vegetables occur in rare cases. Summer pollinosis, caused by pollen of timothy grasses, was associated with the use of raw

tomatoes (22.2 %), melons (22.2 %) and chamomile tea (11.1 %). Weed pollinosis combined with the development of OAS after using bananas (25.0 %), melons (10.0 %), celery (5.0 %), peaches (50.0 %).

100.0 % sensitivity and prognostic value of the negative result to pollen allergen of spring trees and fresh fruits, vegetables were found during the evaluation of the results of skin prick tests.

The established risk factors for the formation of pollen-food allergy syndrome among infants are: male sex, family history of allergic diseases, duration of breastfeeding less than 6 months, late manifestation of the disease ( $\geq 7$  years), age of children with pollinosis older than 14 years, sensitization to birch trees pollen.

It has been established that pollen-food allergy syndrome is formed in 46.9 % of children with pollinosis, which is represented mainly by the following associations: birch-pollen syndrome (hazelnut, peanut, apple, peach, carrot - in 71.7 % of children), grass-pollen (4.2 % of children), ragweed-melon-banana (16.7 % of children).

Was made an assessment of the sensitization profiles of patients with pollinosis caused by pollen of spring trees, and was observed a significantly increased concentration of IgE to birch's major protein (rBet v 1) in 100.0 % of children (probably higher in group 1,  $p < 0.05$ ). Specific IgE of cross-reactive components of plant allergens - birch panallergens - rBet v 2, rBet v 4 were found in 14.0 % of children only in group 1, timothy grass rPhl p 7, rPhl p 12 in 14.0 % of children detected also only in group 1 ( $p < 0.05$ ). A strong direct correlation between the protein concentrations of cross-reactive birch pollen allergens (rBet v 2, rBet v 4) and timothy grass (rPhl p 7, rPhl p 12) ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.05$ ) was established, which was associated with the polysensitization and duration of the course of the examined patients.

It was established that the analysis of sensitization to cross-reactive proteins of birch trees (hazelnut - rCor a 1 (80,0 %;  $r_s = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ); apples - rMal d 1 (76,7 %;  $r_s = 0.73$ ,  $p < 0.05$ ), peach - rPru p 1 (48.3 %,  $r_s = 0.47$ ,  $p < 0.05$ ), carrots - rDau c 1 (32.6 %,  $r_s = 0,33$ ,  $p < 0.05$ ), alder - rAln g 1 (18.6 %), peanut - rAra h 8

(18.6 %), kiwi - rAct d 8 (7.0 %), celery rApi g 1 (7.0 %)) clinically coincided with the development of OAS in children after the use of these products. The development of urticaria among children with spring pollinosis group 1 was associated with sensitization to major proteins: birch - rBet v 1 ( $r_s=1.0$ ,  $p<0.05$ ), hazelnut - rCor a 1 ( $r_s=0.68$ ,  $p<0.05$ ), apple - rMal d 1 ( $r_s=0.68$ ,  $p<0.05$ ), peach - rPru p 1 ( $r_s=0.46$ ,  $p<0.05$ ), and the symptoms of anaphylaxis - with proteins – nonspecific lipid transfer proteins: hazelnut - rCor a 8 ( $r_s=1.0$ ,  $p<0.05$ ), peanut - nAra h 9 ( $r_s=0.75$ ,  $p<0.05$ ), mugwort - nArt v 3 ( $r_s=0.63$ ,  $p<0.05$ ). The development of urticaria in children with autumn pollinosis associated with sensitization to nonspecific lipid transfer proteins: mugwort - nArt v 3 ( $r_s=0.63$ ,  $p<0.05$ ), peach - rPru p 3 ( $r_s=0.62$ ,  $p<0.05$ ), walnut - rJug r 3 ( $r_s=0.23$ ,  $p>0.05$ ), hazelnut - rCor a 8 ( $r_s=0.63$ ,  $p<0.05$ ), peanut - nAra h9 ( $r_s=0.61$ ,  $p<0.05$ ).

Among all children with pollinosis, irrespective of the presence of cross-food allergy, sensitization is recorded to the major components of pollen allergens (birch - rBet v 1; timothy grass - rPhl p 1, rPhl p 5; ragweed - nAmb a 1; mugwort - nArt v 1) type of pollinosis. A low frequency of sensitization to panallergens (birch - rBet v 2, rBet v 4 - 10.2 %, timothy grass - rPhl p 7, rPhl p12 - 16.4 %, nArt v 3 - 7.0 %), which is associated with polysensitization and duration of hay fever in children.

For the first time new scientific data on the sensitization spectrum to regional causative-significant plant allergens and their cross-reactive components in children with PFS were obtained. It was proven that the presence of sensitization to PR-10 proteins correlates with symptoms of oral allergic syndrome (OAS), and sensitization to profilins and nonspecific lipid transfer proteins with duration of illness, polysensitization and severity of PFS in children.

The evaluation of the cell composition of the smear-imprint of the nasal mucosa was made, as a result of which, in both groups, it was found that eosinophils ( $30.40\pm 1.76$  % in the group 1,  $17.40\pm 0.50$  % in group 2, predominate among the cell populations) in comparison with the control group  $1.70\pm 0.24$  %,  $p<0.05$ ), decreased number of epithelium ( $37.00\pm 1.34$  % in the group 1,  $46.70\pm 0.86$  % in group 2 in

compared with the control group  $62.40 \pm 1.52$  %,  $p < 0.05$ ), which confirms the severity of the allergic eosinophilic inflammatory process.

The peculiarities of IgE expression on stroke-smear cells were studied: in children with PFS, significantly higher expression was detected ( $2.74 \pm 0.12$  and  $2.52 \pm 0.15$  points in group 1 versus  $2.22 \pm 0.15$  and  $2.0 \pm 0.11$  points in group 2, respectively,  $p < 0.05$ ) compared with the control group ( $0.21 \pm 0.02$  points and  $0.19 \pm 0.01$  points,  $p < 0.05$ ), which confirms IgE-dependent mechanism of inflammation. Direct correlation dependence of markers of local inflammation with severity of pollinosis and edema syndrome in the examined children was established ( $r_s = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ).

It is proved that in such children, regardless of the presence of PFS, chronic allergic eosinophilic inflammation in the respiratory tract and the pharynx, the intensity of which is correlated with OAS, is formed. On the basis of the comprehensive study of clinical and paraclinical characteristics of the PFS in children with pollen allergy, clinical and immunological markers of OAS and systemic severe manifestations of the PFS have been established.

The evaluation of the effectiveness of the treatment-prophylactic complex with use of SLIT in children with birch-pollen syndrome. Analysis of indicators of nasal and ocular symptoms indicates a significant improvement in the course of the disease and a change in the scores for children in the main group receiving SLIT and elimination measures. After 3 years registered the reduction of nasal and ocular symptoms according to the VAS scale (60 % in children), the need for pharmacotherapy according to the combined scale of CSMS (in 68.0 % in children), which is confirmed by the results of cytological studies and is characterized by a decrease in the content of eosinophils at 80,7 %.

In the children of the comparison group which received only medication-based baseline therapy, a gradual deterioration of all indicators with each passing year and a rise in the medication load were observed.

The determined values of total IgE were higher than the reference values in most children several times. After treatment in the children of the main group, the level of total IgE was 56 (46-89) kU/l, which confirms a significant decrease in this

indicator as a result of LOI therapy ( $p < 0.05$ ) and is equal to the reference values. At the same time, in the comparison group, the overall IgE rate gradually increased and after 3 years of follow-up was 435 (200-816) kU/l.

It was established that tolerance to fresh apples was formed in 48 % of children in 2 years of treatment of SLIT, after 3 years - in 80 %; to fresh peaches in 52 % - in 2 years and in 68 % - in 3 years. 28.0 % of children were tolerated to hazelnuts in 2 years and 48 % in 3 years respectively. Thus, after treatment, 76 % of children started eating fresh apples and peaches. It has been established that tolerance to nuts is more slowly formed in children with pollinosis and birch-pollen syndrome.

A good tolerance to SLIT is proved. Local reactions are registered in 19 (76.0 %) of patients showed an itchy tongue, palate and were regarded as safe for the patient. In 6 (24.0 %) children, had a short-term abdominal pains, which disappeared after 30 minutes. Severe systemic reactions are not registered.

The expediency of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) has been scientifically substantiated, taking into account the results of component resolved diagnosis in children with PFS.

**Keywords:** children, pollinosis, pollen-food syndrome, component resolved diagnosis, sublingual allergen-specific immunotherapy.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, та ін. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. *Астма та алергія*. 2014;4:60–65. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

2. Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Поллиноз и пищевая перекрестная реактивность. *Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія*. 2016;1:13–16 (здобувач виконав літературний пошук, клінічні спостереження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

3. Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Алергічний риніт у дітей: на допомогу лікарю–педіатру. *Здоровье ребенка*. 2016;5(73):137–140. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

4. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей: оцінка ефективності левоцетиризину. *Современная педиатрия*. 2016;3(75):85–90. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

5. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Ефективність монтелукасту у дітей з алергічним ринітом. *Современная педиатрия*. 2016;4(76):57–61. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

6. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, та ін. Сучасні погляди на пилково–харчовий синдром. *Перинатология и педиатрия*. 2017;4(72):84–88. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

7. Матвєєва СЮ. Клініко–анамнестичні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. *Перинатология и педиатрия*. 2018;3(75):88–93. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

8. Matvieieva S, Umanets T, Lapshyn V, Haiduchyk H, Antipkin Yu. Pollen–food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. *Eureca: Health sciences*. 2019;Vol.2(20):3–11. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00879>. (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

9. Матвєєва СЮ, Уманець ТР. Ефективність сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з весняним полінозом та пилково–

харчовим синдромом. *World Science*. 2019;3(43),Vol.2:34–41. DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31032019/6409](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31032019/6409). (здобувач здійснив добір відповідних груп хворих, статистично опрацював і проаналізував результати, підготував статтю до друку).

10. Антипкін ЮГ, Матвєєва СЮ, та ін. Розповсюдженість пилкової сенсibilізації у дітей з алергічними захворюваннями м. Києва та Київської області. Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6–7 квітня 2017 року, Київ. – С.3. Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлено тези до друку.

11. Матвєєва СЮ. Особливості сенсibilізаційного профілю дітей з пилково-харчовим синдромом. Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6–7 квітня 2017 року, Київ. – С.3. (здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлено тези до друку).

12. Umanets T, Antipkin U, Matvieieva S, et al. The association between local and systemic immune response in seasonal allergic rhinitis children with or without pollen food syndrome. *Allergy*. 2018;Vol.73.Suppl.105.

13. Антипкін Ю.Г., Матвєєва С.Ю. та ін. Клініко–імунологічні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XIII конгресу педіатрів України. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018;Т.12(3):8. (здобувачем зібрав, систематизував та проаналізував матеріал, підготував тези до друку).

14. 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.

15. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, та ін. Ефективність сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з березо–харчовим синдромом. *Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія*.



*Матеріали науково–практичної конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». 2019;2(115):63–64. Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлено тези до друку.*

16. Патент на корисну модель № 128617 UA, МПК 51 А61В 10/01 G01N33/00 G01N5/00. Спосіб діагностики орального алергічного синдрому у дітей з сезонним алергічним ринітом / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, С.Ю. Матвеева; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії наук України». – № u 2018 04060, заявл. 13.04.2018; опубл. 25.09.2018, Бюл. № 18 (здобувачу належить ідея корисної моделі, ним було проведено аналітичний огляд, виконано літературний пошук, зроблені діагностичні дослідження, статистично опрацьовані та проаналізовані результати).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНОЗУ З ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ У ДІТЕЙ.....	28
1.1 Актуальні аспекти формування етіології та патогенезу полінозу у дітей з пилково-харчовим синдромом .....	28
1.2 Особливості діагностики полінозу у дітей з пилково- харчовим синдромом .....	40
1.3 Роль перехресно-реагуючих протеїнів в маніфестації харчової алергії у дітей з полінозом .....	42
1.4 Сучасні підходи до фармакотерапії та алерген-специфічної імунотерапії .....	45
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ПОЛІНОЗУ У ДІТЕЙ З ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ .....	61
3.1 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих .....	61
3.2 Фактори ризику формування пилково-харчового синдрому у дітей .....	69
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ СЕНСИБІЛІЗАЦІЙНОГО ПРОФІЛЮ ДІТЕЙ З ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ПОЛІНОЗУ .....	73
4.1 Значення шкірних тестів в діагностиці пилково-харчового синдрому у дітей зі стандартними алергенами та «прик-прик» тестів зі свіжими фруктами, овочами, горіхами.....	73
4.2 Особливості сенсibilізації до перехресно-реагуючих протеїнів у дітей з пилково-харчовим синдромом .....	79

	19
4.2.1 Особливості профілю сенсibilізації у дітей з весняним полінозом .....	80
4.2.2 Особливості профілю сенсibilізації у дітей з літнім полінозом.....	88
4.2.3 Особливості профілю сенсibilізації у дітей з осіннім полінозом .....	91
4.3 Взаємозв'язок між клінічними проявами пилково-харчового синдрому та сенсibilізацією до перехресно-реагуючих білків у дітей з полінозом.....	95
4.4 Особливості цитологічних маркерів локального запалення слизових верхніх дихальних шляхів .....	99
4.5 Особливості експресії імуноцитохімії атопії .....	103
<b>РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН- СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ПОЛІНОЗОМ ТА ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ .....</b>	<b>110</b>
5.1 Прогнозування ефективності АСИТ за результатами компонентної алергодіагностики .....	110
5.2 Оцінка ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії із застосуванням рослинних алергенів у дітей з березо-харчовим синдромом та формування толерантності до причинно-значущих харчових алергенів.....	114
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>127</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>146</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>149</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>150</b>
<b>ДОДАТОК 1 АНКЕТА ДЛЯ ЗБИРАННЯ АЛЕРГОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ .....</b>	<b>168</b>
<b>ДОДАТОК 2 СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА .....</b>	<b>170</b>
<b>ДОДАТОК 3 АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>172</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- A3 – алергічні захворювання
- АСІТ – алерген–специфічна імунотерапія
- БА – бронхіальна астма
- ВШ – відношення шансів
- ОАС – оральний алергічний синдром
- ПХС – пилково–харчовий синдром
- ПЦ+ – позитивна прогностична цінність
- ПЦ– – негативна прогностична цінність
- САР – сезонний алергічний риніт
- САРК – сезонний алергічний ринокон’юнктивіт
- СЛІТ – сублінгвальна алерген–специфічна імунотерапія
- ХА – харчова алергія
- ШПТ – шкірні прик–тести
- VAS – візуальна аналогова шкала
- CSMS – комбінована шкала оцінки симптомів та потреби у фармакотерапії
- IgE – імуноглобулін
- PR–10 – патогенез–асоційована родина білків
- nsLTP – білки–неспецифічні переносники ліпідів
- nAmb a 1 – головний алерген пилку амброзії
- nArt v 1 – головний алерген пилку полину
- nArt v 3 – білок–неспецифічний переносник ліпідів пилку полину
- nAra h 9 – білок–неспецифічний переносник ліпідів арахісу
- rBet v 1 – головний алерген пилку берези
- rBet v 2 – профілін, мінорний алерген пилку берези
- rPhl p 1, rPhl p 5 – головні алергени пилку тимофіївки
- rPhl p 7 – полькальцин, мінорний алерген пилку тимофіївки
- rPhl p 12 – профілін, мінорний алерген пилку тимофіївки

- rAra h 8 – білок арахісу, гомолог родини Vet v 1
- rCor a 1 – білок фундука, гомолог родини Vet v 1
- rCor a 8 – білок–неспецифічний переносник ліпідів фундука
- rPru p 1 – білок персика, гомолог родини Vet v 1
- rPru p 3 – білок–неспецифічний переносник ліпідів персика
- rMal d 1 – білок яблука, гомолог родини Vet v 1
- rDau c 1 – білок моркви, гомолог родини Vet v 1
- rAln g 1 – білок вільхи, гомолог родини Vet v 1
- rAct d 8 – білок ківі, гомолог родини Vet v 1
- rAri g 1 – білок селери, гомолог родини Vet v 1

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми).**

Алергічна патологія – глобальна медико–соціальна проблема в усьому світі. Поширеність її зростає з кожним роком і, за даними епідеміологічних міжнародних досліджень, за останні роки набула пандемічних масштабів [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Відмічається більш важкий перебіг алергічних захворювань (АЗ) та збільшення числа поєднаних форм алергічної патології.

Значне місце в структурі АЗ у дітей займають полінози – близько 29,0 % [8, 37, 38]. Підвищення захворюваності на сезонну алергію тісно пов'язано з урбанізацією та індустріалізацією.

У 40,0–70,0 % хворих поліноз поєднується з харчовою алергією (ХА) на продукти рослинного походження (фрукти, овочі, горіхи), яка у частини пацієнтів може набувати важкого перебігу [27, 37, 65, 66, 67, 68, 69]. При цьому у формуванні ХА у хворих з полінозом лежить перехресна реактивність між близькоспорідненими молекулами пилку та рослинними харчовими алергенами [27, 28]. У дітей значимість проблемі пилково–харчового синдрому (ПХС) надає особливість формування системного алергічного запалення з залученням не тільки слизових кон'юнктиви, респіраторного тракту, шкіри, але і слизових шлунково–кишкового тракту, серцево–судинної системи, іноді з розвитком анафілаксії, що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування та прогноз захворювання [40, 76, 122, 123, 124].

Однак, до теперішнього часу залишаються не вивченими і потребують подальших розробок ряд аспектів даної проблеми, а саме: вивчення клініко–патогенетичних особливостей формування та перебігу запального процесу у дітей з ПХС, експресії локальних маркерів запального процесу та їх залежність від тяжкості перебігу полінозу, і клінічних проявів ХА, не визначені критерії ранньої діагностики та підходи до лікування даної категорії дітей [131].

Виникнення полінозу зумовлене взаємодією екзогенних та ендогенних провокуючих факторів, серед яких особливе місце займає спадкова схильність, кліматично–географічні особливості полінації регіону [45, 138]. З цих позицій, актуальним є вивчення не тільки регіональних етіологічних чинників, але і профілю сенсibilізації дітей до первинних (мажорних) та перехресно реагуючих (мінорних) компонентів рослинних алергенів, що може суттєво підвищити ефективність як діагностики, так і лікування даного контингенту дітей [41, 129, 130]. В сучасній літературі існують лише поодинокі закордонні і відсутні вітчизняні дані стосовно цієї проблеми у дітей.

Поліноз – класичне atopічне захворювання, в лікуванні якого провідна роль належить алерген–специфічній імунотерапії (АСІТ) [15, 16, 80, 86, 121]. Встановлено, що АСІТ – єдиний метод лікування, що здатний змінити патофізіологічні механізми atopічних захворювань, сприяти стійкій ремісії, знизити потребу у медикаментозному лікуванні та запобігти розвитку полісенсibilізації [15]. В останні роки велике значення приділяється розробці неінвазивних методів АСІТ, зокрема, сублінгвальному [77]. Її використання може мати провідне значення у формуванні місцевої імунологічної толерантності з боку слизових як респіраторного, так і шлунково–кишкового тракту до рослинних алергенів у дітей з ПХС.

Однак, існує низка суперечливих аспектів специфічної алергодіагностики та імунотерапії стосовно дітей з ПХС, що обмежує можливості своєчасного лікування значної частини хворих.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення факторів ризику, особливостей клінічного перебігу, спектру сенсibilізації до регіональних алергенів та їх перехресно–реагуючих компонентів, а також оцінки ефективності комплексної терапії ПХС у дітей, що обумовлює доцільність проведення даного наукового дослідження.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково–дослідної роботи ДУ «Інститут

педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» «Розробити методи діагностики та лікування дітей з респіраторною та перехресною харчовою алергією із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії», 2016–2018 рр., (державний реєстраційний номер 01.16.U001204). Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи.

**Мета:** підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з полінозом поєднаним з перехресною харчовою алергією шляхом вивчення сенсibilізації до первинних і перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, оцінки ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити фактори ризику формування та особливості клінічного перебігу полінозу у дітей, які мають перехресну харчову алергію.
2. Визначити особливості сенсibilізації до первинних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів у дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією.
3. Вивчити інформативність методів діагностики пилково-харчового синдрому у дітей (анкетування, шкірного «прик-прик» тесту зі свіжими фруктами та овочами).
4. Встановити особливості експресії локальних маркерів запалення та визначити кореляційну залежність між ступенем їх виразності та тяжкістю перебігу полінозу у дітей з харчовою алергією.
5. Оцінити ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей з пилково-харчовим синдромом.

*Об'єкт дослідження* – поліноз у поєднанні з перехресною харчовою алергією у дітей.

*Предмет дослідження* – фактори ризику розвитку пилково-харчового синдрому, клініко-параклінічні особливості перебігу полінозу та перехресної



харчової алергії, спектр сенсibilізації до первинних та перехресно–реагуючих компонентів рослинних алергенів, локальні маркери запалення слизової оболонки носоглотки, ефективність лікувально–профілактичних заходів із застосуванням фармакотерапії, дієтотерапії та сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з пилюково–харчовим синдромом.

**Методи дослідження.** Анамнестичні, клінічні, катамнестичні, алергологічні, імунологічні, імуноцитохімічні, цитологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено теоретичні знання, які стосуються ПХС у дітей: встановлено фактори ризику розвитку ХА у дітей з полінозом, визначено основні клінічні причинно–значущі асоціації між рослинними та харчовими алергенами та особливості їх перебігу у дітей.

Вперше отримано нові наукові дані щодо спектру сенсibilізації до регіональних причинно–значущих рослинних алергенів та їх перехресно–реагуючих компонентів у дітей з ПХС. Доведено, що наявність сенсibilізації до PR–10 протеїнів корелює з симптомами орального алергічного синдрому (ОАС), а сенсibilізації до профілінів та неспецифічних переносників ліпідів з тривалістю хвороби, полісенсibilізацією та тяжкістю перебігу ПХС у дітей.

Вперше визначено особливості експресії локальних біомаркерів запалення в слизовій носоглотки у дітей з ПХС. Доведено, що у таких дітей незалежно від наявності ПХС формується хронічне алергічне еозинофільне запалення в дихальних шляхах і задній стінці глотки, інтенсивність якого корелює з ОАС. На підставі комплексного вивчення клініко–параклінічних особливостей перебігу ПХС у дітей з алергією до пилюку рослин встановлено клініко–імунологічні маркери ОАС та системних тяжких проявів ПХС.

Науково обґрунтовано доцільність призначення сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії (СЛІТ) з урахуванням даних результатів молекулярної алергодіагностики у дітей з ПХС.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для удосконалення надання медичної допомоги дітям з полінозом вперше розроблено та

запропоновано в практику охорони здоров'я анкету–опитувальник для скринінгу ПХС та визначено вірогідні фактори ризику.

З метою покращення ранньої діагностики ПХС у дітей, визначення тяжкості перебігу та моніторингу стану дітей на тлі АСІТ вперше запропоновано удосконалений метод діагностики («Спосіб діагностики орального алергічного синдрому у дітей», патент на корисну модель № 128617, Україна), доведена доцільність застосування шкірної алергодіагностики методом «прик–прик» зі свіжими фруктами та овочами, визначена його специфічність та чутливість.

Доведена клінічна ефективність СЛІТ алергеном берези у дітей з ПХС щодо контролю респіраторних симптомів та формування толерантності до причинних харчових алергенів.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати наукових досліджень, які відображені в дисертації, впроваджені в практику роботи педіатричних відділень НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ), обласних дитячих клінічних лікарень (м. Івано–Франківськ, м. Харків, м. Чернівці), Вінницького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Бориспільської ЦРЛ, міської дитячої поліклініки № 1 (м. Харків); відділеннях дитячої алергології ДМКЛ № 2 м. Києва, ДМКЛ № 5 м. Дніпро. Матеріали дисертації впроваджені в учбовий процес лікарів–інтернів на кафедрах дитячих хвороб факультету післядипломної освіти ДВНС «Івано–Франківський національний медичний університет», кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним, самостійним дослідженням. Автором самостійно проведено літературний та патентний пошук, узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література за темою роботи, визначено мету та задачі дослідження, сформовані групи спостереження,

обрані методики досліджень, виконано відбір хворих, проведено клінічне обстеження дітей, аналіз та оцінка отриманих результатів досліджень. Автором особисто сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичне опрацювання даних. Дисертантом написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження отриманих результатів у лікувальну та клінічну практику. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були викладені на міжнародному конгресі ЕААСІ (м. Мюнхен, 2018), міжнародній конференції ЕААСІ «Pediatric allergy and asthma meeting» (м. Лондон, 2017); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей» (м. Київ, 2015, 2016); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» (м. Київ, 2017); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ, 2017, 2018); III Національному Конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 2018).

**Публікації.** Основні положення дисертації повністю викладено у 15 друкованих наукових працях, з них 8 статей опубліковано в фахових журналах. Отримано патент України на корисну модель.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНОЗУ З ПИЛКОВО- ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ У ДІТЕЙ

#### 1.1. Актуальні аспекти формування етіології та патогенезу полінозу у дітей з пилково-харчовим синдромом

Алергічна патологія є глобальною медико-соціальною проблемою у всьому світі, поширеність якої з кожним роком зростає [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Значне місце в структурі АЗ у дітей займають полінози. Сезонний алергічний риніт (САР) є поширеним захворюванням, яким страждає від 10 до 30 % дітей та дорослих у Сполучених Штатах Америки та країнах Європи [8].

Деякі автори повідомляють про подальші значні темпи зростання цієї патології. Поширеність бронхіальної астми (БА), алергічного риніту/ринокон'юнктивіту (АР/АРК) та атопічного дерматиту (АД) систематично оцінювалася приблизно у 1,2 мільйона дітей (98 країн світу) за даними Міжнародного дослідження БА та алергії в дитячому віці (ISAAC). Загальна поширеність симптомів АР/АРК у дітей віком 6-7 років становить 8,5 % та у дітей 13-14 років - 14,6 % [9].

За даними (ISAAC) поширеність полінозів у дітей віком 13-14 років становила 2,1 % серед загальної кількості. Поширеність в інших регіонах: 29,5 % в Африці, 23,9 % в Азії, 20,1 % у східному Середземномор'ї, 15,8 % в Індії, 23,7 % у Латинській Америці, 33,3 % в Північній Америці, 12,3 % в Північній та Східній Європі, 39,8 % в Океанії та 21,2 % у Західній Європі [9].

За результатами дослідження, яке проводилося згідно протоколу GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) у 2008-2009 рр., розповсюдженість симптомів АР у підлітків 15-18 років склала 34,2 %, при проведенні поглибленого обстеження у 10,4 % випадків діагноз АР був

підтверджений, що у 2 рази вище ніж інформація за даними офіційної статистики [10].

Розповсюдженість АР в Російській Федерації складає 18-38 % [11]. В Україні показники як поширеності, так і захворюваності АР залишаються низькими [12].

За даними С.М. Недельської та співавторів, поширеність полінозів серед дітей в Україні досягає 10 % [13]. Нажаль не існує взагалі вітчизняних даних про поширеність полінозу з ПХС у дітей та поодинокі праці про вивчення цього питання у дорослих в Україні. Це свідчить про гіподіагностику даної патології. Однією з причин гіподіагностики у дітей є той факт, що діти недостатньо вербалізують свої симптоми, тому в них частіше, ніж у дорослих, поліноз не діагностується і, відповідно, не лікується своєчасно [14].

Слід зазначити, що дані офіційної статистики не враховують наявність АР у дітей з БА, оскільки 60-80 % дітей з БА страждають на АР [2]. Хлопчики хворіють частіше. У віковій групі до 5 років розповсюдженість АР нижча, підйом захворюваності відмічають у ранньому шкільному віці [15]. Первинна маніфестація захворювання, як правило, відбувається у віці 3-9 років. У дітей раннього віку ми майже не зустрічаємося з проявами сезонної алергії, але в поодиноких випадках її розвиток можливий і в цій віковій групі [16]. За світовими даними до 14 років хлопчики хворіють у 2 рази частіше, а у віці від 15 до 50 років – жінки. Статистика свідчить, що 50 % пацієнтів з полінозом починають хворіти у віці до 15 років, 90 % - до 30 років [17, 18].

Ризик розвитку полінозу збільшується у дітей, батьки яких мають АР, БА, АД або поліноз [19]. Нещодавнє дослідження, яке проводилось у Швеції, показало, що діти, народжені батьками з АЗ, мають більше шансів на розвиток АР у 1,8-8,8 разів. Відомо, якщо один з батьків страждає АР, то ризик розвитку захворювання складає 26 %, якщо - обидва батьки, то ризик зростає вдвічі і складає – 52 % [20, 21].

Поширеність АЗ в індустріалізованому світі зростає: симптоми полінозу частіше виникають у мешканців міст в 4-6 разів, аніж сіл, де забруднення навколишнього середовища значно менше [1, 17, 18].

Існує багато факторів ризику, які сприяють розвитку сенсibiliзації, в тому числі і пилкової: спадкова схильність до atopії, обтяжений сімейний алергоанамнез, високий рівень загального IgE, місце народження (зона високої концентрації рослинного пилку), місяць народження (діти, що народилися в сезон цвітіння рослин, мають більше шансів захворіти), нераціональне харчування, забруднення атмосферного повітря (різні види поллютантів – промислові, хімічні – озон, оксид азоту, двоокис сірки), ксенобіотики – змінюють хімічний склад пилкових зерен та сприяють накопиченню токсичних компонентів [18].

Іншими тригерами АР можуть виступати інфекції (респіраторно-синцитіальна, аденовірусна, бокавірусна), неспецифічні подразники, тютюновий дим, холодне повітря. Максимальна поширеність АР реєструється у дітей, які мешкають поблизу жвавих автомагістралей [13].

Серед медикаментозних засобів частими чинниками АР та БА є аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби. На тяжкість перебігу АР також впливають циркадні (добові) ритми, при яких більшість пацієнтів спостерігають посилення проявів симптомів у ранковій годині [22].

Неможливо пояснити зростання АЗ впливом тільки одного з факторів. В більшості випадків для розвитку АЗ потрібен вплив декількох специфічних агентів. При цьому треба пам'ятати, що будь-який вплив факторів зовнішнього середовища може мати значення тільки при наявності генетичної схильності до atopії [23].

Поліноз (від англ. pollen - пилок) - це класичне алергічне захворювання (IgE-обумовлене), яке викликане пилом рослин та характеризується гострими запальними змінами у слизових оболонках, головним чином дихальних шляхів та очей. Захворювання має чітко повторювану сезонність, яка збігається з періодом цвітіння деяких рослин [24, 25].

Виникнення полінозу обумовлено взаємодією екзогенних та ендогенних провокуючих факторів, серед яких особливе місце займають спадкова схильність, кліматично-географічні особливості цвітіння рослин в регіоні [24]. Етіологічна структура пилкової сенсibiliзації характеризується суттєвими регіональними відмінностями. Це також пояснюється тим, що практично кожен регіон має відмінний рослинний покрив, свій ландшафт.

Внаслідок широкої пропаганди здорового способу життя відбувається зростання частки рослинних продуктів в раціоні людини, незважаючи на те, що овочі та фрукти здатні викликати широкий спектр алергічних реакцій, в тому числі і анафілактичних [26, 27, 28].

Вивчення питань формування пилкової сенсibiliзації, етіологічна діагностика, специфічна терапія та профілактика полінозу неможлива без вивчення питань екології пилку, в межах яких розглядаються продукція та транспорт пилових зерен [29]. Завдяки аеропалінологічним дослідженням виявлений зв'язок між захворюваністю на поліноз та концентрацією пилку рослин в атмосфері. Інформація про склад та концентрацію пилку у повітряному басейні міст дозволяє покращити діагностику алергічних захворювань цієї групи, планувати комплекс профілактичних та лікувальних заходів і скоротити кількість загострень хвороби. Такі дані актуальні і для самих пацієнтів [16].

За даними світових досліджень доведено, що етіологічним фактором полінозу можуть бути тільки частки рослин, які містять антигенний матеріал (а не їх ароматичні сполуки або масла, на які можливі тільки псевдоалергічні реакції). Також доведена синергічна дія на організм людини пилку рослин та пилових частинок в атмосфері.

Забруднювачі повітря викликають як пошкодження пилку, так і пошкодження слизових респіраторного тракту. Пошкодження ними пилку сприяє зміні її антигенів, забруднений пилок індукує цитотоксичні реакції, сенсibiliзацію, підвищує реактивність слизових оболонок носу та бронхів [30]. Забруднення пилку подовжує терміни палінації алергенних рослин в

зонах промислових викидів та змінює антигенну структуру пилку, що сприяє підвищенню її алергенності, впливаючи на її генетичний апарат [31].

Суттєвий вплив на тривалість цвітіння рослин мають погодні умови. Під час опадів концентрація пилку досить низька, проте подовжується сам період цвітіння. У теплі дні кількість пилоквих зерен у повітрі збільшується, але час періоду вегетації скорочується [32, 33].

Перший пік захворюваності на поліноз – весняний – викликаний пилом дерев (з квітня до кінця травня). Серед дерев вираженою алергічною активністю володіє – береза, вільха, ліщина, клен, ясен, платан. Другий, весняно-літній, підйом захворюваності викликає цвітіння злаків з початку червня до кінця липня. Найбільшою алергічною активністю володіє – тимофіївка, костриця, їжа збірна, пирій, райграс, лисохвіст. Третя хвиля (липень – вересень) – пов'язана з пилом бур'янів (амброзія, полин, циклахена, лобода). Таким чином, для полінозу характерна сезонність, яка пов'язана з періодом цвітіння тих чи інших рослин [18, 24]. Тому при вивченні полінозу особливе значення приділяється його географічній епідеміології, яка розкриває регіональні особливості етіології, розповсюдженості, часу загострення хвороби [34].

Для того, щоб викликати розвиток захворювання, пилок повинен мати такі властивості: утворюватися вітрозпилувальними рослинами, які широко представлені в даному регіоні і продукують пилок у великій кількості; легкість, летючість, невеликі розміри пилку (до 35 мкм); виражену алергенну активність [24].

Глобальне потепління призвело до збільшення тривалості полінації рослин, зростанню середньорічної концентрації аероалергенів у повітрі та характеризується сезонними коливаннями й регіональними відмінностями. Погодні умови взимку та ранньою весною впливають на середню тривалість сезону цвітіння та відповідно на загальний цілорічний рівень аероалергенів [35].



Строки полінації рослин та їх структура в різних регіонах України мають свої особливості. В нашій країні виділяються декілька аеропалінологічних зон: північна, центральна, південна та субтропічна. В центральному регіоні (Київ та Київська область) у пробах з лісової та лісостепної зони переважає пилок дерев, а в степовій зоні – пилок трав. Крім того, встановлено, що в зоні широколистих лісів загострення полінозу триває дещо коротше, ніж в зонах степу, і клінічні прояви пилкової алергії тривають з кінця квітня до серпня-вересня. У м. Києві найвищий рівень звернень за медичною допомогою реєструється в червні – липні, переважно з приводу поєднаної сенсibiliзації до злакових трав [18, 24]. Загалом по всій території України весь період загострень проявів сезонної алергії триває протягом 5-6 місяців [35, 36, 37].

Вивчення особливостей структури полінозу та полінозу з ПХС у дітей в м. Києві та Київській області (яка відноситься до лісостепової зони України) є актуальним завданням. Вирішення цього питання допоможе спрогнозувати вірогідність розвитку ПХС у дітей з полінозом в даному регіоні. Все вищезазначене зумовлює актуальність вивчення проблеми перехресної алергії до пилкових та харчових алергенів рослинного походження.

Актуальність теми поєднання полінозу та ПХА підтверджується статистичними даними, що для 40-70 % хворих на поліноз властива наявність харчової алергії (ХА) [26]. З позицій сучасної алергології та клінічної імунології ХА розглядається як зумовлений імунологічними механізмами клінічний прояв гіперчутливості організму після надходження харчових АГ до харчового тракту [38]. При цьому в основі формування харчової алергії лежить перехресна реактивність між спорідненими молекулами пилку та рослинних харчових алергенів (АГ) [39].

Стан, при якому локальні алергічні прояви – оральний алергічний синдром (ОАС) - поєднуються з системними алергічними реакціями, чи виникають при одних системних реакціях на рослинні харчові алергени у пацієнтів з полінозом називається пилково-харчовий синдром (ПХС). При

цьому кислото- і термолабільні протеїни індукують значно ширший спектр клінічних реакцій: від ОАС до загрозливого для життя анафілактичного шоку (АШ) [40, 41, 42]. Проблема ПХС у дітей набуває значущості через формування системного алергічного запалення із залученням не тільки слизових оболонок кон'юнктиви, респіраторного тракту та шкіри, але й слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування і прогноз захворювання [1].

У 1942 році було перше повідомлення, що декілька пацієнтів з полінозом мали алергічні реакції при вживанні рослинної їжі внаслідок перехресної реактивності з гомологічними епітопами, що зустрічаються в них [27].

Відомо, що близька 70 % пацієнтів із сенсibilізацією до берези мають прояви ПХС, 20 % пацієнтів з сенсibilізацією до трав та бур'янів за результатами багатьох змішаних досліджень серед дорослих та дітей [36, 43]. За даними в Італії 24-29 % дітей з полінозом мають ПХС, у Швеції – 25 %. Є обмежені дані з Північної Америки – 5 % дітей страждають ПХС при полінозі [44].

Поширеність ПХС залежить від географічного розташування регіону. В різних областях поліноз обумовлений сенсibilізацією до пилку різних таксономічних груп. Також розрізняються харчові звички населення та способи приготування їжі. Наприклад, в Північній Європі найбільш значущою причиною полінозу є пилок берези і 70 % (за деякими даними – 80 %) пацієнтів страждають проявами ОАС [45, 46, 47]. При цьому найбільш значущі продукти – це горіхи (фундук та грецькі), а також фрукти родини Rosacea та ківі.

В Південній Європі домінує поліноз, який викликаний злаковими та бур'янами, а причиною ОАС при цьому є фрукти родини Rosacea. Алергія до бананів та дині частіше зустрічається в Північній Америці і асоційована до пилку амброзії. В Японії пилкова алергія пов'язана з пилком японського

кедру та ОАС зустрічається лише у 7-17 % хворих, при цьому харчову алергію частіше викликають ківі та диня [48].

За даними, отриманими в ході дослідження «Alergologica 2005», саме свіжі фрукти відповідальні за третину всіх реакцій, які пов'язані з ХА, тоді як овочі – тільки за 7 % з них [34]. Значимість проблеми пилково-харчового синдрому (ПХС) у дітей надає формування поліморфізму клінічних проявів системного алергічного запалення із залученням не тільки слизових оболонок кон'юнктиви, респіраторного тракту та шкіри, але і слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування і прогноз захворювання [1].

Характерні шкірні прояви – це кропив'янка, оральний алергічний синдром (ОАС), при якому спостерігається свербіж, поколювання, набряк губ, можливий набряк язика, піднебіння, глотки, які можуть супроводжуватися ангіонабряком легкого або середнього ступеня важкості, а також АД. ПХС є обумовленим гомологічними термолабільними протеїнами свіжих фруктів, овочів та пилку рослин.

Алергічна реакція до фруктів і овочів може бути істинною або перехресною, коли причинним алергеном є пилок рослин [25, 38]. В більшості випадків прояви хвороби носять локальний легкий перебіг та у деяких пацієнтів проходять транзиторно. Пацієнт взагалі може не відчувати симптомів, якщо овочі чи фрукти пройшли кулінарну обробку. Практично всі хворі з ПХС мають в анамнезі алергічний риніт чи ринокон'юнктивіт та орофарингеальні симптоми, які пов'язують з полінозом чи АР і не повідомляють про це лікарю [49].

Своє сучасне значення ОАС придбав після того, як Ortolani зі співавторами, описав прояви ОАС, які виникали при вживанні в їжу свіжих овочів та фруктів у 262 пацієнтів із сенсibiliзацією до пилку берези [40, 50]. ОАС – це локальні реакції на рослинну їжу, які виникають на слизових оболонках.

Найтяжчим проявом ХА є анафілактичний шок. Серед симптомів анафілаксії, на перший план виходять шкірні прояви (84 %), кардіо-васкулярні (72 %), респіраторні (68 %). До більш рідкісних клінічних проявів відносяться зміни з боку кровоносної, сечовидільної та нейроендокринної систем та ін. [38].

Перехресні реакції між харчовими алергенами та пилом рослин обумовлені загальними антигенними детермінантами, що містяться у складі цих алергенів [18, 26, 34, 49, 51]. При цьому під перехресною алергічною реакцією розуміють той факт, що людина патологічно реагує не тільки на алергени однакового походження. Причина полягає в тому, що і в інших джерелах зустрічаються аналогічні за своїм складом дуже подібні алергени. Вони можуть вразити одну і ту ж або навіть іншу систему органів, з якими контактували різні за походженням, але подібні за антигенним складом алергени, зокрема рослинний пилок та відповідні фрукти/овочі [26].

Для достовірного виникнення перехресної реакції достатньо 70 % ідентичності амінокислотної послідовності в білках алергенів [39]. Перехресні реакції існують не тільки між пилковими алергенами, але і між пилом та плодами, листям, стеблами рослин – як всередині одного виду, так і серед рослин різних видів. Саме тому у хворих на поліноз симптоми захворювання можуть проявлятися в будь-яку пору року, внаслідок вживання в їжу свіжих фруктів, овочів, горіхів, меду, спецій та ін. [39]. Серед ХА тваринного походження також можливий розвиток перехресних реакцій.

Кожен рослинний продукт може містити кілька різних алергенів, які мають різноманітні фізико-хімічні характеристики і в значній мірі визначають клінічні прояви алергії [26, 38]. Досить висока поширеність сенсibilізації до пилку дерев сприяє розвитку ПХА до харчових білків рослинного походження (плодів кісточкових та горіхів) та формуванню ПХС у пацієнтів з полінозом [49].

Наявність ПХС значно погіршує якість життя пацієнтів з полінозом. Реакції на рослинну їжу, на відміну від реакцій на пилок, можуть виникати

впродовж цілого року. Діти молодшого віку з полінозом та ПХС не можуть адекватно розповісти про симптоми харчової алергії. Батьки іноді сприймають їх небажання вживати свіжі овочі та фрукти, як каприз. Тому у частини хворих ще до появи перших симптомів полінозу спостерігається відмова від вживання в їжу кісточкових фруктів, горіхів та меду [40].

За світовими даними 23-76 % пацієнтів у різних країнах з полінозом мають в анамнезі симптоми алергії як мінімум до одного продукту, більше 50 % з ОАС страждають непереносимістю до двох та більше видів продуктів рослинного походження [26]. Відомо вже кілька асоціацій: береза-рослинний харчовий синдром, синдром селера-полін-спеції, синдром платан-рослинна їжа [52].

За останні роки змінився характер харчування населення, в тому числі і в Україні: раціон збагатився екзотичними фруктами та овочами і не має виражених сезонних змін. Багато плодів тривало транспортуються та зберігаються, тому містять більше потенціальних алергенів [53, 54].

В теперішній час існують особливості патогенезу полінозу з пилково-харчовим синдромом у дітей і сучасна концепція ґрунтується на визнанні провідної ролі IgE-опосередкованих алергічних реакцій у відповідь на дію «причинного» алергену з подальшим формуванням алергічного запалення і гіперреактивності слизових оболонок та належить першому реакінозалежному типу алергічних реакцій за класифікацією P.Gell, R.Coombs (1968) [11, 23, 24].

Впродовж останніх років погляди на атопію і зумовлені нею алергічні хвороби суттєво змінилися. Показано, що провідну роль у розвитку IgE-опосередкованої атопічної патології відіграє хелперна субпопуляція Т-лімфоцитів (Th2–алерген-специфічні CD4+ Т-клітинні клони), яка надмірно активується внаслідок суттєвого зниження супресії (дефіцит Th1 – алерген-специфічних CD8+ Т-клітинних клонів) [55, 56].

Дослідження показали, що на мастоцитах і базофілах експресовано особливий високо афінний рецептор до IgE – FcRI. Важливо, що зв'язування

IgE з цим рецептором відбувається ще до їх зустрічі з антигеном, що відрізняє IgE від антитіл, які відносяться до Ig інших класів та їх зв'язків із класоспецифічними FcRI [57].

Під час потрапляння розчинного алергену у внутрішнє середовище організму він швидко зв'язується з IgE, які вже раніше були зафіксованими на базофілах тканин і клітин крові [58]. Відбувається ушкодження фосфоліпідів клітинних мембран, надходження йонів кальцію всередину клітини і звільнення медіаторів.

Під впливом алергічних стимулів відбувається взаємодія Т-клітин з дендритними клітинами та клітинами Лангерганса, що індукує Т-клітинну активацію і проліферацію Th2-лімфоцитів та починається секреція інтерлейкінів (IL) – IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, що призводить до збільшення синтезу специфічних IgE-антитіл, які фіксуються на мастоцитах (тканинні базофіли) і базофілах крові [23, 39, 59].

Медіатори з базофілів (тканин і крові), умовно можна поділити на дві групи. Першу групу складають речовини, які містяться у гранулах цих клітин у готовому вигляді: гістамін, еозинофільний і нейтрофільний хемотаксичний фактори, протеази. Друга група медіаторів утворюється в процесі активації базофілів під час алергічної реакції.

На ранній стадії алергічної реакції після повторного контакту причинного алергену зі слизовими оболонками під впливом інтерлейкінів, відбувається гіперпродукція В-лімфоцитами алерген-специфічних IgE-антитіл [23].

Взаємодія причинних алергенів з фіксованими на мастоцитах специфічними IgE призводить до активації цих клітин і секреції медіаторів запалення – гістаміну, гепарину, ліпідних речовин (простагландинів – PGD<sub>2</sub>), лейкотрієнів (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>), цитокінів, які сприяють залученню в алергічну реакцію інших компетентних клітин (базофілів, еозинофілів) та клітин крові [23, 39, 59, 60].

Гістамін – це основний медіатор, який сприяє вивільненню активованих мастоцитів при швидкій та довготривалій експозиції алергену. Він стимулює сенсорні нерви, що і викликає симптоми – чихання, вазодилатацію, ексудацію плазми, стимуляцію слизоутворюючих клітин, що призводить до продукції молекул адгезії і вивільнення прозапальних цитокінів.

Ліпідні медіатори впливають на рецептори нервових закінчень і судин, що призводить до появи свербіння у носі, чихання, ринореї, закладеності носа. Активація базофілів при полінозі супроводжується виділенням значної кількості лейкотрієнів та меншої кількості гістаміну. Лейкотрієни приймають участь у двох фазах алергічної відповіді як ранньої, так і пізньої [23, 60, 61].

У розвитку пізньої фази алергічної реакції ключову роль в слизових оболонках відіграють еозинофіли. Під впливом медіаторів і прозапальних цитокінів (IL-3, IL-5) відбувається активація синтезу ендотелієм судин та епітелієм молекул адгезії, еозинофіли акумулюються та активуються у слизових оболонках та епітеліальному шарі. В результаті цього з еозинофілів відбувається вивільнення гранул, що містять головний еозинофільний протеїн, еозинофільний катіонний протеїн (ЕКП), нейротоксин еозинофільного походження. Ці білки чинять пошкоджувальну дію на тканини. У пацієнтів з полінозом під час палінації визначається збільшення рівня ЕКП та LTC<sub>4</sub> у носовій лаважній рідині [23, 62].

Доведено, що окрім IgE, у формуванні гіперчутливості негайного типу у хворих на поліноз приймають участь алерген-специфічні IgG1 і IgG4, які викликають дегрануляцію еозинофілів, базофілів і мастоцитів після контакту з алергеном. Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовою у розвитку atopічних захворювань. Спостерігається кореляція між IL-4 і рівнем IgE. Основна функція IL-4 складається в перемиканні синтезу IgG1 на синтез IgG4 і IgE. Інтерлейкін-4 є антагоністом гамма-інтерферону (IFN- $\gamma$ ) [63].

Тому при проведенні алерген-специфічної імунотерапії (яка полягає у тривалому дозованому введенні пацієнту причинно-значущого алергену),

відбувається утворення специфічних IgG і перебудова Т-клітинного складу в бік Th1-клітин. Таким чином, досягається перемикання імунної відповіді на Th1-залежну IgG-відповідь. Зміна подачі алергенного матеріалу призводить до зміни імунної відповіді, що в значній мірі пояснює ефект АСІТ [64].

Вказані патофізіологічні реакції визначають клінічну симптоматику полінозу, який частіше проявляється ринокон'юнктивальним (близька 40 % випадків) та бронхоспастичним синдромами [18].

За світовими даними у 40-70 % хворих поліноз поєднується з харчовою алергією (ХА) на продукти рослинного походження (свіжі фрукти, овочі, горіхи, спеції). Найбільш важким проявом полінозу є пилкова БА, яка реєструється у 30-38 % пацієнтів з полінозом. У деяких пацієнтів - виникають шкірні прояви у вигляді кропив'янки, ангіонабряку, контактного дерматиту та АД [27, 37, 65, 66, 67, 68, 69].

Поліноз не є важким захворюванням, однак він суттєво впливає на якість життя дітей та їх батьків. Погіршує соціальне життя, сон хворих, знижує їх працездатність та негативно впливає на навчання дітей у школі [2].

За світовими даними поліноз все частіше поєднується з перехресною харчовою алергією (ПХА), що потребує більш детального вивчення цього питання в дитячій практиці. Існують особливості діагностики пилково-харчового синдрому у дітей.

## **1.2. Особливості діагностики полінозу з пилково-харчовим синдромом у дітей**

Важливим інструментом в діагностиці полінозу з ПХС є анкетування з уточненням проявів захворювання, сезону загострення, а також конкретні продукти, які викликають симптоми алергії. Також необхідно дізнатися чи були генералізовані прояви ХА – гастроінтестинальні, шкірні, респіраторні, анафілактичні алергічні реакції, які виникли після вживання рослинної їжі.



Діагностика полінозу з ПХС включає також клінічне обстеження дитини, лабораторні методи діагностики (виявлення загального та специфічних IgE-антитіл, цитологічне дослідження мазків із носа).

Алергодіагностика *in vivo* включає проведення стандартних прик-тестів з комерційними пилковими чи харчовими алергенами та «прик-прик» тестів з причинними продуктами – зі свіжими фруктами або овочами. Для проведення даного тестування не потрібна наявність стандартизованих комерційних харчових алергенів, що є вагомую перевагою. За параметрами чутливості та специфічності не поступається тестам зі стандартними комерційними харчовими алергенами [40].

Діагностика *in vitro* дає можливість відрізнити справжню харчову і пиловку сенсibiliзацію та перехресні реакції між різними алергенами. Це стало можливим завдяки досягненням в області молекулярної біології та введенням в клінічну практику компонентної діагностики. Під терміном CR-діагностика (від англ. «component resolved diagnostics», розуміють діагностичні тести, в яких виявляють IgE-антитіла до рекомбінантних (позначаються приставкою r до назви алергену) чи виділеними з натуральних джерел (приставка n до назви алергену) очищеним молекулам алергенів [40, 55, 56, 57].

Рекомбінантні алергени (РА) – це алергенні молекули, які отримали методом генної інженерії. Використання РА надає важливу інформацію про тригерні стимули на молекулярному рівні, дозволяє виявити сенсibiliзацію до специфічних білків, можливість вивчати більш складні популяційні явища – географічні відмінності в IgE-опосередкованій чутливості та перехресні реакції між різними алергенами, чутливості до різних джерел алергенів [10, 55, 56, 57].

Використання молекулярної алергодіагностики дає можливість удосконалити специфічну діагностику полінозу з ПХС і визначити об'єктивні критерії для призначення АСІТ. Велика розповсюдженість перехресної реактивності до харчових продуктів рослинного походження у дітей з

полінозом та ПХС визначає необхідність подальшої розробки інноваційних підходів у діагностиці та створення чіткого алгоритму виявлення ПХС у дітей з полінозом [10].

### **1.3. Роль перехресно-реагуючих протеїнів в маніфестації харчової алергії у дітей з полінозом**

За сучасними даними 65 % рослинних харчових АГ належать до 4 родин, з яких 27 ідентифіковані та зустрічаються в пилку рослин і рослинних харчових продуктах, а також несуть відповідальність за розвиток перехресних реакцій. Перехресна сенсibilізація може бути викликана чутливістю не тільки до головних – мажорних алергенів харчового чи пилкового продукту, а й мінорних алергенів – паналергенів [39].

Перехресно-реагуючі протеїни: полькальцини, проламіни, гомологи *Bet v 1* – патогенез-асоційована родина білків, профіліни – відповідають за розвиток IgE-опосередкованих реакцій між різними за таксономічною класифікацією джерелами рослинних пилкових та харчових алергенів. Найбільше значення у розвитку перехресних реакцій між пилком та харчовими АГ мають - PR-10-гомологи *Bet v 1*, профіліни та nsLTP - білки неспецифічні переносники ліпідів. Представники алергенів різних ботанічних груп наведені в таблиці 1.1 [1, 70, 71, 72].

Суперродина проламінів включає в себе: 3 основні групи АГ – білки – неспецифічні переносники ліпідів (nsLTPs), 2-S альбуміни, інгібітори трипсина та  $\alpha$ -амілази. Всі вони містять цистеїн та стійкі до термічної обробки і ферментів протеолізу [70, 71, 72]. Частіше викликають розвиток системних реакцій білки - LTPs, іноді - симптоми ОАС [10, 18, 27, 52].

Наявність цих протеїнів виявлена в пилку дерев, злакових трав, бур'янів, в рослинних продуктах, латексі. Ці білки містяться у багатьох рослинних продуктах [52], можуть викликати сенсibilізацію людини через подразнення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи респіраторного [38].

Таблиця 1.1

## Представники алергенів різних білкових родин

Родини білків	Алергени
Білки-неспецифічні переносники ліпідів (nsLTP)	Ліщина (Cor a 8), платан (Pla a 3, Pla or 3), амброзія (Amb a 6), полин (Art v 3), соняшник (Hel a 3), злаки (Tri a14, Zea m 14), арахіс (Ara h 9, Ara h 16, Ara h 17), селера (Ari g 2), волоський горіх (Jug r 3), кабачки (Bra o 3), морква (Dau c 3), томат (Lyc e 3), апельсин (Cit s 3), родина розоцвітих (Mal d 3, Pru ar 3, Pru av 3, Pru d 3, Pru p 3, Pyr c 3), латекс (Hev b 12)
Захисні білки	2S-альбуміни: арахіс (Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7, Ver e 1); 7S-альбуміни: Ara h 1, Gly m 5; 11S –альбуміни – Ara h 3, Gly m 6, Cor a 9; гліадини – Tri a 19
Патогенез-асоційована родина білків (PR-10) – гомологи Bet v 1	Береза (Bet v 1), вільха (Aln g 1), бук (Fag s 1), дуб (Que a 1), каштан (Cas s 1), арахіс (Ara h 8), томат (Lyc e 4), селера (Ari g 1), морква (Dau c 1), полуниця (Fra a 1), розоцвіті (Mal d 1, Pru p 1, Pyr c 1, Pru ar 1, Pru av 1), ківі (Act c 8, Act d 8)
Профіліни	Береза (Bet v 2), ліщина (Cor a 2), амброзія (Amb a 8), полин (Art v 4), соняшник (Hel a 2), злаки (Hor v 12, Ory s 12, Tri a 12, Phl p 12, Zea m 12), олива (Ole e 2), солодкий перець (Cap a 2), морква (Dau c 4), бобові (Ara h 5, Gly m 3), селера (Ari g 4), томат (Lyc e 1), картопля (Sola t 8), диня (Cuc m 2), розоцвіті (Mal d 4, Pru p 4, Pyr c 4), виноград (Vit v 4), апельсин (Cit s 2), ананас (Ana c 1), банан (Mus a 1), латекс (Hev b 8)
Кальцій-зв'язуючі білки - полькальцини	Береза (Bet v 3, Bet v 4), вільха (Aln g 4), олива (Ole e 3, Ole e 8), кипарис (Cup a 4), тимофіївка (Phl p 7), постениця (Par j 4), амброзія (Amb a 9, Amb a 10), полин (Art v 5)
Білки з перехресно-реактивними вуглеводними детермінантами	Платан (Pla a 2), олива (Ole e 1), кипарис (Cup a 1), кедр (Cry j 1), тимофіївка (Phl p 1, Phl p 4), пальчатник (Cyn d 1), райграс (Lol p 1, Lol p 4), ананас (Ana c 2), бобові (Ara h 1)

Гомологи Bet v 1 – патогенез-асоційована родина білків (PR-10) були виявлені в рослинній їжі і представляють одну з найбільш вивчених асоціацій [18, 70, 71, 72, 73].

В Європі більш, ніж 70 % хворих, які мають сенсibilізацію до берези, страждають ОАС, який асоційований із вживанням в їжу свіжих фруктів сімейства Розоцвітих (яблуко, вишня, груша, персик, слива та ін.) [26]. Вони термічно не стабільні, схильні до ферментації. Тому основними проявами з боку ШКТ є ОАС [38]. При цьому ризик розвитку ОАС пропорційно пов'язаний з концентрацією IgE-антитіл до Bet v 1. У деяких пацієнтів спостерігається ураження шкіри чи кон'юнктиви після контакту з соком зі свіжих фруктів та овочів, езофагіт та гастроінтестинальні розлади при недостатності ферментів ШКТ [38].

Більшість серед цих алергенів – лабільні, можуть спричиняти переважно локальні реакції, частіше ОАС. При цьому ризик розвитку ОАС пропорційно пов'язаний з концентрацією IgE-антитіл до Bet v 1, тому у пацієнтів з низькою концентрацією мажорного білку вірогідність розвитку ОАС буде відповідно низькою [52].

Профіліни зустрічаються у всіх еукаріотичних клітинах. Існують важливі гомологи між профілінами деяких видів пилку та рослинної їжі. Такі молекули малостійкі до дії шлункового соку, тому прояви обмежені симптомами з боку слизової оболонки порожнини рота [25]. Проте в літературі зустрічаються повідомлення про розвиток системних реакцій [52].

Полькальцини – кальцій-зв'язуючі білки – містяться у складі бур'янів, дерев, трав, мають високу перехресну реактивність, клінічна значимість сенсibilізації полькальцинів сильно залежить від географічних факторів та їх впливу. Сенсibilізація виключно до профілінів/полькальцинів є рідким випадком і за даними літератури зустрічається у 10-25 % пацієнтів з полінозом [52].

В теперішній час достатньо вивчені такі асоціації: береза-рослинний харчовий синдром – клінічні прояви у вигляді місцевих реакцій у ротоглотці

(біль, свербіж, набряк), початковим пусковим фактором розвитку є інгалаційна сенсibiliзація до пилку берези [52, 74].

Синдром селера-полин-спеції (аніс, фенхель, паприка, перець, коріандр) - зазвичай клінічно розвиваються системні реакції (кропив'янка, ангіонабряк, анафілаксія). Після вживання в їжу сирих та варених овочів (значущі протеїни – термостабільні та стійкі до шлункових соків) [69, 74].

Платан-рослинна їжа (фундук, волоський горіх, латук, яблуко, листя салату, персик та ін.) – серед пацієнтів із респіраторною алергією було виявлено підвищення частоти рослинної харчової алергії з розвитком системних реакцій та пов'язано з LTP-білками [70, 71]. Така асоціація не зустрічається в Україні.

Вчені продовжують вивчати інші синдроми: полин-гірчиця, полин-персик, амброзія-диня-банан, олива-рослинна їжа, постениця-фісташки [69, 70, 71, 72].

Вивчення сенсibiliзаційного профілю пацієнтів з полінозом та ПХС є одним із кроків до раціонального відбору для проведення АСІТ і прогнозу подальшого перебігу захворювання даної категорії дітей.

Профіль сенсibiliзації та клінічні прояви можуть сильно варіювати у різних пацієнтів [26, 41, 75]. При цьому необхідно враховувати дію кофакторів (фізичних вправ, використання нестероїдних протизапальних препаратів), які можуть модулювати алергічну відповідь [18, 76].

#### **1.4. Сучасні підходи до фармакотерапії та алерген-специфічної імунотерапії**

Метою лікування полінозу є контроль за симптомами захворювання та зменшення запалення. За можливості рекомендується уникнення контакту з алергеном. Однак частіше це є недосяжним [16, 18]. Саме тому більшість пацієнтів використовують фармакологічні препарати, а саме – пероральні або

місцеві антигістамінні, інтраназальні кортикостероїди, місцеві кромоглікати або антагоністи лейкотрієнових рецепторів [2, 3, 12, 77, 78, 79]. Однак, таке лікування не впливає на природній перебіг полінозу та може викликати побічні ефекти. Крім того, незважаючи на медикаментозну терапію, значна частина пацієнтів продовжує відзначати симптоми захворювання, що має негативний вплив на якість життя. Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) із застосуванням підшкірного (ПШТ) або сублінгвального (СЛІТ) введення причинного алергену може не тільки десенсибілізувати пацієнта, тим самим пом'якшуючи симптоми захворювання, але й забезпечити довгостроковий клінічний ефект, що може зберігатися протягом багатьох років після припинення лікування [80, 81, 82, 83].

Лікування полінозу з ПХС включає елімінаційну дієту, фармакотерапію [84] та алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) [85]. Відомо, що виключно медикаментозне лікування діє на окремі ланки патогенезу сезонної алергії і не запобігає прогресуванню алергічного процесу [85, 86], а після закінчення застосування ліків, прояви алергії знову поновлюються [87].

Доведено, що саме АСІТ є єдиним методом медичного втручання, який може суттєво впливати на природній перебіг алергічного процесу, сприяти ефективному полегшенню симптомів алергії, зумовлювати тривалу дію після завершення лікування та запобігати прогресуванню хвороби, впливати на всі ланки патогенезу сезонної алергії [88–91]. Принцип АСІТ полягає у введенні в організм пацієнта причинно-значимих алергенів у дозах, що поступово збільшуються [92–95].

Цей метод лікування вперше застосували у 1911 році англійські лікарі L. Noon і G. Freeman для лікування полінозу [24]. З того часу АСІТ активно використовують для лікування алергічної патології, однак продовжується дискусія щодо доцільності та способу її проведення [96–99]. Обговорюються можливості проведення і порівняння ефективності парентеральної та сублінгвальної АСІТ [100, 101].

Впродовж останніх років з'явилося багато праць, присвячених вдосконаленню алергенів, які застосовувалися для АСИТ, з'явилася проблема їх стандартизації, потреба у розширенні знань щодо структури найбільш актуальних алергенів, взаємозв'язку складу алергену та його якісних характеристик. Якість алергенів має вирішальне значення як для діагностики, так і для лікування. У різних країнах існують свої принципи і методи стандартизації [102].

Опубліковані результати багатьох досліджень, які вивчали зміни імунних показників під впливом АСИТ [103]. Критерієм оцінки ефективності АСИТ, на думку окремих авторів, може служити співвідношення IgE/IgG [102, 103]. Застосування АСИТ також сприяє пригніченню ефекторних ланцюгів алергічного запалення, а саме зменшується вміст тканинних базофілів, еозинофілів, нейтрофілів і, як наслідок, знижуються рівні медіаторів запалення [102, 103].

Отже, переваги АСИТ обумовлені унікальною терапевтичною дією, яка поширюється на усі етапи алергічної відповіді. Така широта дії не притаманна жодному з існуючих фармакологічних препаратів [103].

Існує багато способів введення алергенів: підшкірний, інгаляційний, інтраназальний, пероральний, сублінгвальний, аплікаційний, комбінований. Вибір способу, методу та темпу введення алергену залежить від його виду та індивідуальних особливостей пацієнта. АСИТ може проводитись одним або одночасно декількома алергенами. Показано, що у разі застосування різних способів введення алергенів вдається досягти впливу на різні складові механізми толерантності до алергенів [54, 104].

За результатами останнього мета-аналізу виявлено, що ефективність ПІТ еквівалентна ефективності СЛІТ при лікуванні хворих з АР. Обидві методики продемонстрували зв'язок зі зниженням симптомів захворювання та потреби у використанні медикаментозних засобів. В той же час на сьогодні ще залишається відкритим питання, які саме ПІТ та СЛІТ є найбільш ефективними [105, 106].

Активно обговорюються переваги і недоліки різних способів проведення АСІТ. В дитячій практиці віддається значна перевага неінвазивним методам [106]. Найбільшого визнання серед них набув сублінгвальний спосіб введення алергенів. Сублінгвальна АСІТ має високий профіль безпеки, зручна для пацієнтів, знижена кількість побічних реакцій та загострень основного захворювання, позитивний настрій до терапії.

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях переконливо доведена ефективність АСІТ у хворих на сезонну алергію: збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів лікування, попередження розширення спектру алергенів, до яких формується підвищена чутливість, попередження трансформації легкого перебігу хвороби в більш важкі форми, зменшення потреби в антигістамінних препаратах. Більше того, сьогодні доведено, що частота розвитку побічних ефектів зменшується з кожним повторним курсом імунотерапії [106–108]. Для досягнення довгострокової ефективності лікування слід продовжувати терапію протягом не менше 3 років.

Доказова база ефективності АСІТ постійно збільшується. Незважаючи на великий інтерес до проблем сезонної алергії у дітей, багато питань залишаються не вирішеними. Не існує однозначних чітких рекомендацій щодо показань до початку проведення АСІТ у дітей з полінозом та ПХС, неоднозначно трактується місце даного способу лікування у структурі базисної терапії, обговорюються різні методики оцінки ефективності такого лікування, рекомендовані строки використання, що і зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Отже, існуючий стан проблеми респіраторної та перехресної харчової алергії свідчить про те, що залишається ряд не вирішених питань, а саме: вивчення клініко–параклінічних особливостей перебігу респіраторної та перехресної харчової алергії у дітей, пошук нових критеріїв ранньої діагностики із застосуванням неінвазивних, цитоморфологічних та імунологічних методів дослідження. Існує низка невивчених аспектів



специфічної алергодіагностики та імунотерапії щодо полінозу у дітей з перехресною харчовою алергією, що обмежує можливості своєчасної діагностики та лікування значної частини хворих. В першу чергу це стосується розробки показань для проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у даного контингенту дітей, розробки критеріїв оцінки її ефективності та безпечності залежно від профілю сенсibiliзації до первинних (мажорних) та перехресно реагуючих (мінорних) компонентів рослинних алергенів.

Таким чином, аналіз літературних даних підтверджує значну поширеність полінозу та ПХС у дітей, необхідність подальшого впровадження в практику компонентної діагностики для розробки чіткого алгоритму відбору пацієнтів та раціонального проведення АСІТ, а також оцінки її ефективності.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідженні взяли участь 298 дітей віком від 4 до 17 років, які проходили обстеження та лікування на базі «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок» та дитячих клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», в рамках виконання науково-дослідної роботи: «Розробка методів діагностики та лікування дітей з респіраторною та перехресною харчовою алергією із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії» протягом 2014-2018 рр., яке передбачало три етапи (рис. 2.1).

Дизайн дослідження схвалений Комісією з питань біотичної експертизи та етики при ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження і виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Усі пацієнти дали письмову згоду на участь в дослідженні. Порушень морально-етичних норм не виявлено.

Діагноз САР або САРК встановлено на підставі міжнародних узгоджувальних документів ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)(2016 р.) [73]. Діагноз БА встановлювали згідно критеріїв GINA (2016-2018 рр.).

Критерії включення у дослідження:

- вік від 4 до 17 років;
- встановлений діагноз полінозу (сезонного алергічного риніту/ринокон'юнктивіту та/або бронхіальної астми);
- наявність симптомів протягом двох попередніх сезонів;
- позитивні результати шкірних прик-тестів з комерційними алергенами екстрактів пилку;
- письмова згода на участь у дослідженні.



*Рис. 2.1.* Дизайн дослідження

Критерії виключення:

- пацієнти з клінічно значущою сенсibilізацією до інших видів алергенів;
- хворі з цілорічним алергічним ринітом, деформацією носової перетинки, будь-якими аномаліями розвитку ЛОР-органів;
- системними та імунологічними захворюваннями;
- неврологічними та психічними розладами;
- загостреннями супутньої патології;
- діти, які раніше отримували АСИТ.

На першому етапі з метою вивчення поширеності харчової алергії було проведено клінічний огляд та анкетування 298 дітей, серед яких 241 дитина мала респіраторну алергію (АР та/або БА) та 57 дітей соматичну патологію, щодо наявності харчової алергії. Враховувались такі дані: скарги, початок і термін захворювання, сезонність загострення, клінічні прояви, алергічні реакції на харчові продукти, сімейний алергоанамнез, отримана медикаментозна терапія та її ефективність, визначення ступеня контрольованості АЗ, оцінки якості життя пацієнтів.

В подальшому всі діти з підозрою на наявність сенсibilізації до респіраторних алергенів пройшли скринінгове алергологічне тестування зі стандартизованими екстрактами побутових, пилоквих, епідермальних, харчових та пліснявих алергенів (виробництва Вінницького МП «Імунолог», Україна).

З метою виявлення у дітей пилково-харчового синдрому пацієнти та їх батьки були анкетовані з використанням спеціально розробленої анкети-опитувальника, яка включала демографічні дані, анамнез atopічного захворювання, симптоми ПХС, наявність ХА на підозрювані харчові продукти (Додаток 1).

Другий етап включав спеціальні методи дослідження (алергологічні, цитологічні, імуноцитохімічні, імунологічні), за результатами яких було відібрано 128 дітей з полінозом, які були розподілені на 2 групи: група дітей

з полінозом та проявами ПХС (група 1), яка склала 60 пацієнтів (46,9 %) та група з полінозом без проявів ПХС (група 2), яка склала 68 дітей (53,1 %), а також група контролю (діти без алергічної патології, n=20).

Наявність атопічного статусу, як основного критерію, було оцінено шляхом проведення алергологічного шкірного прик-тестування з пилковими алергенами (виробництва Вінницького МП «Імунолог», Україна), а також методом шкірних «прик-прик» тестів зі свіжими фруктами та овочами.

Шкірні прик-тести проводились в період ремісії, коли пацієнти не мали скарг та клінічних проявів алергічних захворювань, за відсутності інших протипоказань до тестування *in vivo* з екстрактами пилових алергенів (виробництва Вінницького МП «Імунолог», Україна). При проведенні шкірних тестів керувалися «Інструкцією по використанню алергенів» при наявності позитивного тесту з гістаміном і негативного результату з тест-контрольною рідиною. Оцінку шкірних тестів проводили згідно існуючих рекомендацій: позитивним вважали результат за наявності папули більше 3 мм через 20 хвилин після постановки тесту.

Алергодіагностику *in vivo* (при наявності анамнестичних даних за пилково-харчовий синдром) проводили за методикою «прик-прик» тестування зі свіжими фруктами, овочами та горіхами. Оцінка та проведення відбувалися згідно існуючих рекомендацій при наявності позитивного тесту з гістаміном і негативного результату з тест-контрольною рідиною. При виконанні даного тестування прикер спочатку поміщали у м'якоть плоду, а потім негайно робили укол шкіри пацієнта. Позитивним вважали результат за наявності папули більше 3 мм через 20 хвилин після постановки тесту.

Загально-клінічні методи включали детальний аналіз анамнестичних даних, динамічне спостереження, об'єктивний огляд. Клінічні симптоми перебігу полінозу оцінювалися з обчисленням загальної суми балів за допомогою міжнародної комбінованої бальної шкали CSMS (Combined Symptom Medication Score) та візуально-аналогової шкали (VAS).

В подальшому були проведені: риноцитограма, мазки-відбитки зі слизової носу та задньої стінки глотки для визначення цитологічних та імуноцитохімічних маркерів локального запалення, молекулярна алергодіагностика з визначенням мажорних та перехресно-реагуючих білків.

Для оцінки особливостей запального процесу в верхніх дихальних шляхах вивчена цитограма мазків-відбитків зі слизової носа, які фарбували та вивчали клітинний склад вказаного біологічного матеріалу. Методика приготування мазків: носовий секрет (кількість 0,05 мл) наносили на предметне скельце, іншим предметним скельцем змішували секрет та готували мазок, який фіксували фарбою Май-Грюнвальда 3 хв. Далі мазок фарбували за Романовським-Гімзе (15 хв.) та проводили його мікроскопію, підраховували клітинні популяції. В мазках здорових людей кількість еозинофілів складає не більше 5 % [108].

З метою встановлення провідного патогенетичного механізму алергічного запалення в слизовій носоглотки вивчено особливості експресії імуноглобуліну Е (IgE) на клітинах мазків-відбитків. Дане дослідження проводилося на базі лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Матеріалом для імуноцитохімічного дослідження слугували мазки-відбитки зі слизової носоглотки. Було використано непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до імуноглобуліну Е.

Протокол забарвлення: фіксація мазків після заморозки (-20°C) в ЗФА (забуферений формалін-ацетон), обробка скла в Hydrogen Peroxide Block протягом 10 хвилин, промивка буфером, нанесення реагента Ultra Vblock та інкубування протягом 5 хвилин. При кімнатній температурі промити і нанести на первинні антитіла фірми Thermo, інкубація в залежності від протоколу виробника, далі промити буфером, нанести Primary Antibody Amplifite rQuanto та інкубувати протягом 10 хвилин. При кімнатній температурі промити буфером, нанести HRPPolymer Quanto та інкубувати протягом 10 хвилин. Далі при кімнатній температурі промити буфером,

добавити краплю (30 мл) DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішати і нанести на скло, інкубація протягом 5 хвилин. В залежності від потрібного забарвлення, промити дистильованою водою 4 рази.

*Морфометричні методи.* Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах - від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість:

- 1) 0 балів – немає забарвлення;
- 2) 1 – менше 10 % позитивно забарвлених клітин;
- 3) 2 – від 10% до 50 % позитивно забарвлених клітин;
- 4) 3 - гомогенне забарвлення більше 50% клітин;

б) інтенсивність реакції:

- 1) 0 балів – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 бал – слабке забарвлення;
- 3) 2 бали – помірне забарвлення;
- 4) 3 – виразне забарвлення.

Аналіз імуноцитохімічних досліджень експресії антигенів до IgE був проведений на клітинах мазків-відбитків слизової носоглотки. Підрахунок експресуючих клітин проводився в 5-ти полях зору при збільшенні 400, для кожного випадку вираховували середнє значення. Результати дослідження обчислювались статистично. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія).

З метою встановлення особливостей профілів сенсibilізації до мажорних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, а також специфічної сенсibilізації до протеїнів, які асоціювались з локальними та системними реакціями на ХА, у дітей з полінозами, були проведені імунологічні дослідження, які включали визначення концентрації загального IgE та молекулярну компонентну діагностику (визначення специфічних IgE антитіл до рекомбінантних алергенів в сироватці крові: білків патогенез-асоційованої родини (PR-10), профілінів, полькальцинів,

білків-неспецифічних переносників ліпідів (nsLTP)). Дослідження проводили за допомогою аналізатору ImmunoCAP та ISAC (ThermoScientific, Упсала, Швеція). Забір крові для імунологічних досліджень виконувався в ранковий час, натщесерце, методом непрямой імунофлюоресценції на аналізаторі ImmunoCAP 250 в сертифікованій лабораторії «Форпост».

Концентрація IgE прямо пропорційна інтенсивності кольору у зразку і вимірюється в Од/мл. Рівень загального IgE у здорових дітей становить менше 100 Од/мл в сироватці. Визначення специфічних IgE (sIgE) до рекомбінантних алергенів *in vitro* проводилося згідно рекомендацій виробника. Поріг чутливості аналізатору складає 0,01 кОд/л, межа cut-off для специфічних IgE прийнята рівною 0,35 кОд/л [109]. Показники референтних значень специфічних IgE оцінювались згідно рекомендацій виробника і відповідають певним класам сенсibiliзації [110–112]. Оцінка класів специфічних IgE залежно від їх концентрації наведена в табл. 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Класи рівня специфічних IgE залежно від їх концентрації, кОд/л**

Клас	Вміст алерген-специфічних IgE	Характеристика
0	0,00-0,34	Не виявляється чи в дуже малій кількості
1	0,35-0,69	Низький
2	0,70-3,49	Підвищений
3	3,50-17,49	Значно підвищений
4	17,50-49,99	Високий
5	50,00-99,99	Дуже високий
6	$\geq 100,00$	Вище межі

На третьому етапі дослідження з метою вивчення можливості формування толерантності та оцінки ефективності СЛІТ діти групи 1, які



мали березо–харчовий синдром, були розподілені на: основну групу (25 дітей) і отримували лікувально–профілактичний комплекс із застосуванням фармакотерапії, елімінаційної дієти та СЛІТ спреєм «Бере́за» виробництва «Diater» (Іспанія); групу порівняння склали 18 дітей, які отримували тільки симптоматичну медикаментозну терапію, елімінаційну дієту. СЛІТ проводили передсезонно (за 6 місяців до початку періоду палінації) протягом 3 років. Клінічний моніторинг проводився на початку лікування, через 1, 2 та 3 роки.

Для проведення алерген-специфічної імунотерапії використовували пилкові алергени сублінгвальний спрей «Бере́за» виробництва «Diater» (Іспанія). Схема імунізації передбачала 2 етапи: перший – етап ініціації – алерген приймали у зростаючих дозах один раз на добу, який тривав 12 днів. Для оцінки сприймання специфічного лікування введення першої дози алергену проводили у присутності лікаря-алерголога. Після вприскування під язик суміші алергену, пацієнти тримали рідину 2-3 хвилини, потім ковтали.

Другий етап лікування (підтримуюча терапія) передбачав введення постійної дози алергену 1 раз на добу натщесерце протягом 3 років. Схема другого етапу СЛІТ могла змінюватися залежно від стану пацієнта. Перед початком проведення СЛІТ всі діти та їх батьки були інструктовані щодо алгоритму дій в конкретних ситуаціях (гостре захворювання, алергічна реакція та ін.). Оцінка ефективності СЛІТ проводилася на підставі аналізу даних спостереження та перебігу клінічних симптомів полінозу за допомогою міжнародної бальної оцінки CSMS (Combined Symptom Medication Score) та візуально-аналогової шкали (VAS).

В теперішній час існує багато опитувальників, які дають можливість оцінити перебіг захворювання та якість життя хворих [113, 114]. Вони мають різну чутливість і валідність. Для оцінки симптомів полінозу у пацієнтів ми намагалися знайти опитувальник, який би був доступним для застосування саме у нашій групі хворих, стандартизованим (єдиний варіант стандартних відповідей і питань для всіх груп респондентів), чутливим до змін різних

параметрів у кожного респондента, простим у користуванні та стислим [115–117].

Саме тому ми вирішили оцінювати перебіг клінічних симптомів полінозу за допомогою комбінованої міжнародної бальної оцінки CSMS (TSS - Total Symptom Score та MS - Medication Score) [118].

Симптоми були ранжовані залежно від інтенсивності проявів з обчисленням загальної суми балів:

- відсутні – 0;
- легкі – 1;
- середньої важкості – 2;
- тяжкі – 3.

Оцінювали такі назальні симптоми – ринорея, закладеність носа, назальний свербіж, чхання, очні симптоми – слезотеча, свербіж очей/гіперемія кон'юнктиви (TSS).

Також оцінювали потребу в фармакотерапії:

- 1 – потреба в оральних та/або місцевих (очних або назальних) антигістамінних препаратах;
- 2 – потреба у ІГКС та/без антигістамінних препаратах;
- 3 – потреба прийому оральних системних ГКС та/без антигістамінних препаратах.

Візуально-аналогову шкалу застосовували для оцінки назальних та очних симптомів (VAS) – це психометричний вимірювальний прилад, який широко використовується для суб'єктивного кількісного визначення тяжкості симптомів у пацієнта [115, 119]. Він являє собою горизонтальну лінію, шириною 10 см з якорями на кожному кінці, які представляють крайні почуття. Пацієнтам надані рекомендації вказати точку на лінії, яка найкращим чином відповідає їх статусу стосовно оцінюваного симптома. В доповнення до своєї високої чутливості, надійності та відтворюваності, VAS легко та просто використовувати, не потребує спеціального навчання [120, 121].

Перебіг захворювання оцінювали з використанням наступних точок відсікання:

- контрольований перебіг ( $VAS \leq 2$ );
- частково контрольований перебіг ( $VAS > 2$  до  $\leq 5$ );
- неконтрольований перебіг ( $VAS > 5$ ).

Базисну фармакотерапію розпочинали за 2 тижні до початку цвітіння причинно-значущих рослин, при цьому застосовували ступінчасту схему, яка визначалася важкістю перебігу сезонної алергії. Залежно від клінічних проявів захворювання призначалися антигістамінні, антилейкотриєнові препарати, кромони та кортикостероїди місцевої дії.

Для визначення толерантності з причинно-значущими харчовими алергенами проводили провокаційні проби на кожному моніторинговому візиті.

Проводилася освітня робота з пацієнтами та їх оточенням, яка передбачала індивідуальні бесіди і практичні тренування, які не лише забезпечували розуміння симптомів сезонної алергії, але й формували вміння моніторувати перебіг хвороби та виконувати розроблений лікуючим лікарем план дій (детальні лікарські рекомендації подавалися в письмовій формі на кожному візиті у клініку).

Дослідження проводили з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCHICH, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступали суб'єктами дослідження. Пацієнти та їх батьки були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень.

Результати дослідження, які подаються в роботі, опрацьовані статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм

„Microsoft Excel” з використанням методів кореляційного, рангового кореляційного аналізу, методів багатовимірного статистичного аналізу.

Усі клінічні та лабораторні показники, а також результати спеціальних анкетних опитувань, алергологічних та імунологічних обстежень заносилися в комп'ютерну базу даних.

В процесі статистичної обробки даних за допомогою параметричних критеріїв оцінки здійснено перевірку отриманих результатів на вірогідність та надійність, що дало можливість об'єктивно оцінити інформацію, узагальнити окремі положення роботи, розробити відповідні висновки та пропозиції. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики з вирахуванням достовірності чисельних відмінностей.

Проводився розрахунок середнього значення ( $M$ ), похибки середньої арифметичної ( $m$ ); медіани ( $M$ ) та 25 % ( $Q_1$ ) і 75 % ( $Q_2$ ) інтерквартильного інтервалу; відносних величин (%).

Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t-критерій Ст'юдента) або непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні, W-критерій Уїлкоксона).

Аналіз відмінності частот у двох незалежних групах за якісною ознакою проводився з використанням таблиць спряженості  $2 \times 2$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. Для оцінки ступеню взаємозв'язку факторів ризику наводили показник відносного ризику (ВР) або відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідного інтервалу (нижня межа - верхня межа).

Для оцінки тісноти (сили) та напряму кореляційного зв'язку між двома ознаками, застосовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена ( $r_s$ ) та коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ).

Статистично значущими вважалися відмінності даних і кореляція між даними при  $p < 0,05$ , що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Пацієнти та їх батьки були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень.

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ПОЛІНОЗУ У ДІТЕЙ З ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ

Значне місце в структурі АЗ у дітей займають полінози [7, 8, 37, 38]. У 40,0-70,0 % хворих, за світовими даними, вони поєднуються з харчовою алергією на продукти рослинного походження, яка у частини дітей може набувати важкого перебігу [40, 76, 122, 123, 124]. При цьому у формуванні ХА лежить перехресна реактивність між близько-спорідненими молекулами пилку та рослинними харчовими алергенами. У дітей значимість проблемі пилково-харчового синдрому надає особливість формування системного алергічного запалення з залученням не тільки слизових оболонок, шкіри, а іноді з розвитком анафілаксії. Однак, до теперішнього часу залишаються не вивченими і потребують подальших розробок ряд аспектів даної проблеми: вивчення факторів ризику формування та клінічного перебігу пилково-харчового синдрому у дітей, регіональних особливостей етіологічних чинників, що суттєво підвищить ефективність ранньої діагностики та раціональної терапії даного контингенту дітей.

### 3.1 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих

Результати аналізу клінічного та алергологічного обстеження дозволили відокремити 128 дітей з полінозами, етіологічна структура яких наведена в табл. 3.1.

В структурі сенсibilізації обстежених дітей переважали полінози, обумовлені пилком букових дерев та бур'янів (37,5 % та 32,8 % відповідно). Невелика кількість дітей (11,7 %) одночасно мали поєднання декількох полінозів, обумовлених пилком з різних ботанічних груп. Переважна більшість дітей групи 1 мали полінози, обумовлені пилком букових дерев

( $p < 0,05$ ), на відміну від групи 2, в якій переважали полінози, обумовлені пилюком бур'янів ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.1

**Етіологічна структура полінозів серед обстежених дітей, абс. (%)**

Етіологічний чинник	Група 1, n=60	Група 2, n=68	Всього, n=128
Букові дерева	33 (55,0)*	15 (22,1)	48 (37,5)
Злакові трави	3 (5,0)*	20 (29,4)	23 (18,0)
Бур'яни	12 (20,0)*	30 (44,1)	42 (32,8)
Поєднання:	12 (20,0)*	3 (4,4)	15 (11,7)
Букові дерева+злакові трави	4 (6,7)	2 (2,9)	6 (4,7)
Букові дерева+бур'яни	6 (10,0)	1 (1,5)	7 (5,4)
Злакові трави+бур'яни	2 (3,3)	–	2 (1,6)

Примітка. \* – Різниця достовірна між показниками в групах 1 та 2,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що пилюково-харчовий синдром зареєстровано у 60 дітей (46,9 %) тільки в групі 1, серед яких у більшості випадків діагностована сенсibiliзація до букових дерев та їх поєднання (71,7 %). За світовими даними відомо, що ПХА, яка асоційована з весняним полінозом є найбільш поширеною в країнах Центральної Європи, в т.ч. в Україні [125, 126, 127, 128, 129, 130]. Отримані нами результати за етіологічним фактором співпадають зі світовими. Головний (мажорний) алерген букових дерев Bet v 1 відноситься до патогенез-асоційованої родини PR-10 протеїнів, який має високу ступінь перехресної реактивності з харчовими алергенами рослинного походження і має суттєве значення в розвитку ПХС [131, 132].

Розподіл обстежених дітей за статтю, віком, початком та тривалістю захворювання представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Розподіл обстежених дітей за статтю, початком та тривалістю захворювання**

Показники	Група 1, n=60	Група 2, n=68
Розподіл за статтю, абс. (%)		
- хлопчики	37 (61,7) <sup>#</sup>	41 (60,3) <sup>#</sup>
- дівчатка	23 (38,3)	27 (39,7)
Середній вік, (M±m)	(11,9±0,51) <sup>*</sup>	9,8±0,45
- серед хлопчиків	(11,6±0,63) <sup>*</sup>	9,9±0,59
- серед дівчат	(12,4±0,88) <sup>*</sup>	9,6±0,57
Дебют захворювання, абс. (%)		
- ранній (<6 років);	34 (56,7) <sup>*</sup>	55 (80,9) <sup>#</sup>
- пізній (≥7 років)	26 (43,3) <sup>*</sup>	13 (19,1)
Тривалість хвороби, (M±m)	5,58±0,26	5,1±0,26
- серед хлопчиків	5,68±0,35	5,06±0,24
- серед дівчат	5,43±0,37	5,32±0,24

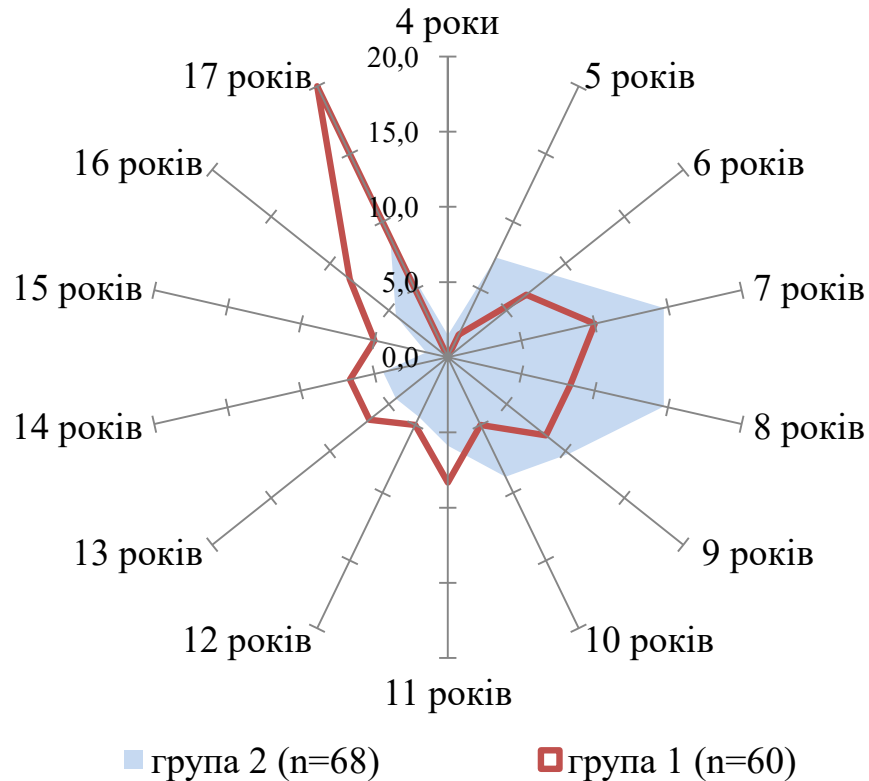
## Примітки:

1. <sup>#</sup> - різниця достовірна між показниками в межах однієї групи,  $p < 0,05$ ;
2. <sup>\*</sup> - різниця достовірна між показниками в групах 1 та 2,  $p < 0,05$ ;

Серед дітей з полінозами переважали хлопчики – 78 (61,0 %), дівчат було – 50 (39,0 %) ( $\chi^2 = 12,250$ ,  $p < 0,05$ ; в групі контролю дівчат і хлопців була однакова кількість, по 50,0 %). При цьому в обох групах хлопчиків було в 1,5 раза більше ніж дівчат, що відображає загальну гендерну тенденцію формування АЗ, в т.ч. САР у дітей (ВШ=1,51 (1,31-2,00),  $p < 0,05$ ) [133].

Вік дітей з полінозом коливався від 4 до 17 років. Середній вік хворих групи 1 був (11,9±0,51) років і вірогідно вищий ніж у дітей групи 2 (9,8±0,45) років ( $p < 0,05$ ). Майже однакова частка дітей в обох групах припадає на вік 6-9 років (36,7 % дітей групи 1 порівняно з 45,6 % в групі 2).

Більшість дітей групи 1 (60,0 %) були віком 11-17 років із максимальною часткою в 17 років (20,0 %), дані представлені на рис. 3.1.



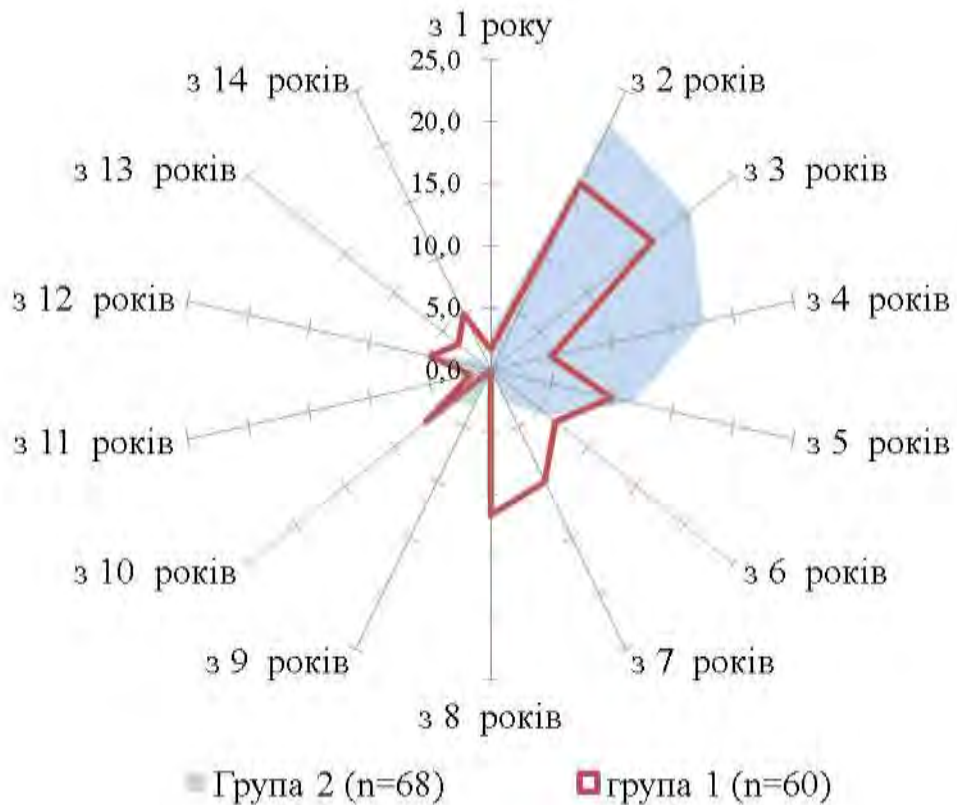
**Рис. 3.1.** Розподіл хворих дітей за віком, %

Аналіз отриманих даних також показав, що рання маніфестація захворювання (в перші шість років життя) вірогідно вище реєструвалась лише у дітей групи 2 - перші ознаки хвороби у шкільному віці виявилися у 4,2 раза більшої кількості дітей; в той час як у дітей групи 1 не встановлено даної статистичної різниці ( $p > 0,05$ ), що наведено на рис. 3.2.

Пізній дебют полінозу реєструвався в обох групах обстежених дітей і вірогідно частіше у дітей в групі 1 (43,3 % проти 19,1 %,  $p < 0,05$ ).

Аналіз тривалості захворювання показав, що гендерних вірогідних відмінностей, відповідно до даного показника, не визначено ( $p > 0,05$ ), а середня тривалість полінозу коливається в межах 5-5,5 років в обох групах.





**Рис. 3.2.** Розподіл хворих дітей за віком дебюту захворювання, %

За даними проведеного анкетного аналізу клінічних симптомів пацієнти, відповідно до міжнародної бальної оцінки TSS, мали: назальні прояви у вигляді ринореї (96,6 %), закладеності носа (100,0 %), назального свербіжу (63,3 %), чхання (93,3 %) та очні прояви – свербіж очей (56,7 %), почервоніння кон'юнктиви (33,3 %), слезотеча (26,7 %).

Оцінюючи клінічний перебіг пилкової алергії, який наведений в табл. 3.3 в обстежених дітей, слід зазначити, що найбільш характерним клінічним проявом полінозу був САР в обох групах (100,0 % пацієнтів обох груп), який у переважної більшості дітей характеризувався персистуючим (93,3 % хворих групи 1 та 92,6 % – у дітей групи 2), середньо-важким перебігом (85,0 % хворих групи 1 та 91,2 % у дітей групи 2). В обох групах дітей САР частіше поєднувався з алергічним кон'юнктивітом (52,9 % в групі 2 та 66,7 % в групі 1 відповідно).

Таблиця 3.3

## Супутня алергічна патологія у дітей з полінозом, абс. ч (%)

Нозологія	Група 1, n=60	Група 2, n=68
Алергічний кон'юнктивіт	40 (66,7)	36 (52,9)
Ангіонабряк	9 (15,0)	4 (5,9)
Кропив'янка	24 (40,0) *	16 (23,5)
Атопічний дерматит	21 (35,0)	16 (23,5)
Бронхіальна астма	13 (21,7)	12 (17,6)
Анафілаксія	5 (8,3) *	0

Примітка: \* - Різниця достовірна між показниками в групах 1 та 2,  $p < 0,05$

З наведеної таблиці видно, що обстежені діти мали коморбідні стани, які характеризувались поєднанням декількох алергічних захворювань. Прояви ХА серед дітей групи 1 характеризувались у 100,0 % пацієнтів ОАС, при якому найбільш поширеним симптомом був свербіж у горлі після вживання свіжих фруктів, овочів, горіхів.

У 24 дітей (40,0 %) ОАС поєднувався з розвитком кропив'янки. У 5 дітей (8,3 %) була зареєстрована тяжка системна реакція – анафілаксія (після вживання фундука). Такі отримані дані відображають системний прояв ПХА у даної категорії дітей.

Суттєвих відмінностей між групами обстежених дітей стосовно атопічного дерматиту, бронхіальної астми, ангіонабряку виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Практично всі обстежені діти мали не алергічну супутню патологію, за виключенням 5 майже здорових дітей (4 пацієнти з групи 2 та 1 пацієнт з групи 1). В обох групах значне місце серед супутньої патології займали аденоїдні вегетації різного ступеня, що було виявлено у кожній четвертій дитини, а також хронічний тонзиліт (25,0 % в групі 2 та 16,7 % в групі 1,

$p > 0,05$ ). Серед обстежених дітей реєструвались хвороби шлунково-кишкового тракту (18,3 % та 19,1 %, відповідно в групах 1 та 2) та поодинокі випадки ендокринної патології.

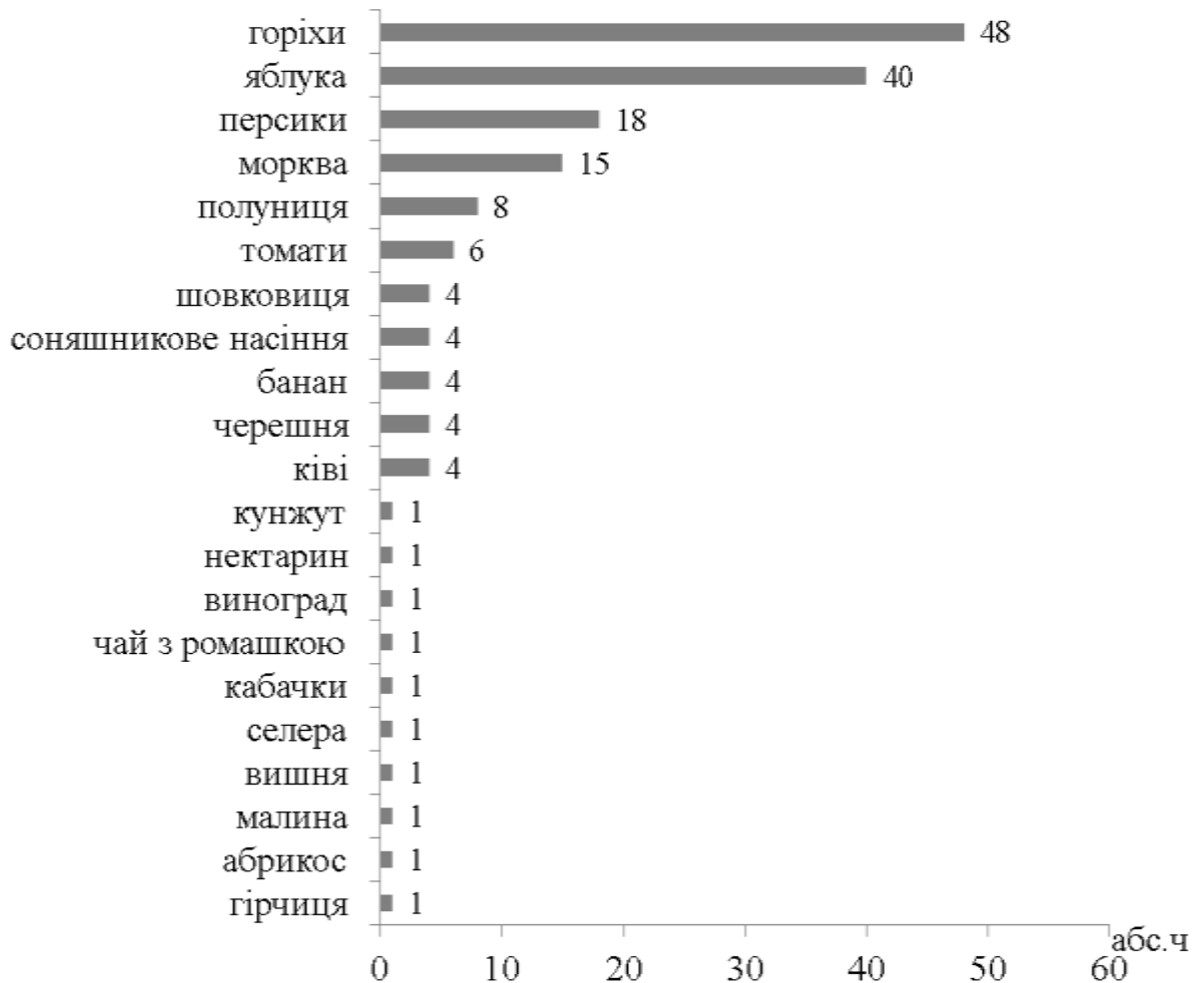
Згідно анамнестичним даним встановлено, що наявність харчової алергії до основних харчових алергенів (молока, яєць, пшениці, горіхів) в ранньому віці збільшує ризик формування як полінозу окремо, так і ПХС. При цьому визначено, що наявність ХА до 2 харчових продуктів збільшує ризик розвитку респіраторної алергії в 2-3 рази, а до трьох продуктів і більше – в 5-7 разів. Це відповідає ретроспективним когортним дослідженням щодо формування респіраторної алергії у дітей, але не може вважатись специфічним фактором ризику для формування ПХС у дітей [134, 135].

За отриманими даними анкети-опитувальника виявлено, що у 60 (100,0 %) дітей в групі 1, серед причинних продуктів, які викликали розвиток місцевих алергічних реакцій, були свіжі фрукти – яблуко, малина, полуниця, банан, персик, ківі, шовковиця, диня, овочі – томати, морква, селера, горіхи – фундук, арахіс, волоський, також гірчиця, насіння соняшника. Найбільш чисельними були небажані реакції, які пов'язані з вживанням фундука ( $n=31$ , 72 %), яблук ( $n=40$ , 65 %), моркви ( $n=15$ , 32 %), персиків ( $n=18$ , 25 %). Представники причинно-значущих рослинних харчових алергенів у дітей в групі 1 за даними анкетування наведені на рис.3.3.

Більшість обстежених дітей з ПХС - 46 (76,7 %) одночасно реагували на декілька рослинних причинно-значущих харчових алергенів (>2-х) і лише 14 (23,3 %) дітей реагували тільки на один харчовий продукт.

Серед рослинних харчових алергенів, за даними анкети-опитувальника, у дітей з весняним полінозом відмічались реакції після вживання в їжу фундука (у 86,0 %), арахісу (20,9 %), яблук (у 74,4 %), персиків (у 37,2 %), моркви (у 32,6 %). Інші фрукти, овочі, горіхи, насіння та спеції зустрічались в поодиноких випадках. В однієї дитини прояви пилково-харчового синдрому з'являлися тільки після вживання гірчиці.

Літній поліноз, обумовлений пилюком злакових трав, асоціювався з вживанням свіжих томатів (у 22,2 %), дині (у 22,2 %) та ромашкового чаю (у 11,1 %). Поліноз, обумовлений пилюком бур'янів, поєднувався з розвитком ОАС при вживанні бананів (у 25,0 %), дині (у 10,0 %), селери (у 5,0 %), персиків (у 50,0 %).



**Рис. 3.3.** Представники причинно-значущих рослинних харчових алергенів у дітей в групі 1 за даними анкетування, (n=60)

Розвиток кропив'янки реєструвався після вживання в їжу: горіхів, персиків, арахісу, яблук.

Найбільш поширеним алергенним горіхом був фундук. 5 дітей (11,6 %) повідомили про розвиток дуже важкої системної реакції - анафілаксії після

вживання в їжу лісового горіху (при полінозі, обумовленому пилком букових дерев).

Таким чином, у дітей з полінозом у поєднанні з перехресною харчовою алергією, в нашому регіоні, частіше реєструються такі асоціації: березо-харчовий синдром – 71,7 %, полин-персики – 11,0 %. В поодиноких випадках – полин-ромашка - 1,2 %, полин-гірчиця -1,2 %, селера-полін-спеції – 8,0 %.

### **3.2 Фактори ризику формування пилково-харчового синдрому у дітей**

Враховуючи відсутність в теперішній час надійних предикторів розвитку ПХС у дітей, необхідним є урахування всіх анамнестичних факторів, які можуть асоціюватися з ризиком формування захворювання.

У 46,9 % дітей з полінозом формується ПХС, який представлений у більшості випадків асоціацією – березо-харчовий синдром (у 71,7 % дітей), що співпадає зі світовими даними. Також ми виявили, що пацієнти, які мали поліноз, обумовлений пилком берези, зазнали харчової алергії.

Наші дані підтверджують попередні спостереження у дорослих та підкреслюють, що ПХС в дитинстві є дуже складним для діагностики та лікування, має ранній початок у дошкільному віці та поширеність, яка з віком зростає.

Серед дітей з ПХС переважали хлопчики – 37 (61,7 %), дівчат було – 23 (38,3 %)( $p < 0,05$ ; в групі контролю дівчат і хлопців була однакова кількість, по 50,0 %).

За отриманими даними встановлено, що вірогідне приєднання ПХС відбувається у дітей з полінозом у віці 14–17 років (40,0 % в групі 1 проти 19,1 % в групі 2,  $p < 0,05$ ).

Пізній дебют полінозу реєструвався в обох групах обстежених дітей і вірогідно частіше у дітей в групі 1 (43,3 % проти 19,1 %,  $p < 0,05$ ).

Згідно анамнестичних даних кожна друга обстежена дитина з ПХС (58,3 % проти 20,0 % в групі контролю,  $p < 0,05$ ) мала в анамнезі нетривале грудне вигодовування (менше 6 місяців).

Встановлено, що у більшості обстежених дітей був обтяжений сімейний алергологічний анамнез (у 58,3 %, в групі контролю – 10,0 %,  $p < 0,05$ ), але не виявлено достовірної статистичної різниці щодо родинних ліній, які представлено в табл. 3.4. В групі 1 випадків обтяженого сімейного алергологічного анамнезу по лінії матері зареєстровано в 1,7 раза більше, ніж по лінії батька ( $p < 0,05$ ), в групі 2 такі показники не мали достовірної різниці. Відносний ризик  $VR=1,13$  (0,74-1,73) статистично не значущий ( $p > 0,05$ ).

*Таблиця 3.4*

**Анкетні дані сімейного алергологічного анамнезу серед обстежених дітей, абс. ч (%)**

Фактор ризику	Група 1, n=60	Група 2, n=68
Всього	35 (58,3 %)	27 (39,7 %)
Атопія по лінії матері	22 (62,9 %)*	15 (55,6 %)
Атопія по лінії батька	13 (37,1 %)	12 (44,4 %)

Примітка. \* - Статистична відмінність в межах групи,  $p < 0,05$

Існує думка, що діти, які народилися в сезон цвітіння рослин, мають більше шансів захворіти полінозом [136]. За отриманими нами даними кожна друга дитина народилася в сезон полінації (51,7 % в групі 1 та 54,4 % в групі 2,  $p > 0,05$ ), але не встановлена достовірна статистична різниця між вказаними показниками і ми не розцінюємо це, як фактор ризику формування пилкової алергії. Розподіл хворих за місяцем народження наведений на рис.3.4.

В свою чергу поєднання двох факторів ризику одночасно підвищувало шанси формувати ПХС ( $ВШ=3,36$  (1,37-6,45),  $p < 0,05$ ). Такі дані співпадають з окремими існуючими дослідженнями і підтверджують загрозу реалізації

розвитку полінозу у дітей з групи високого ризику розвитку алергічних захворювань [137].



**Рис. 3.4.** Розподіл хворих дітей за місяцем народження, %

На підставі отриманих нами даних встановлені фактори ризику розвитку ПХС у дітей з полінозами, які представлені в табл.3.4.

*Таблиця 3.4*

#### Фактори ризику розвитку ПХС у дітей

Фактор ризику	Відносний ризик (95 % довірчий інтервал)
Чоловіча стать	1,62 (1,03–2,54), $p < 0,05$
Сімейний анамнез АЗ	2,59 (1,10–5,98), $p < 0,05$
Вік захворювання 14–17 років	2,09 (1,17–3,73), $p < 0,05$
Пізня маніфестація захворювання ( $\geq 7$ років)	2,27 (1,28–4,00), $p < 0,05$
Нетривале грудне вигодовування (< 6 міс.)	1,80 (1,11–2,92), $p < 0,05$
Сенсибілізація до пилку букових дерев	2,71 (1,77–4,15), $p < 0,05$

Таким чином, статистично значущими факторами ризику для всіх дітей з полінозами були: чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез по алергічним захворюванням, пізня маніфестація захворювання ( $\geq 7$  років), вік старше 14 років, тривалість грудного вигодовування менше ніж 6 місяців, сенсibiliзація до пилку букових дерев.

Встановлені фактори ризику та клінічні особливості перебігу ПХС дозволяють виділити серед дітей з полінозом групи підвищеного ризику формування перехресної харчової алергії, особливо з можливістю розвитку загрозливих для життя алергічних реакцій у дітей та своєчасно призначити лікувально-профілактичні заходи.

#### **Перелік публікацій:**

1. Уманец ТР, Матвеева СЮ. Поллиноз и пищевая перекрестная реактивность. Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія. 2016;1:13–16.
2. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Матвеева СЮ та ін. Сучасні погляди на пилково–харчовий синдром. Перинатологія и педиатрія. 2017;4(72):84–88.
3. Матвеева СЮ. Клініко–анамнестичні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. Перинатологія и педиатрія. 2018;3(75):88–93.
4. Антипкін ЮГ, Матвеева СЮ та ін. Клініко–імунологічні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XIII конгресу педіатрів України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;12(3):8.
5. Антипкін ЮГ, Матвеева СЮ та ін. Розповсюдженість пилкової сенсibiliзації у дітей з алергічними захворюваннями м. Києва та Київської області. Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6–7 квітня 2017 року, Київ. – С.3.



## **РОЗДІЛ 4**

### **ОСОБЛИВОСТІ СЕНСИБІЛІЗАЦІЙНОГО ПРОФІЛЮ ДІТЕЙ З ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ПОЛІНОЗУ**

Поліноз – це класичне атопічне захворювання, виникнення якого зумовлене взаємодією екзогенних та ендогенних провокуючих факторів, серед яких важливу роль відіграють кліматично-географічні особливості палінації регіону. З цих позицій, актуальним є вивчення не тільки етіологічних чинників, а й профілю сенсibilізації у дітей з полінозом та пилково-харчовим синдромом до первинних (мажорних) та перехресно-реагуючих (мінорних) компонентів рослинних алергенів за допомогою компонентної алергодіагностики.

Визначити особливості клінічного перебігу, оцінити інформативність методів діагностики пилково-харчового синдрому, встановити особливості алергічного запального процесу в верхніх дихальних шляхах та кореляційну залежність між ступенем його виразності й тяжкістю перебігу полінозу у дітей з харчовою алергією.

Комплексне вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу ПХС надасть можливість встановити клініко-імунологічні маркери орального алергічного синдрому та передбачити розвиток системних тяжких проявів ПХС (кропив'янки та анафілаксії).

#### **4.1 Значення шкірних тестів в діагностиці пилково-харчового синдрому у дітей зі стандартними алергенами та «прик-прик» тестів зі свіжими фруктами, овочами, горіхами**

Поліноз характеризується гострими алергічними запальними змінами у слизових оболонках передусім дихальних шляхів та очей [138–140]. Має

чітко повторювану сезонність, яка співпадає з періодом цвітіння певних рослин. В останні роки поліноз усе частіше поєднується з ПХС [141, 142].

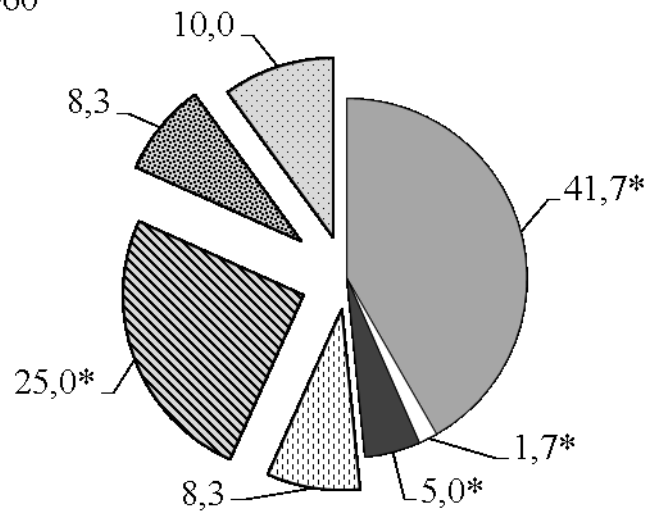
Пилково-харчовий синдром – це IgE-опосередкована реакція, яка перебігає у пацієнтів з пилковою сенсibilізацією, в основі її формування лежить перехресна реактивність між гомологічними молекулами пилку та рослинними харчовими алергенами [143–146]. ПХС є гетерогенним по відношенню до тригерів, тяжкості, анамнезу хвороби, супутніх захворювань і відповіді на лікування [147].

Діагноз ПХС повинен бути деталізованим за клінічною історією, але деякі пацієнти мають прояви легкого дискомфорту і не повідомляють про це лікарю, особливо діти, які не можуть вербально описати свій стан. Симптоми ПХС варіюють від місцевих проявів у порожнині роту до розвитку серйозних системних реакцій або навіть призводять до небезпечного для життя анафілактичного шоку [148]. Розвиток ПХС помітно впливає на якість життя, яка пов'язана зі станом здоров'я, особливо у пацієнтів, які мають харчову алергію до декількох продуктів одночасно [149, 150].

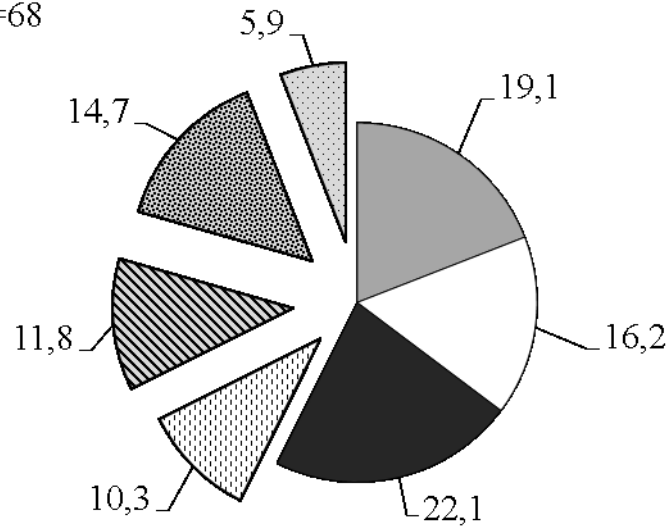
Діагноз полінозу встановлюється на основі характерних скарг пацієнтів на напади чхання, свербіння, закладання, наявність виділень з порожнини носа, зниження нюху, а також ринокон'юнктивального синдрому: свербіння очей, їх почервоніння, слезотечі. Остаточне підтвердження діагнозу поліноз потребує визначення спектру сенсibilізації пацієнта до причинно-значущих пилкових алергенів за допомогою шкірного та лабораторного тестування, які проводяться в період ремісії АЗ у хворого.

З метою підтвердження анамнестичних даних та етіологічного фактору всім дітям було проведено шкірні прик-тести з набором комерційних екстрактів алергенів. Дані розподілу хворих згідно сенсibilізації наведено на рис. 4.1 за результатами шкірного алерготестування. Підтверджено, що серед обстежених пацієнтів, переважала сенсibilізація до пилку букових дерев та їх поєднання – 78 (67,2 %), до злакових трав - 57 (44,3 %), до бур'янів – 68 (53,1 %) випадків.

Група 1, n=60



Група 2, n=68



- Букові дерева
- Злакові трави
- Бур'яни
- ▨ Злакові трави+бур'яни
- ▩ Букові дерева+ злакові трави + бур'яни
- ▤ Букові дерева+ бур'яни
- ▥ Букові дерева+ злакові трави

Примітка. \* - статистична різниця між групами,  $p < 0,05$

**Рис. 4.1.** Структура сенсibiliзації обстежених дітей за результатами шкірних прик-тестів з екстрактами рослинних алергенів, %

Полісенсифікація за результатами ШПТ з пилковими алергенами виявлена у більшості дітей в обох групах спостереження до декількох пилкових алергенів з різних ботанічних груп одночасно – 56,7 % в групі 1 та 58,8 % в групі 2, такі результати співпадають зі світовими [151, 152].

Отримані позитивні результати шкірних прик-тестів з комерційними алергенами пилку різних ботанічних груп та діаметр папули відображені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Позитивні результати шкірних прик-тестів та діаметр папули  
в обстежених дітей**

Алерген	Кількість позитивних результатів шкірних прик-тестів (n, %)		Діаметр шкірного прик-тесту (мм)		
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	P
Букові дерева	43 (100,0)	18 (100,0)	7,20±0,73	3,40±0,19	p<0,05
Злакові трави	13 (30,2)	4 (22,2)	5,60±0,27	3,20±0,10	p<0,05
Полин	10 (23,3)	2 (11,1)	4,80±0,22	3,40±0,00	p<0,05
Амброзія	12 (27,9)	2 (11,1)	5,20±0,25	3,40±0,00	p<0,05

При проведенні оцінки ШПТ виявлено, що діаметр папули в групі 1 був достовірно більшого розміру з представниками букових дерев, злакових трав та бур'янів у порівнянні з результатами в групі 2 (p<0,05).

З метою оцінки інформативності методу ШПТ відносно анкетних даних у дітей з ПХС було визначено високу чутливість та прогностичну цінність зі всіма пилковими алергенами, що підтверджує достовірність отриманих результатів і можливість рекомендувати рутинне проведення шкірного алергоскринінгу в дитячій практиці. Результати наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Діагностична цінність шкірних прик-тестів до пилоквих алергенів відносно анкетних даних у дітей з пилково-харчовим синдромом, %**

Пилковий алергени	Чутливість	Специфічність	ПЦ (+)	ПЦ (-)
Букові дерева	100	75	78	100
Злакові трави	94	64	45	97
Бур'яни	98	78	75	98

Має важливі переваги: проста техніка виконання, швидке отримання результату, економічні переваги та неінвазивність.

За даними анкети-опитувальника ми виявили, що всі діти групи 1 мають розвиток небажаних алергічних реакцій після вживання різних харчових продуктів рослинного походження, частіше після – свіжих яблук, персиків, моркви та горіхів. Тому в подальшому дітям групи 1 було проведено шкірні «прик-прик» тести з причинно-значущими продуктами для виявлення перехресної харчової алергії, результати яких наведені в табл.4.3.

Таблиця 4.3

**Позитивні результати шкірних «прик-прик» тестів з харчовими алергенами та діаметр папули у дітей з пилково-харчовим синдромом,**

Харчовий алерген	Кількість позитивних результатів шкірних «прик-прик» тестів, (n=60), абс.ч (%)	Діаметр шкірного прик-тесту (мм)
Яблука	49 (81,7)	6,60±0,27
Горіхи	40 (66,7)	6,10±0,25
Персики	29 (48,3)	5,60±0,24
Морква	21 (35,0)	5,10±0,23

Отримані позитивні результати «прик-прик» тестів з причинно-значущими харчовими алергенами дещо відрізняються від анкетних даних, тому було також проведено аналіз діагностичної цінності, який наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Діагностична цінність прик-прик-тестів до харчових алергенів відносно анкетних даних у дітей з пилково-харчовим синдромом, %**

Алерген	Чутливість	Специфічність	ПЦ (+)	ПЦ (-)
Яблука	100	53	80	100
Горіхи	87	100	100	75
Персики	100	72	55	100
Морква	100	90	82	100

Виявлено 100 % чутливість та прогностичну цінність негативного результату «прик-прик» тестів зі свіжими яблуками, персиками, морквою, трохи нижчі виявилися показники чутливості до горіхів, що співпадає зі світовими даними [27, 40, 153].

Аналізуючи результати шкірних «прик-прик» тестів, можна стверджувати, що використання даної методики зі свіжими фруктами та овочами має свої значні переваги: економічно вигідна, не має потреби в стандартизованих комерційних екстрактах, які часто є просто не доступними, не поступається своєю діагностичною інформативністю стандартним прик-тестам за параметрами чутливості та специфічності [154, 155]. До того ж при зберіганні чи екстракції харчові алергени дуже швидко руйнуються та біологічна активність в теперішній час у комерційних алергенних екстрактів часто дуже низька [40].

Таким чином, враховуючи отримані дані потрібно рекомендувати рутинне проведення шкірного алергоскринінгу в дитячій практиці, як зі стандартизованими пилковими, так і з причинно-значущими харчовими алергенами.

## 4.2 Особливості сенсibilізації до перехресно-реагуючих протеїнів у дітей з пилково-харчовим синдромом

Підтвердженням atopічної природи захворювання є підвищення вмісту загального IgE у сироватці крові пацієнтів. За нашими даними у 73 пацієнтів (57,0 %) його рівень у 1,5-2,5 раза перевищував нормативні показники і склав в середньому  $(196,2 \pm 6,2)$  МО/мл, у 26 (20,3 %) – зареєстровано перевищення у 4-5 разів, що складало  $(449 \pm 74,25)$  МО/мл, а у 11 (8,6 %) пацієнтів отримані значення загального IgE перевищували 1000 МО/мл.

В подальшому з метою вивчення особливостей профілів сенсibilізації до мажорних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, а також специфічної сенсibilізації до протеїнів, які асоціювались з локальними та системними реакціями на харчові алергени, проведено компонентну молекулярну алергодіагностику, яка активно використовується в останні роки в алергології, для призначення АСІТ та прогнозу її результатів.

На жаль, в Україні відсутні дані про поширеність, особливості формування, профіль сенсibilізації у дітей з полінозом та ПХС, обумовленим пилком букових дерев, злакових трав та бур'янів. Існують труднощі у визначенні сенсibilізації на рівні популяції, тому що специфічні IgE-профілі пацієнтів є високогетерогенними в залежності від географічного регіону та джерела алергенів не тільки в Україні, а і в світі [156].

Діагностичний пошук алергенів у пацієнтів з полівалентною сенсibilізацією чи/або з перехресними реакціями утруднений до алергенів генетично не споріднених груп [40]. Частота яких залежить від ступеню структурної подібності та часто викликана не тільки чутливістю до мажорного алергену харчового чи пилкового продукту, але і наявністю мінорного білку чи паналергену, який має широку розповсюдженість в природі, виконує однакові функції у таксономічно далеких видів [156].

Серед всіх обстежених дітей, за даними компонентної молекулярної діагностики, виявлена сенсibilізація до мажорного білку букових дерев – rBet v 1 - у 83 (64,8 %) дітей ( $r_s=0,66$ ,  $p<0,05$ ), пилку злакових трав – rPhlp 1, Phl p 5 – у 65 (50,8 %) дітей ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), пилку полину - nArt v 1 – у 55 (43,0 %) дітей ( $r_s=0,60$ ,  $p<0,05$ ), пилку амброзії - nAmb a 1 – у 62 (48,4 %) дітей ( $r_s=0,62$ ,  $p<0,05$ ). Специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів – паналергенів берези – rBet v 2, rBet v 4 – виявлені у 13 (10,2 %) дітей, паналергенів злакових трав - rPhlp 7, Phl p 12 – у 21 (16,4 %) дітей, білків-неспецифічних переносників ліпідів – полину nArt v3 – у 9 (7,0 %) дітей.

#### **4.2.1 Особливості профілю сенсibilізації у дітей з весняним полінозом**

Встановлено, що серед загальної кількості обстежених дітей - 61 дитина мала поліноз, обумовлений пилком берези (38 хлопчиків та 23 дівчинки).

За анкетними даними встановлено, що у 43 дітей був виявлений ПХС (43/61, 70,5 %) та у 18 дітей ПХС не було. Діагноз орального алергічного синдрому (ОАС) ґрунтувався на переконливій історії повторюваних епізодів місцевих реакцій у вигляді свербіжу та/або ангіоневротичного набряку губ, язика, горла та/або піднебіння після вживання сирих фруктів, овочів чи горіхів.

В таблиці 4.4 наведена клінічна та демографічна характеристика обстежених хворих з весняним полінозом.

За результатами отриманих даних встановлено, що хлопчиків в обох групах було однаково ( $p>0,05$ ). За гендерним розподілом їх у 1,5 раза було більше, ніж дівчат в обох групах (в групі 1  $\chi^2 =3,8$ ,  $p=0,05$ ; в групі 2  $\chi^2 =4,1$ ,  $p=0,04$ ). Середній вік дітей в групі 1 був вірогідно вищим, ніж в групі 2 ( $p=0,001$ ).



Таблиця 4.4

**Клінічні та демографічні показники у дітей з полінозом,  
обумовленим пилюком берези**

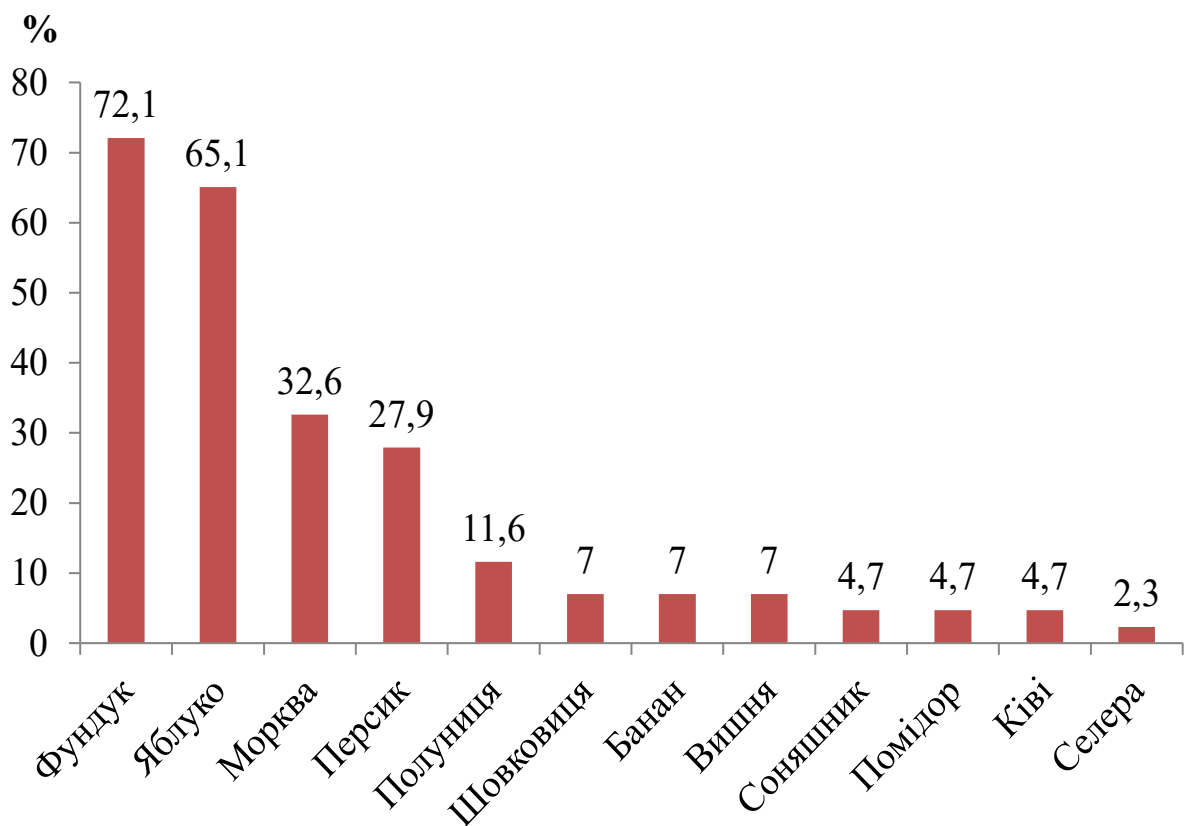
Показник	Група 1 (n=43)	Група 2 (n=18)	P
Середній вік (роки)	11,9±0,3	8,3±0,45	p=0,001
Початок захворювання (роки)	5,84±0,28	4,05±0,42	p=0,001
Тривалість захворювання	5,9±0,22	4,2±0,31	p=0,001
Хлопчики, %	26 (60,5)	12 (66,7)	p=0,65
Харчова алергія, (n, %)	7 (16,3)	3 (16,7)	p=0,96
Атопічний дерматит, (n, %)	14 (32,6)	6 (33,3)	p=0,95
Бронхіальна астма, (n, %)	10 (23,3)	3 (16,7)	p=0,57
Поєднання бронхіальної астми та атопічного дерматиту, (n, %)	7 (16,3)	3 (16,7)	p=0,96
Оральний алергічний синдром, (n, %)	43 (100)	-	-
Кропив'янка, (n, %)	14 (32,6)	4 (22,2)	p=0,42
Ангіонабряки (n, %)	6 (14,0)	1 (5,6)	p=0,35
Анафілаксія (n, %)	5 (11,6)	-	-

Початок ПХС спостерігався у дітей вже в дошкільному віці та його частота з віком поступово збільшувалася. Маніфестація захворювання полінозом раніше зареєстрована в групі 2 (p=0,001). Діти в групі 1 продемонстрували більш тривалий перебіг захворювання, ніж пацієнти групи 2 (p=0,001).

Серед всіх обстежених дітей 16 % мали в анамнезі харчову алергію до основних харчових продуктів (яйця, коров'яче молоко, соя, риба). Суттєвої різниці між групами стосовно атопічного дерматиту, бронхіальної астми, кропив'янки, ангіоневротичного набряку) виявлено не було (p>0,05).

Серед хворих в групі 1 основним клінічним проявом був ОАС (100 %, p<0,05). Системні прояви перехресної харчової алергії у вигляді анафілаксії зареєстровані лише в групі 1 і мали статистичну різницю (p<0,05).

За анкетними даними серед причинних продуктів, які викликали розвиток місцевих алергічних реакцій, були свіжі фрукти – яблуко, малина, полуниця, банан, персик, ківі, шовковиця, диня, овочі – томати, морква, селера, горіхи – фундук, арахіс, волоський, також гірчиця, насіння соняшника. Найбільш чисельними були небажані реакції, що пов'язані з вживанням фундука (n=31, 72,1 %), яблука (n=28, 65,1 %), моркви (n=14, 32,6 %), персиків (n =11, 27,9 %) (рис.4.2).



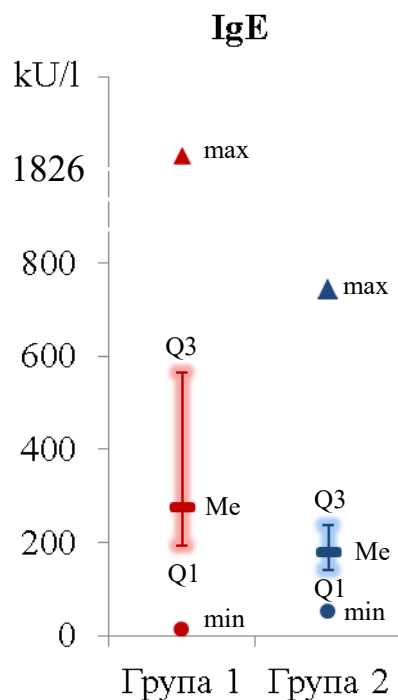
**Рис. 4.2.** Структура сенсibiliзації причинно-значущих харчових алергенів у дітей з весняним полінозом за анкетними даними, %

12 дітей (27,9 %) з групи 1 повідомили про реактивність лише до одного продукту. Більшість дітей (72,1 %) мали проблеми з двома та більше рослинними продуктами одночасно.

Найбільш поширеним алергенним горіхом був фундук. 5 дітей (11,6 %) повідомили про розвиток дуже важкої системної реакції - анафілаксії після прийому лісового горіху.

Для встановлення особливостей профілю сенсibilізації дітей з весняним полінозом, проведено визначення рівня загального IgE та специфічних IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, а також специфічної сенсibilізації до протеїнів, які асоціювались з локальними та системними реакціями на харчові алергени.

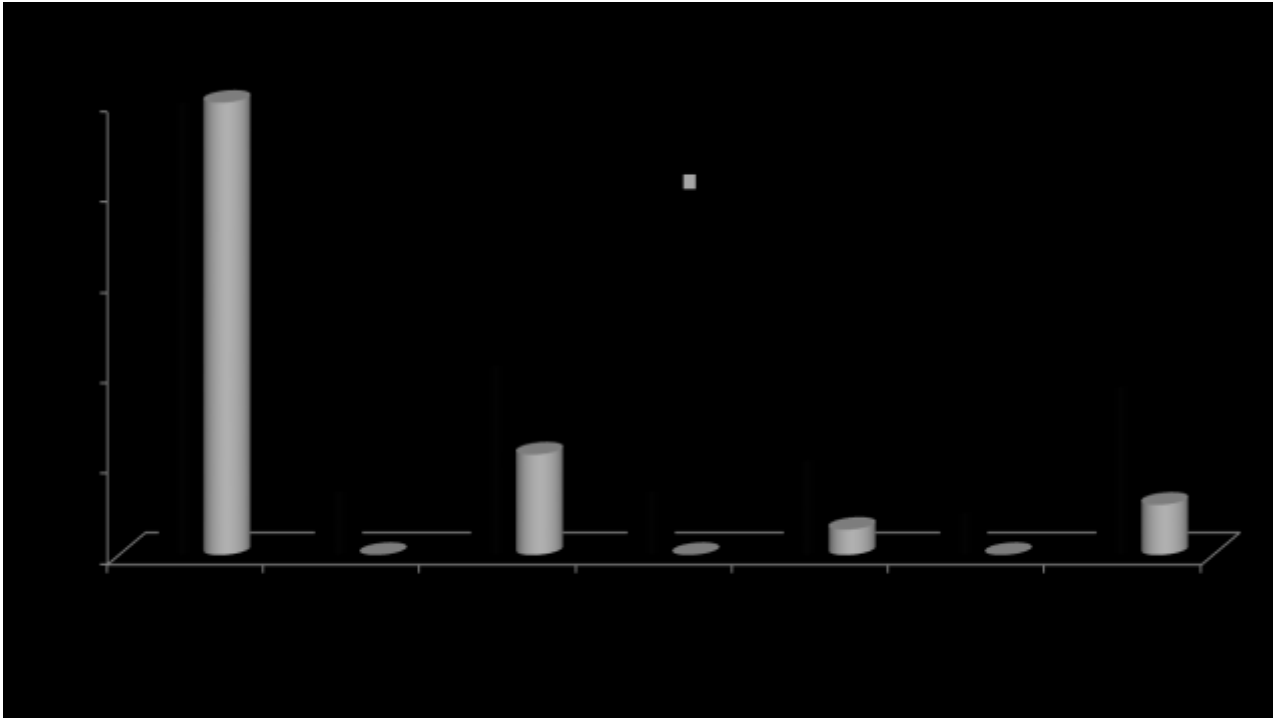
Оцінено рівні загального IgE і цей показник у дітей в групі 1 був вищим, ніж в групі 2 (медіана, 278 kU/l; діапазон, 192-564 kU/l і медіана 180 kU/l; діапазон 140-236 kU/l, відповідно,  $U=214,5$ ;  $p < 0,05$ ), що відображено на рис. 4.3.



**Рис. 4.3.** Рівні загального IgE в обстежених дітей з весняним полінозом, kU/l

При проведенні аналізу даних профілей сенсibilізації у дітей з весняним полінозом були виявлені значно підвищені концентрації IgE до мажорного білку берези rBet v 1 у 100,0 % дітей (рис. 4.4), але в групі 1

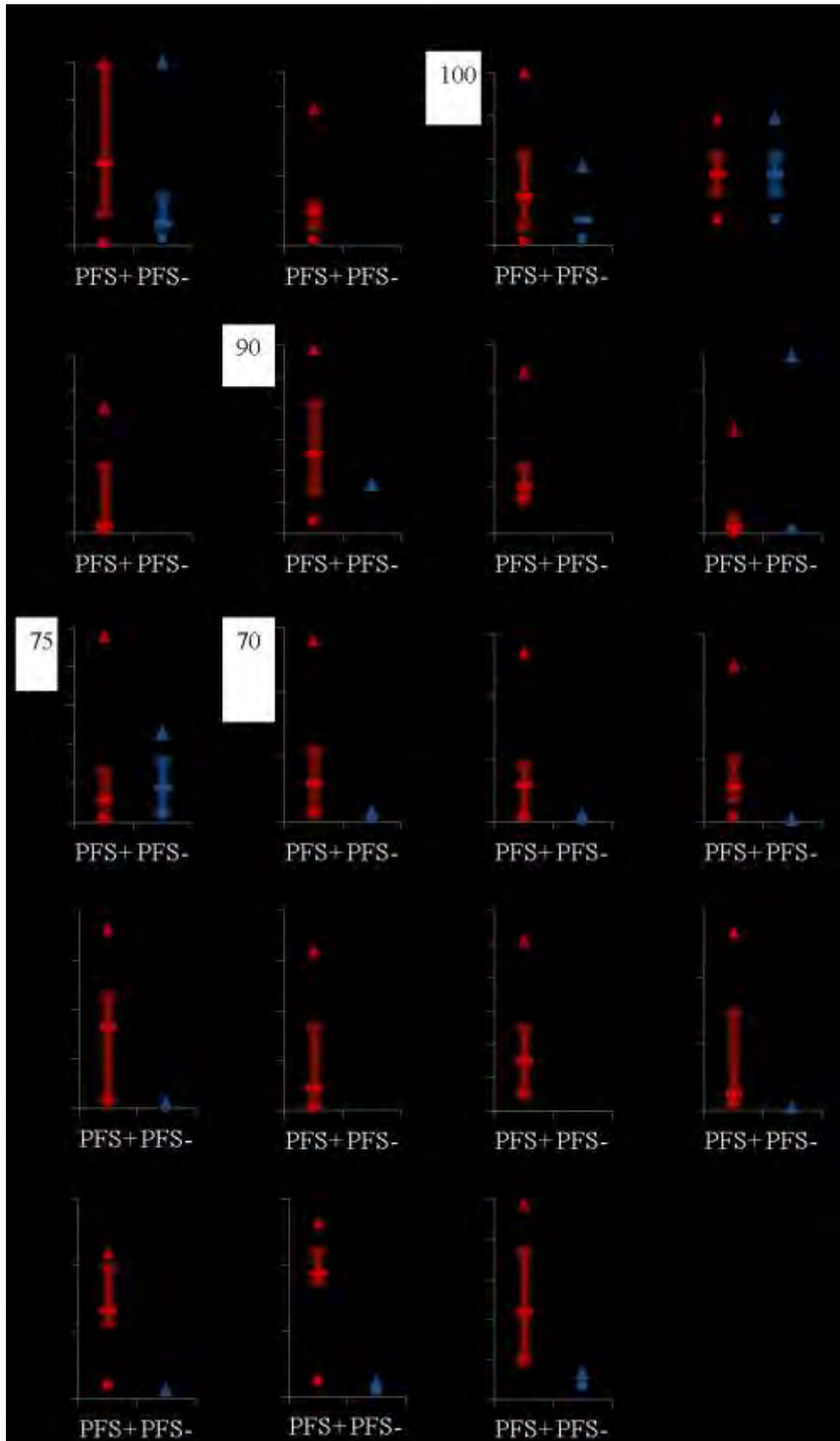
вірогідно вищі (ME-45,4 (17,2-100), діапазон 1,25-100 та відповідно ME-12,5 (10,8-26,2), діапазон 4,2-100 в групі 2,  $U=232$ ,  $p<0,05$ ), що відображено на рис. 4.5. Більшість пацієнтів групи 2 мали моноенсибілізацію до rBet v 1 (72,2 %) у порівнянні з групою 1, де лише третина дітей була моноенсибілізована (32,6 %) ( $\chi^2=7,93$ ,  $p=0,005$ ).



**Рис. 4.4.** Рівні сенсибілізації до мажорних та перехресно-реагуючих протеїнів у дітей в групах 1 та 2 з весняним полінозом, %

В подальшому серед обстежених пацієнтів з весняним полінозом виявлено, що специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - паналергенів берези - rBet v 2, rBet v 4 виявлені у 14,0 % дітей тільки в групі 1, паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 у 14,0 % дітей були виявлені також тільки в групі 1 ( $p<0,05$ ). В групі 1 - 9,3 % дітей мали мажорну сенсибілізацію до rBet v 1 водночас з паналергенами двох ботанічних груп (rBet v 2, rBet v 4 та rPhl p 7, rPhl p 12).

Концентрації мажорних білків злакових трав - rPhl p 1, rPhl p 5 (41,9 % проти 22,2 %), полину - nArt v 1 (20,9 % проти 5,6 %), амброзії - nAmb a 1 (37,2 % проти 11,1 %) були значно вищими в групі 1 у порівнянні з групою 2 ( $p<0,05$ ).



*Рис. 4.5.* Концентрації специфічних IgE до мажорних та перехресно-реагуючих протеїнів у дітей з полінозом, обумовленим пилокм букових дерев, kU/l.

У 3 дітей виявлена сенсibilізація до білка переносника ліпідів полину - nArt v 3 в групі 1, одна дитина мала сенсibilізацію до паналергенів з різних ботанічних груп - полину (nArt v 3), злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) та берези (rBet v 1) одночасно.

Такі паналергени: rBet v 2, rBet v 4, rPhl p 7, rPhl p 12, rArt v 3 взагалі не були визначені у дітей групи 2.

Пацієнти, які мають в профілі сенсibilізацію до мажорних білків полину та амброзії у достатньо високих концентраціях, заперечують наявність клінічних проявів полінозу в сезон цвітіння бур'янів. Тому такі результати ми розцінили як клінічно не значущі.

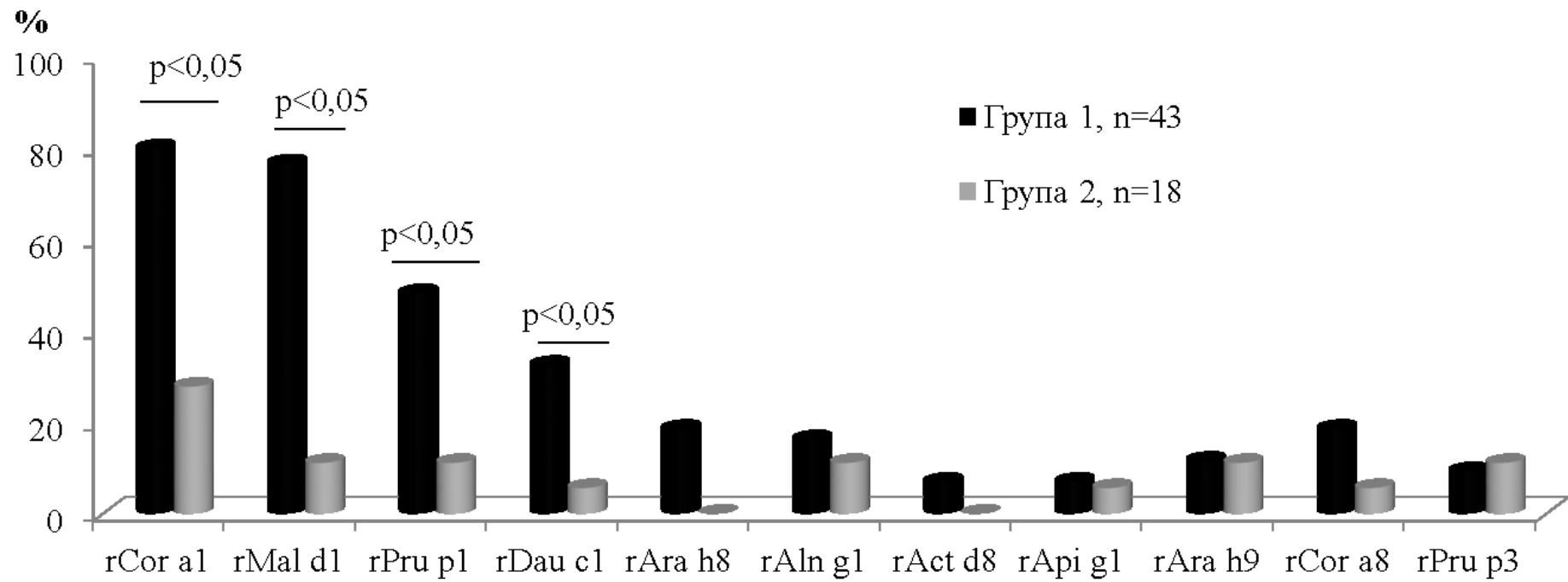
Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями білків перехресно-реагуючих алергенів пилку берези (rBet v 2, rBet v 4) та злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ ), що асоціювалось з полісенсibilізацією і тяжкістю перебігу в обстежених пацієнтів.

На рис.4.6. відображена сенсibilізація до різних представників рекомбінантних алергенів гомологів Bet v 1 згідно отриманих результатів. Встановлено достовірно статистичну значущість багатьох представників цієї родини (PR-10-Bet v 1 гомологів) у дітей в групі 1.

Отримані дані результатів молекулярної алергодіагностики стосовно профілю сенсibilізації до представників родини PR-10 (rCor a 1, rMal d 1, r Pru p 1, r Dau c1) клінічно співпадали з розвитком ПХС у дітей після вживання цих продуктів: лісових горіхів, яблук, персиків, моркви.

Діти, в профілі яких виявлені паналергени берези та злакових трав (rBet v 2, rBet v 4 та rPhl p 7, rPhl p 12), скаржилися на виникнення ПХС після вживання ківі, селери, томатів і бананів.

У 36 дітей був визначений білок фундука - rCor a 1 в сироватці крові в значних концентраціях (ME-5,9 (2,2-13,3), діапазон 0,8-75,2 в групі 1 відповідно ME-9,0 (2,5-16,0), діапазон 2,3-23 в групі 2).



**Рис. 4.6.** Сенсibiliзаційний профіль дітей з весняним полінозом до білків гомологів Bet v 1 в групах 1 та 2, %.

21 пацієнт був сенсibilізований до білка персика - rPru p 1 та 33 дитини мали високі рівні концентрації до паналергена яблука - rMal d 1. Така картина відповідала клінічній історії 90,0 %.

Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями білків фундука - rCor a 1 та яблука - rMal d 1 ( $r_s=0,57$ ,  $p=0,001$ ), помірний зв'язок між протеїнами фундука - rCor a 1 та персика - rPru p 1 ( $r_s=0,42$ ,  $p=0,005$ ), слабкий зв'язок між білками яблука - rMal d 1 та персика - rPru p 1 ( $r_s=0,33$ ,  $p=0,03$ ).

#### **4.2.2 Особливості профілю сенсibilізації у дітей з літнім полінозом**

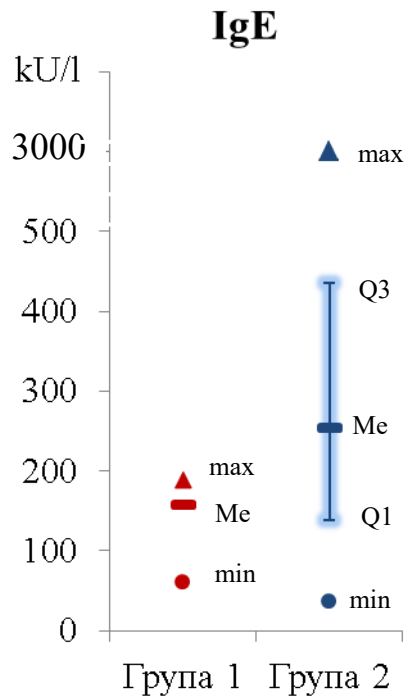
Встановлено, що серед загальної кількості обстежених дітей - 23 дитини мали поліноз, обумовлений пилюком злакових трав. За анкетними даними встановлено, що у 3 дітей був виявлений ПХС та у 20 дітей ПХС не зареєстровано. В групі 1 у трьох дітей відмічався ОАС. Системні прояви перехресної харчової алергії у вигляді кропив'янки не реєструвались взагалі серед дітей групи 1.

За анкетними даними серед причинних продуктів, які викликали розвиток місцевих алергічних реакцій, були - диня, томати, чай з ромашкою.

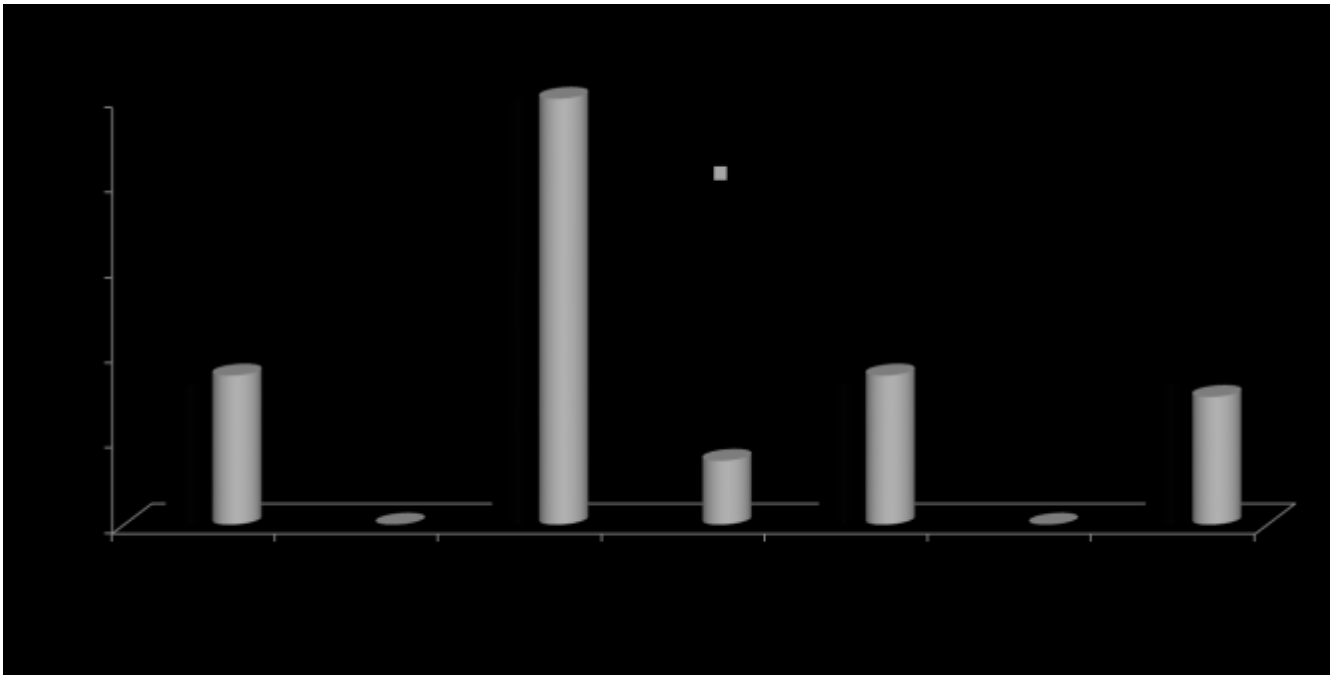
Оцінено рівні загального IgE і цей показник у дітей в групі 1 був вищим, ніж в групі 2 (медіана, 158 kU/л; діапазон, 60-189 kU/л і медіана 255 kU/л; діапазон 139-435 kU/л, відповідно,  $U=214,5$ ;  $p<0,05$ ), що відображено на рис. 4.7.

При проведенні аналізу профілей сенсibilізації у дітей з літнім полінозом були виявлені значно підвищені концентрації IgE до мажорних білків злакових трав - rPhl p 1, rPhl p 5 (рис. 4.8) у 100,0 % дітей, які відображено на рис. 4.9 (ME-13, діапазон 5,9-38,9 в групі 1 вірогідно нижчі та відповідно ME-22,7 (16,7-60,5), діапазон 3,93-100 в групі 2,  $p<0,05$ ). Представлені дані профілей мають нерівномірний розподіл.

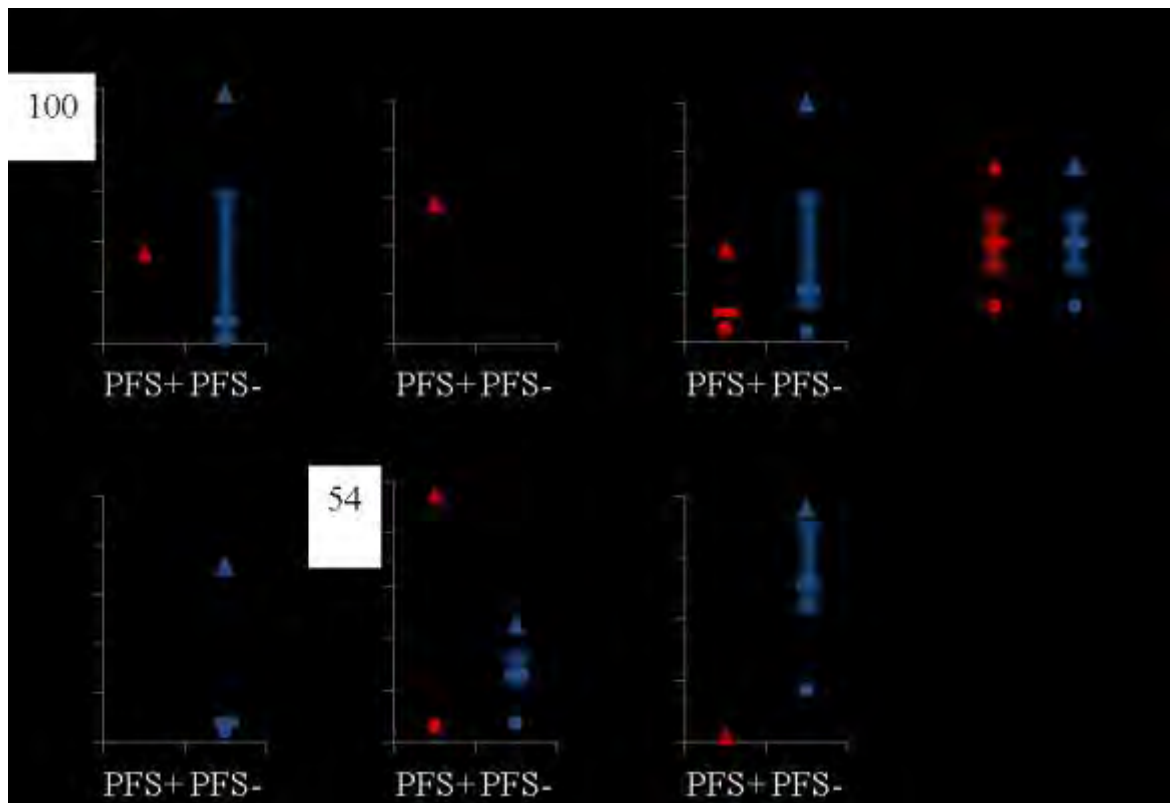




*Рис. 4.7.* Рівні загального IgE в обстежених дітей з літнім полінозом, kU/l.



*Рис. 4.8.* Сенсibiлізація до мажорних та перехресно-реагуючих протеїнів у дітей в групах 1 та 2 з літнім полінозом, %



**Рис. 4.9.** Концентрації специфічних IgE до мажорних та перехресно-реагуючих протеїнів у дітей з полінозом, обумовленим пилком злакових трав, kU/l.

Серед обстежених пацієнтів з літнім полінозом виявлено, що специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - паналергенів берези - rBet v 2, rBet v 4 виявлені у однієї дитини тільки в групі 1, паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 у 3 дітей були виявлені в групі 2.

Одна дитина мала сенсibiliзацію до паналергенів з різних ботанічних груп (rBet v 2, rBet v 4, nArt v 1, nAmb a 1) в групі 1.

Одна дитина мала сенсibiliзацію до паналергенів з різних ботанічних груп - полину (nArt v 1), злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) та берези (rBet v 1) одночасно в групі 2. Сенсibiliзація до білка переносника ліпідів полину - nArt v 3 не виявлена у дітей обох груп.

Пацієнти, які мали в профілі сенсibiliзацію до мажорних білків букових дерев, полину та амброзії у достатньо високих концентраціях,

заперечують наявність клінічних проявів полінозу в сезон цвітіння весняних дерев та бур'янів. Тому такі результати ми розцінили як клінічно не значущі.

#### 4.2.3 Особливості профілю сенсibilізації у дітей з осіннім полінозом

Встановлено, що серед загальної кількості обстежених дітей - 44 дитини мали поліноз, обумовлений пилок бур'янів. За анкетними даними встановлено, що у 14 дітей був виявлений ПХС та у 30 дітей ПХС не зареєстровано.

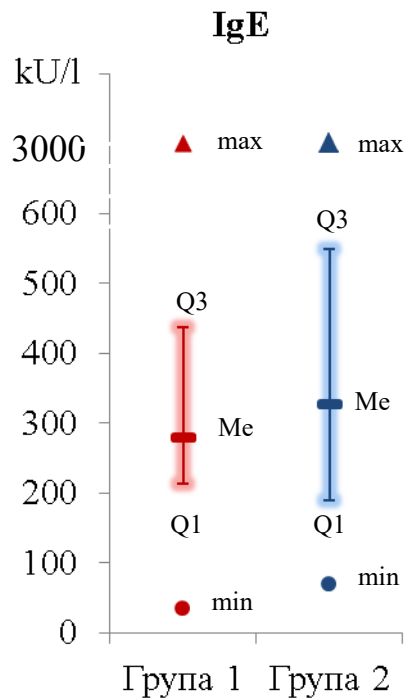
В групі 1 у 100,0 % дітей відмічався ОАС. Системні прояви перехресної харчової алергії у вигляді кропив'янки реєструвались серед дітей обох груп.

За анкетними даними серед причинних продуктів, що викликали розвиток місцевих алергічних реакцій, були – волоські горіхи, арахіс, персики, насіння соняшника, банани, селера.

Оцінено рівні загального IgE і цей показник у дітей в групі 1 був нижчим, ніж в групі 2 (медіана, 280 (213-437) kU/л; діапазон, 34-3000 kU/л і медіана 328 (189-548) kU/л; діапазон 69-3000 kU/ л, відповідно,  $U=214,5$ ;  $p < 0,05$ ), що відображено на рис. 4.10.

Серед пацієнтів з осіннім полінозом виявлено, що специфічні IgE до мажорних білків бур'янів - полину nArt v 1 та амброзії nAmb a 1 мали всі діти, які наведені на рис. 4.11.

В групі 1 у 6 дітей виявлена сенсibilізація до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - паналергенів берези - rBet v 2, rBet v 4, у 8 дітей до паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 та у 3 дітей до білків неспецифічних переносників ліпідів – полину nArt v 3. В групі 2 у 4 дітей виявлена сенсibilізація до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - до паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 та у 3 дітей до білків неспецифічних переносників ліпідів – полину nArt v 3, паналергени берези - rBet v 2, rBet v 4 – не виявлені.

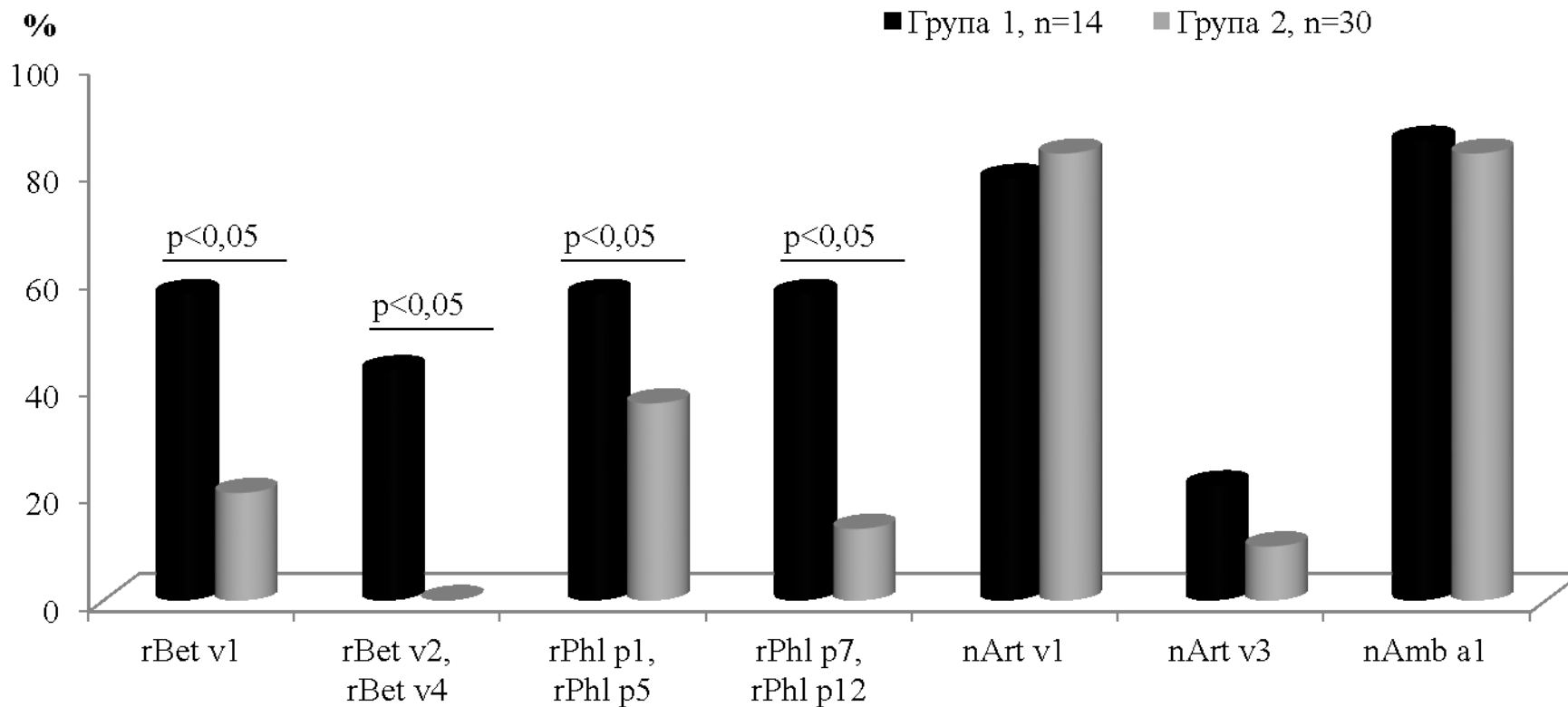


**Рис. 4.10.** Рівні загального IgE в обстежених дітей з осіннім полінозом, kU/L.

У 8 дітей з групи 1 виявлена одночасно латентна сенсibilізація до паналергенів з різних ботанічних груп – букових дерев - rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, злакових трав - rPhl p 1, rPhl p 5, амброзії - nAmb a 1 та полину - nArt v 1.

Специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів виявлені у 8 дітей в групі 1: серед них до паналергенів берези (rBet v 2, rBet v 4) у 6 дітей, тимофіївки (rPhl p 7, rPhl p 12) у 8 дітей, полину (nArt v 3) у 3 дітей, арахісу (nAra h 9), персика (rPru p 3), фундука (rCor a 8) у 4 дітей. В групі 2 специфічні IgE до паналергенів тимофіївки (rPhl p 7, rPhl p 12) виявлені у 4 дітей, полину (nArt v 3) у 3 дітей, арахісу (nAra h 9), фундука (rCor a 8) та персика (rPru p 3) у 2 дітей.

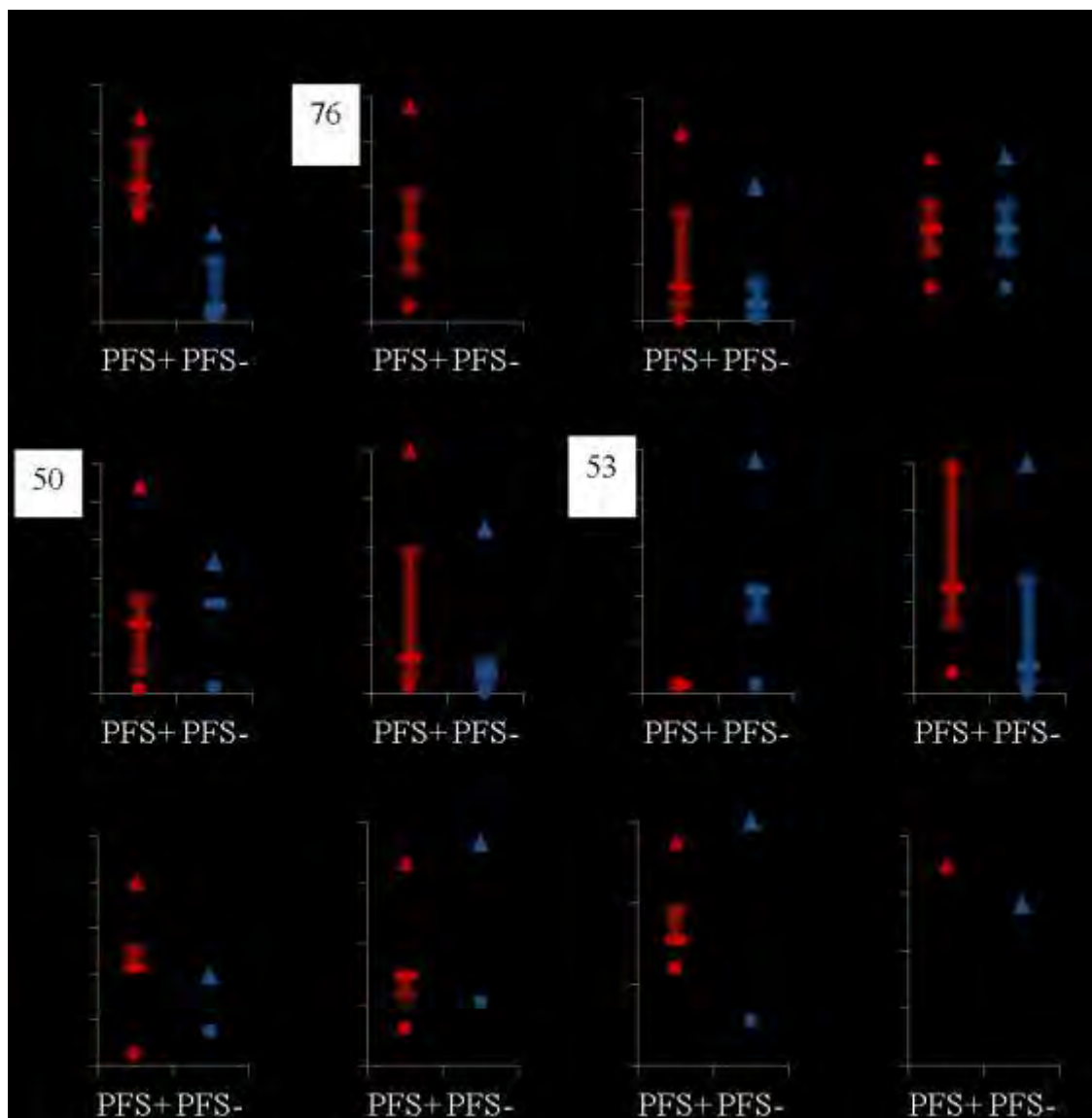
При проведенні подальшого аналізу даних профілей сенсibilізації дітей з осіннім полінозом були виявлені підвищені концентрації IgE до мажорного білку полину nArt v 1 та амброзії nAmb a 1 у 100,0 % дітей.



**Рис. 4.11.** Рівні сенсibilізації до мажорних та перехресно-реагуючих протеїнів у дітей в групах 1 та 2 з осіннім полінозом, %

Концентрація nArt v 1 в групі 1 (ME-15,2 (8,2-58,2), діапазон 2,78-100) вірогідно вища, ніж в групі 2 ( ME-9,1 (4-12,2), діапазон 0,5-67,3),  $U_{кр}=89$ ,  $p<0,05$ ); концентрація амброзії nAmb a 1 також вірогідно вища в групі 1 порівняно с групою 2 (ME-46,7 (30,5-100), діапазон 9,1-100 проти ME-12 (5,5-55), діапазон 0,42-100),  $U_{кр}=98$ ,  $p<0,05$  (рис. 4.12).

На відміну від інших полінозів в даному профілі зареєстрована більша кількість та вищі концентрації білків-неспецифічних переносників ліпідів (rCor a 8, rPru p 3, rAra h 9, rJug r 3).



**Рис. 4.12.** Концентрації специфічних IgE до мажорних та перехресно-реагуючих протеїнів у дітей з полінозом, обумовленим пилком бур'янів, кU/л.

### 4.3 Взаємозв'язок між клінічними проявами пилково-харчового синдрому та сенсibilізацією до перехресно-реагуючих білків у дітей з полінозом

Оральний синдром зареєстровано у 60 дітей, з них у 86,7 % випадків пов'язаний із сенсibilізацією до rBet v1 (рис. 4.13).

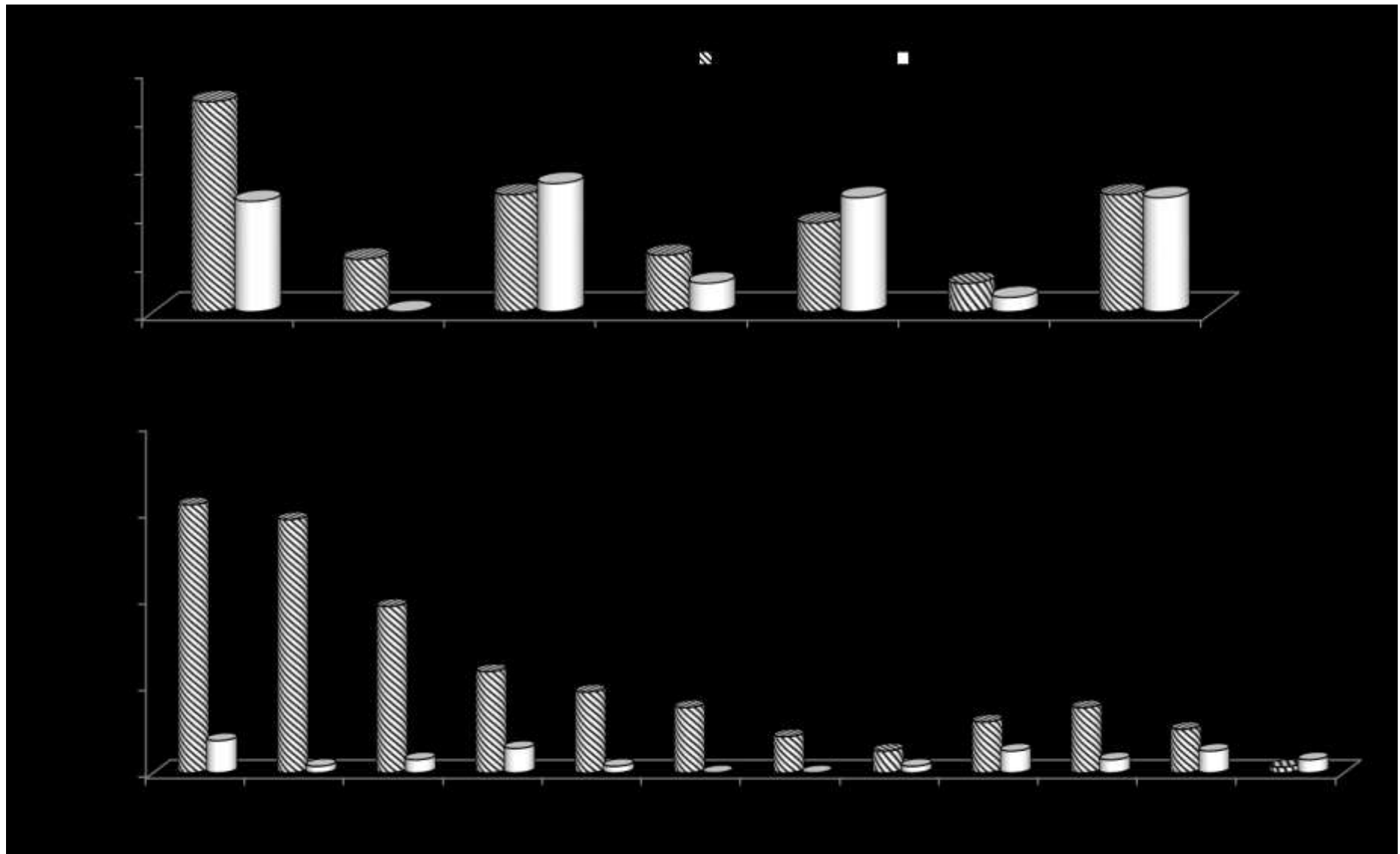
Аналіз сенсibilізації до перехресно-реагуючих білків букових дерев (фундука – rCor a 1 (80,0 %;  $r_s=0,76$ ,  $p<0,05$ ), яблука – rMal d 1 (76,7 %;  $r_s=0,73$ ,  $p<0,05$ ), персика – rPru p 1 (48,3 %;  $r_s=0,47$ ,  $p<0,05$ ), моркви – rDau c 1 (32,6 %;  $r_s=0,33$ ,  $p<0,05$ ), вільхи – rAln g 1 (18,6 %), арахісу – rAra h 8 (18,6 %), ківі – rAct d 8 (7,0 %), селери – rApi g 1 (7,0 %)) клінічно співпадав з розвитком ОАС у дітей після вживання даних продуктів при весняному полінозі. При літньому полінозі у 3 дітей реєструвався ОАС, який асоціювався з наявністю полісенсibilізації до паналергенів - букових дерев - rBet v 2, rBet v 4 та злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 - одночасно в групі 1.

Аналіз сенсibilізації при осінньому полінозі клінічно співпадав з розвитком ОАС у дітей з вживанням свіжих персиків, селери, арахісу, фундука, бананів та асоціювався з паналергенами – букових дерев (rBet v 2, rBet v 4) та злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) в групі 1.

Кропив'янка реєструвалася у 40 випадках та вірогідно частіше асоціювалася з rArt v3 (26,8 %) та rAmb a1 (63,4 % проти 41,4 %,  $p<0,05$ ) (рис. 4.14).

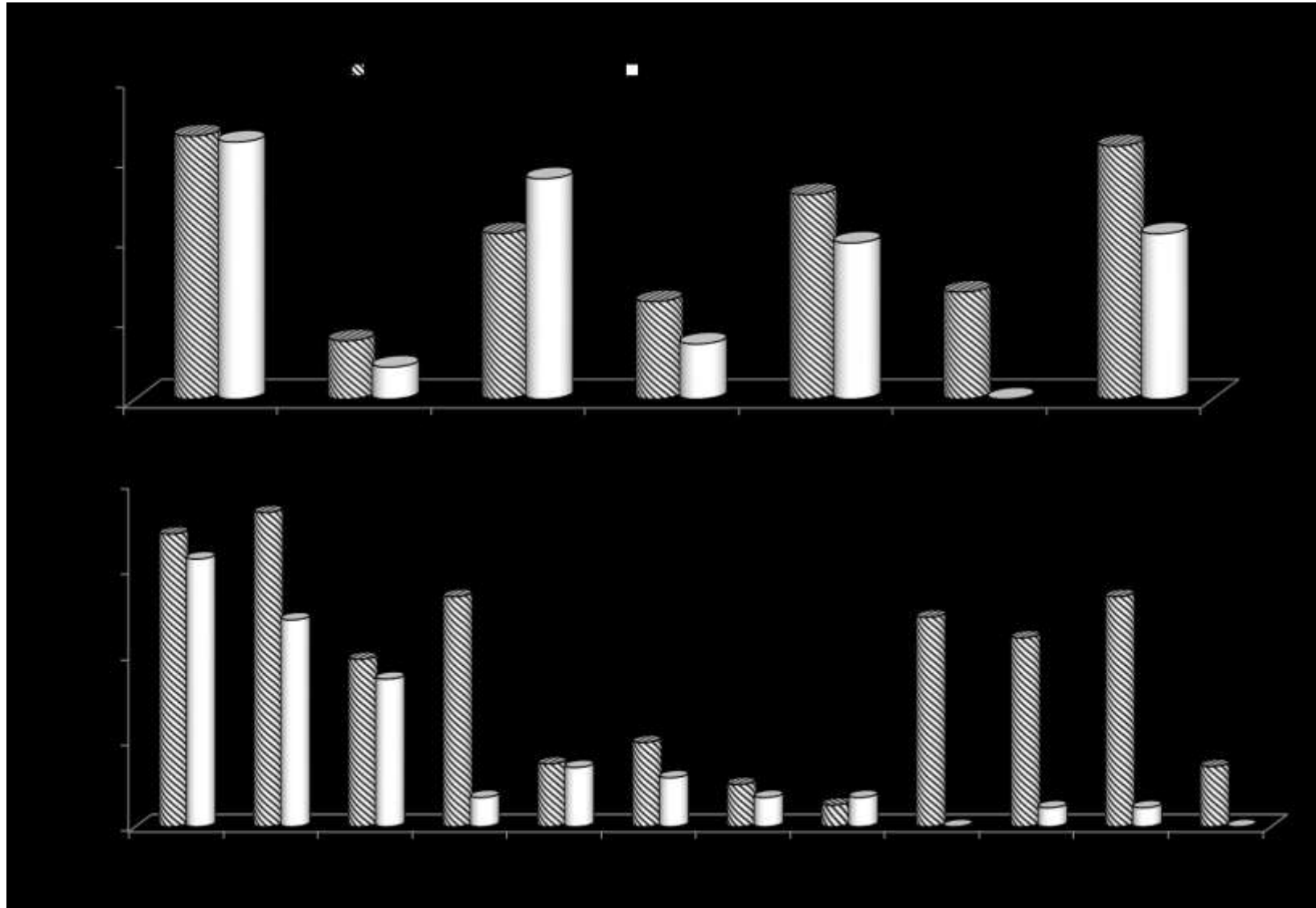
Розвиток кропив'янки у дітей з весняним полінозом групи 1 асоціювався з сенсibilізацією до мажорних білків: берези – rBet v 1 ( $r_s=1,0$ ,  $p<0,05$ ), фундука – rCor a 1 ( $r_s=0,68$ ,  $p<0,05$ ), яблука - rMal d 1 ( $r_s=0,68$ ,  $p<0,05$ ), персика – rPru p 1 ( $r_s=0,46$ ,  $p<0,05$ ).

Розвиток кропив'янки у дітей з осіннім полінозом асоціювався із сенсibilізацією до білків-неспецифічних переносників ліпідів: полину – nArt v 3 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), персика – rPru p 3 ( $r_s=0,62$ ,  $p<0,05$ ), волоського горіху – rJug r 3 ( $r_s=0,23$ ,  $p>0,05$ ), фундука – rCor a 8 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), арахісу – nAra h 9 ( $r_s=0,61$ ,  $p<0,05$ ), які реєструвались в обох групах обстежених дітей.



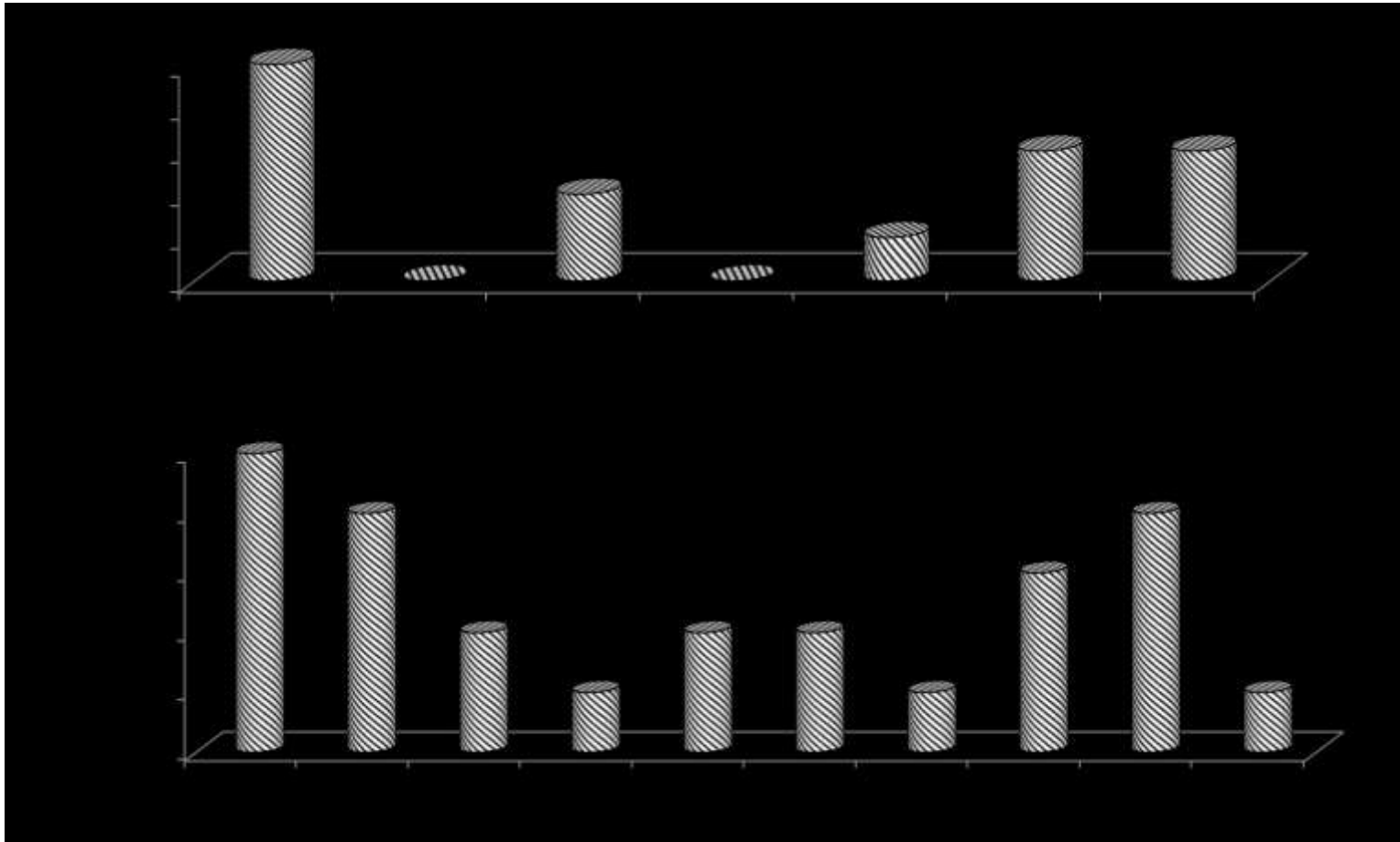
*Рис. 4.13.* Зв'язок між сенсibiliзацією до перехресно-реагуючих білків та оральним алергічним синдромом, %





*Рис. 4.14.* Зв'язок між сенсibiliзацією до перехресно-реагуючих білків та кропив'янкою, %.

Після вживання фундука у 5 дітей групи 1 зареєстровано розвиток важкої системної реакції – анафілаксії - у пацієнтів з весняним полінозом. Симптоми анафілаксії були пов'язані із сенсibilізацією до білків–неспецифічних переносників ліпідів: фундука – rCor a 8 ( $r_s=1,0$ ,  $p<0,05$ ), арахісу – nAra h 9 ( $r_s=0,75$ ,  $p<0,05$ ), полину – nArt v 3 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), які наведені на рис. 4.15.



**Рис. 4.15.** Зв'язок між сенсibilізацією до перехресно-реагуючих білків та анафілаксією

Таким чином, були з'ясовані особливості профілей сенсibilізації у дітей з полінозами, обумовленими пилком букових дерев, злакових трав та бур'янів. Доведено, що сенсibilізація до білків родини PR-10 корелює з розвитком симптомів орального алергічного синдрому, сенсibilізація до

профілінів та неспецифічних переносників ліпідів з тривалістю хвороби, полісенсibiliзацією та тяжкістю перебігу пилково-харчового синдрому.

Встановлені фактори ризику та клінічні особливості перебігу ПХС дозволяють виділити серед дітей з полінозом групи підвищеного ризику формування перехресної харчової алергії, особливо з можливістю розвитку загрозливих для життя алергічних реакцій у дітей та своєчасно призначити лікувально-профілактичні заходи.

#### **4.4 Особливості цитологічних маркерів локального запалення слизової оболонки носа**

З метою визначення цитологічних особливостей перебігу алергічного запального процесу в слизовій оболонці носу була проведена оцінка клітинного складу мазку-відбитку всіх обстежених дітей, результати якої наведені в табл.4.5.

В обох групах дітей відмічалось достовірне збільшення загальної абсолютної кількості клітин в назальному секреті, що свідчить про наявність локального запального процесу. Крім збільшення абсолютної кількості клітин, визначався підвищений вміст більшості ефektorних клітин, які беруть участь у запаленні верхніх дихальних шляхів. Цитологічними ознаками алергічного запалення є суттєве підвищення кількості еозинофілів (від 5 %) і середній показник в групі 1 – перевищує норму в 6 разів.

В обох групах виявлено, що серед клітинних популяцій переважають еозинофіли ( $30,40 \pm 1,76$  % в групі 1,  $17,40 \pm 0,50$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $1,70 \pm 0,24$  %,  $p < 0,05$ ), зареєстровано знижену кількість епітелію ( $37,00 \pm 1,34$  % в групі 1,  $46,70 \pm 0,86$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $62,40 \pm 1,52$  %,  $p < 0,05$ ), що підтверджує виразність алергічного еозинофільного запального процесу.

Таблиця 4.5

**Показники клітинного складу мазків-відбитків зі слизової оболонки носа  
в обстежених дітей, (M±m)**

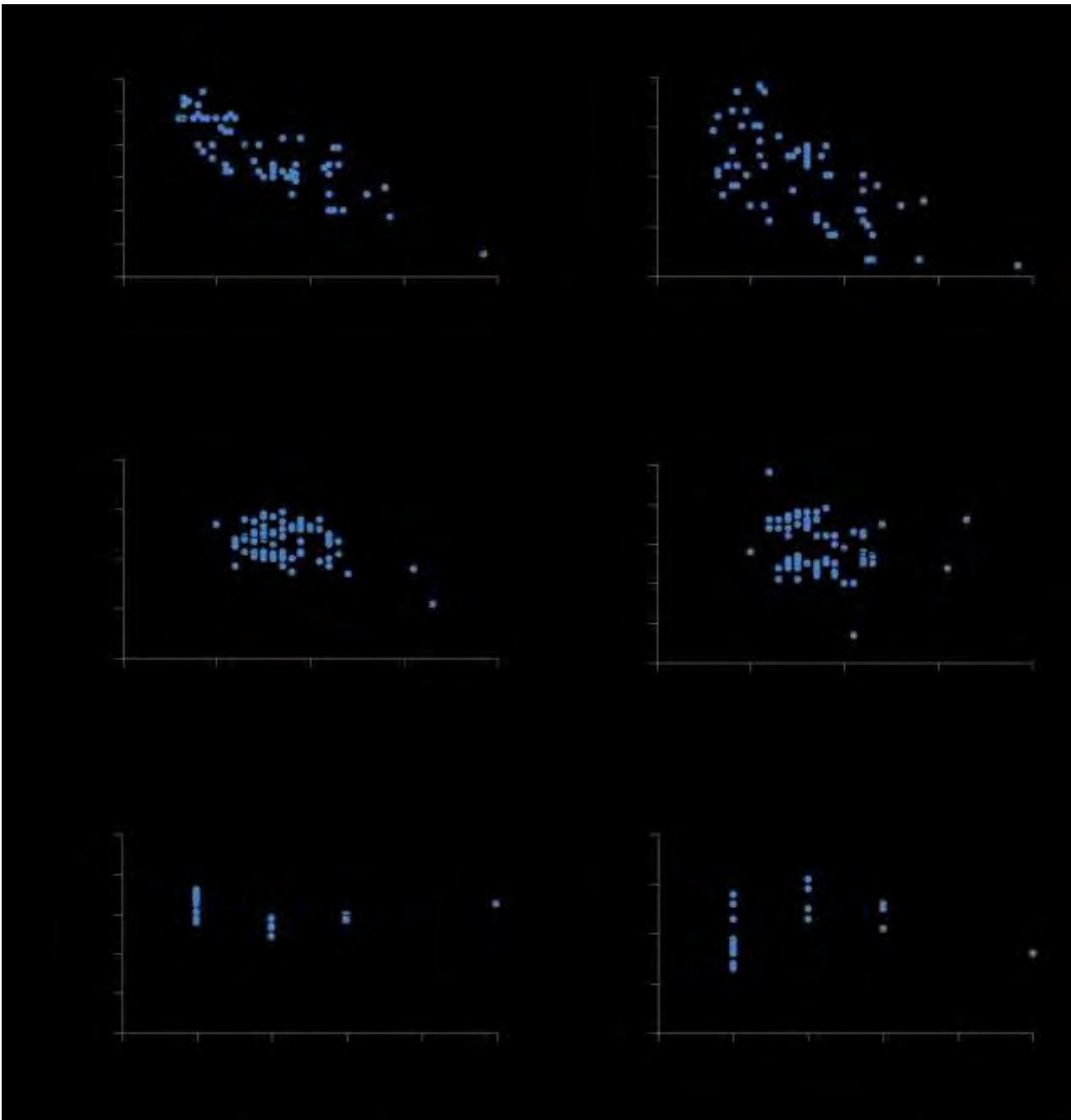
Показник	Група 1, n=60				Контрольна група, n=20
	Букові дерева, n=43	Злакові трави, n=3	Бур'яни, n=14	Всього, n=60	
Епітелій	34,70±1,51 <sup>*#</sup>	32;35;52	43,60±2,35 <sup>*</sup>	37,00±1,34 <sup>*#</sup>	62,40±1,52
Нейтрофіли	19,10±1,43 <sup>#</sup>	17;24;25	22,10±2,06 <sup>#</sup>	20,00±1,15 <sup>#</sup>	21,00±1,21
Лімфоцити	10,10±0,74 <sup>*#</sup>	6;12;18	10,10±1,26 <sup>*#</sup>	10,20±0,62 <sup>*#</sup>	13,80±0,53
Еозинофіли	33,50±2,14 <sup>*#</sup>	16;28;29	22,10±2,26 <sup>*#</sup>	30,40±1,76 <sup>*#</sup>	1,70±0,24
Базофіли	0,60±0,08 <sup>*#</sup>	1;1;0	0,60±0,14 <sup>*</sup>	0,60±0,07 <sup>*</sup>	0,40±0,11
Макрофаги	2,00±0,15 <sup>*</sup>	0;3;1	1,40±0,27 <sup>*</sup>	1,90±0,14 <sup>*</sup>	0,75±0,10
	Група 2, n=68				
	Букові дерева, n=18	Злакові трави, n=20	Бур'яни, n=30	Всього, n=68	
Епітелій	47,60±2,06 <sup>*</sup>	47,20±1,69 <sup>*</sup>	45,80±1,00 <sup>*</sup>	46,70±0,86 <sup>*</sup>	62,40±1,52
Нейтрофіли	26,80±1,79 <sup>*</sup>	28,80±1,36 <sup>*</sup>	31,50±1,03 <sup>*</sup>	29,50±0,80 <sup>*</sup>	21,00±1,21
Лімфоцити	5,60±0,62 <sup>*</sup>	3,90±0,40 <sup>*</sup>	4,20±0,32 <sup>*</sup>	4,50±0,26 <sup>*</sup>	13,80±0,53
Еозинофіли	17,60±1,15 <sup>*</sup>	18,10±1,00 <sup>*</sup>	16,80±0,61 <sup>*</sup>	17,40±0,50 <sup>*</sup>	1,70±0,24
Базофіли	0,40±0,12	0,60±0,11 <sup>*</sup>	0,60±0,09 <sup>*</sup>	0,60±0,06 <sup>*</sup>	0,40±0,11
Макрофаги	1,90±0,40 <sup>*</sup>	1,40±0,30 <sup>*</sup>	1,60±0,21 <sup>*</sup>	1,60±0,17 <sup>*</sup>	0,75±0,10

Примітки:

- \* - статистична відмінність відносно групи контролю,  $p < 0,05$ ;
- # - статистична відмінність відносно групи 2,  $p < 0,05$ .

Встановлено сильний зворотній зв'язок між вмістом епітелію та еозинофілів в групі 1 ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ), слабкий – в групі 2 ( $r = -0,38$ ,  $p > 0,05$ ) і

групі контролю ( $r=-0,35$ ,  $p>0,05$ ) та сильний зворотній зв'язок між вмістом еозинофілів та нейтрофілів в групі 1 ( $r=-0,66$ ,  $p<0,05$ ), незначний – в групі 2 ( $r=-0,21$ ,  $p>0,05$ ) та незначний прямий в групі контролю ( $r=0,20$ ,  $p>0,05$ ). Варіанти кореляційних зв'язків наведені на рис. 4. 16.



а)

б)

**Рис. 4.16.** Кореляційні зв'язки між показниками епітелію та еозинофілів (а), еозинофілів і нейтрофілів (б) в мазках-відбитках обстежених дітей

В результаті вивчення клітинних популяцій виявлено, що співвідношення еозинофіли/нейтрофіли в групі 1 становить  $3,10 \pm 0,76$  (в групі дітей з полінозом, обумовленим пилком букових дерев –  $3,80 \pm 1,34$ ; пилком бур'янів –  $1,10 \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ ); в групі 2 – цей показник дорівнює менше 1 і не залежить від виду пилкового алергену, проти  $0,08 \pm 0,01$  в групі контролю,  $p < 0,05$ ), дані наведені в табл.4.6.

Таблиця 4.6

**Співвідношення показників клітинного складу мазків-відбитків серед обстежених дітей, (M±m)**

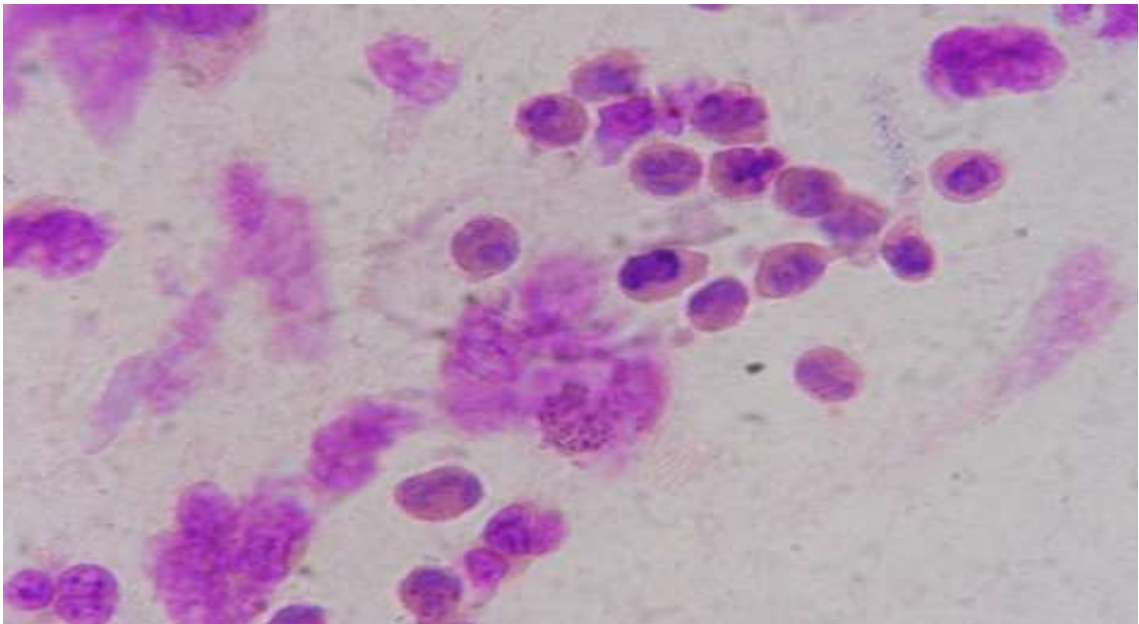
Показник	Група 1, n=60				Контрольна група, n=20
	Букові дерева, n=43	Злакові трави, n=3	Бур'яни, n=14	Всього, n=60	
Еозинофіли /нейтрофіли	$3,80 \pm 1,34^{*#}$		$1,10 \pm 0,19^{*#}$	$3,10 \pm 0,76^{*#}$	$0,08 \pm 0,01$
Еозинофіли /епітелій	$1,30 \pm 0,33^{*#}$		$0,60 \pm 0,09^{*#}$	$1,10 \pm 0,19^{*#}$	$0,03 \pm 0,00$
	Група 2, n=68				
	Букові дерева, n=18	Злакові трави, n=20	Бур'яни, n=30	Всього, n=68	
Еозинофіли /нейтрофіли	$0,80 \pm 0,14^*$	$0,70 \pm 0,05^*$	$0,60 \pm 0,03^*$	$0,60 \pm 0,04^*$	$0,08 \pm 0,01$
Еозинофіли /епітелій	$0,40 \pm 0,07^*$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,40 \pm 0,02^*$	$0,40 \pm 0,02^*$	$0,03 \pm 0,00$

Примітки:

- \* - статистична відмінність відносно групи контролю,  $p < 0,05$ ;
- # - статистична відмінність відносно групи 2,  $p < 0,05$ .

Співвідношення еозинофіли/епітелій також є вищим в групі 1 серед дітей з полінозом, обумовленим пилком букових дерев, у порівнянні з пацієнтами з осіннім полінозом ( $1,30 \pm 0,33$  і  $0,60 \pm 0,09$  відповідно,  $p < 0,05$ ); в групі 2 цей показник не перевищує 0,4 (проти  $0,03 \pm 0,001$  в групі контролю,  $p < 0,05$ ).

На рис. 4.17 представлено цитологічну картину мазку-відбитку зі слизової носового ходу у дітей з полінозом з виразною еозинофілією.



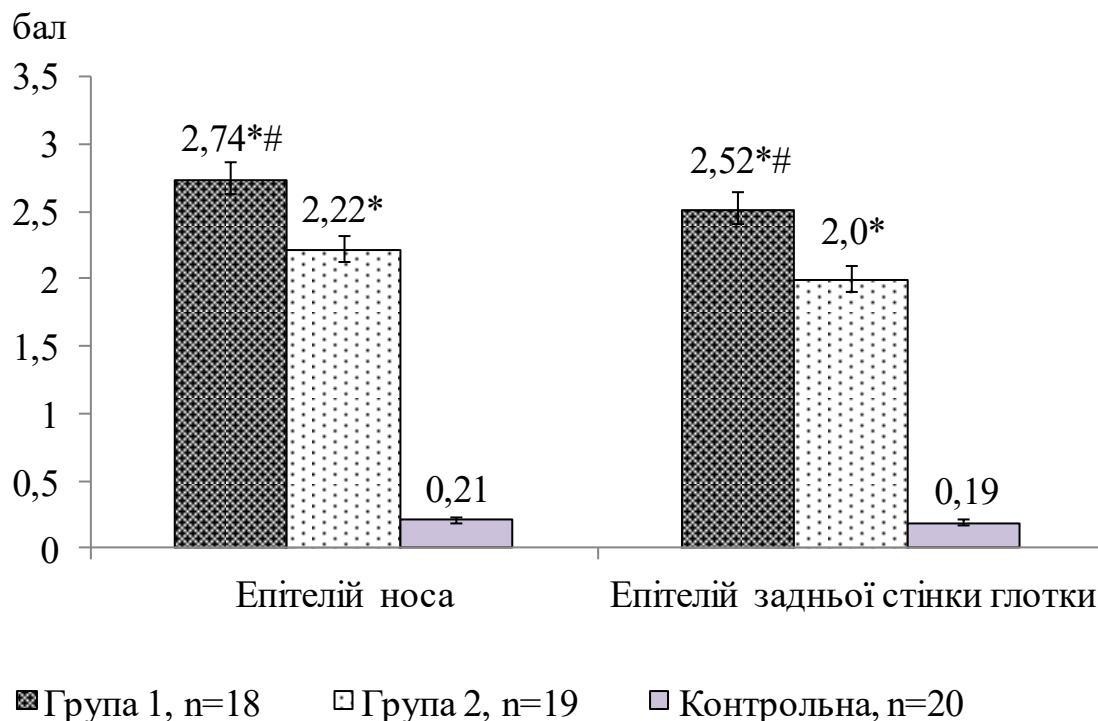
**Рис.4.17.** Мазок-відбиток слизової носа у дитини 6 років із САР. Виразна еозинофільна інфільтрація. Забарвлення за Романовським-Гімзе. Ок.10, об.40.

У всіх обстежених дітей виявлено достовірне зниження відносної кількості макрофагів, зниження їх концентрації і лімфоцитів у дітей з сезонним алергічним ринітом може розглядатися як непряма ознака так званого чисельного лімфоцитарно-макрофагального дефіциту, що вважається маркером порушення місцевого захисту слизових оболонок [157–159].

#### **4.5 Особливості експресії імуноцитохімії атопії**

З метою встановлення провідного патогенетичного механізму алергічного запалення в слизовій носоглотки вивчено особливості експресії IgE на клітинах мазків-відбитків. У дітей з ПХС виявлена достовірно вища експресія ( $2,74 \pm 0,12$  та  $2,52 \pm 0,15$  балів в 1 групі проти  $2,22 \pm 0,15$  і

2,00±0,11 балів в 2 групі, відповідно,  $p<0,05$ ) у порівнянні з групою контролю (0,21±0,02 балів і 0,19±0,01 балів,  $p<0,05$ ), що підтверджує IgE-залежний механізм запалення, результати наведені на рис. 4.18.



Примітки:

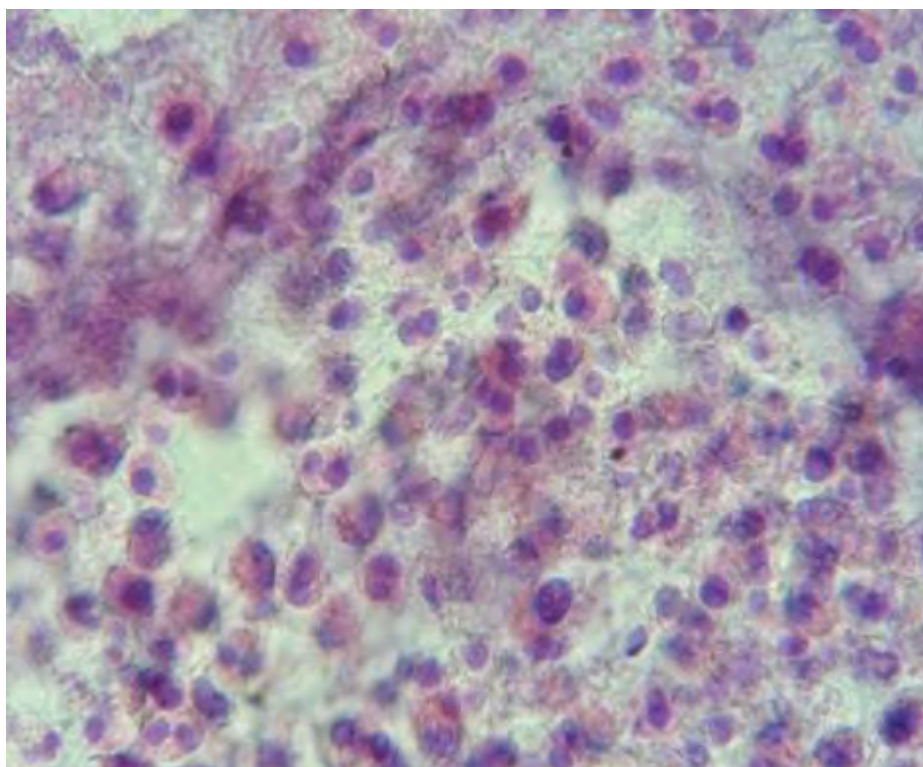
1. \* - статистична відмінність відносно групи контролю,  $p<0,05$ ;
2. # - статистична відмінність відносно групи 2,  $p<0,05$ .

**Рис. 4.18.** Середні показники експресії антигенів до імуноглобуліну E (Ig E) в мазках-відбитках зі слизової оболонки носа та задньої стінки глотки у дітей досліджуваних груп, (у балах)

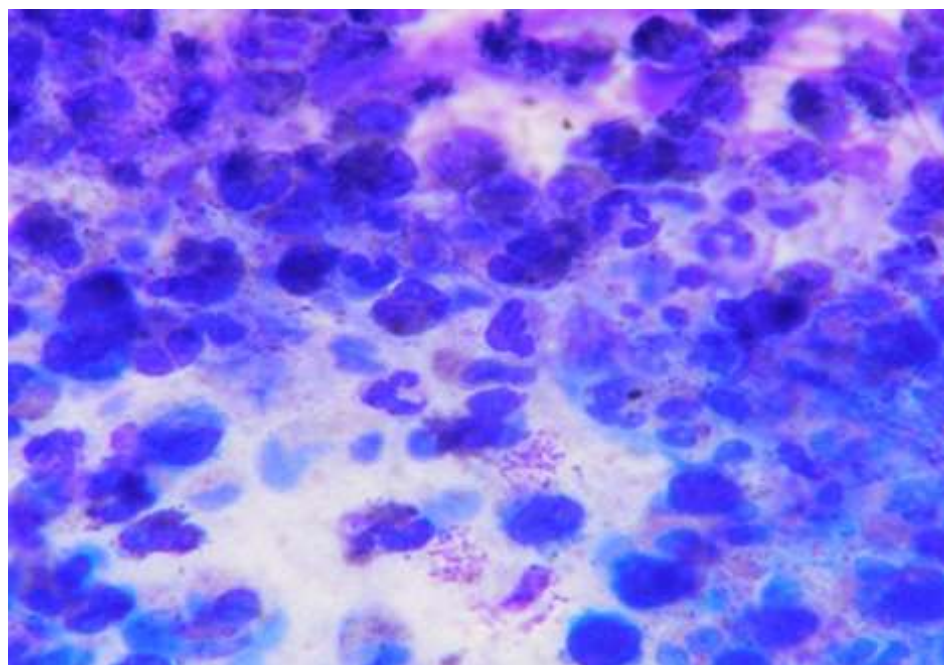
Встановлено пряму кореляційну залежність маркерів локального запалення з тяжкістю перебігу пилково-харчового синдрому серед обстежених дітей ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

На рисунках 4.19-4.22 представлено експресію IgE на клітинах мазків-відбитків зі слизової задньої стінки глотки дітей з САР залежно від наявності ПХС.

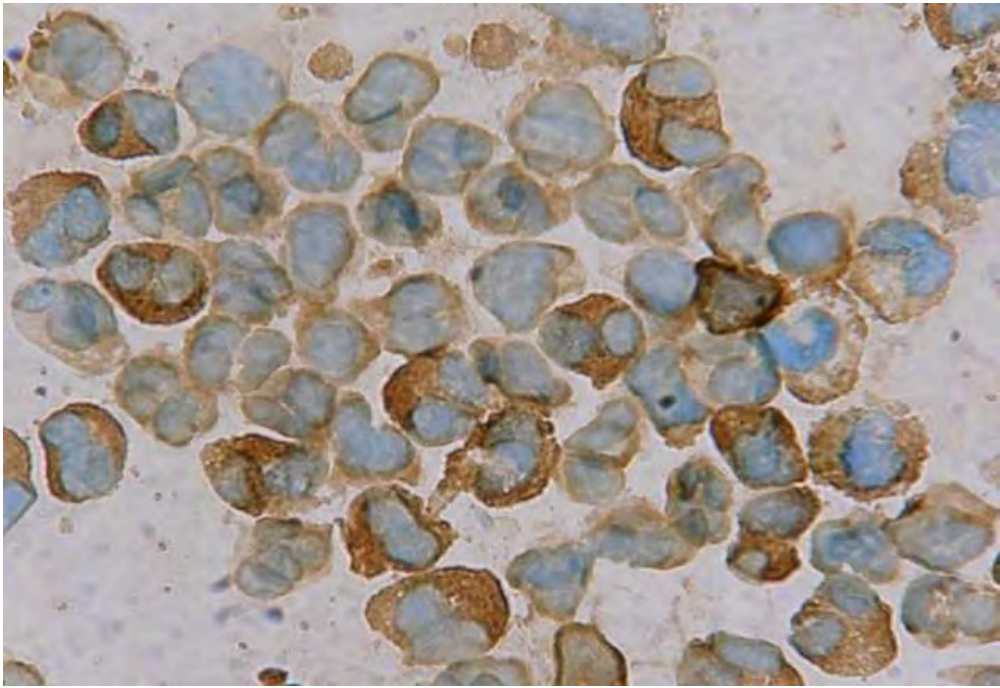




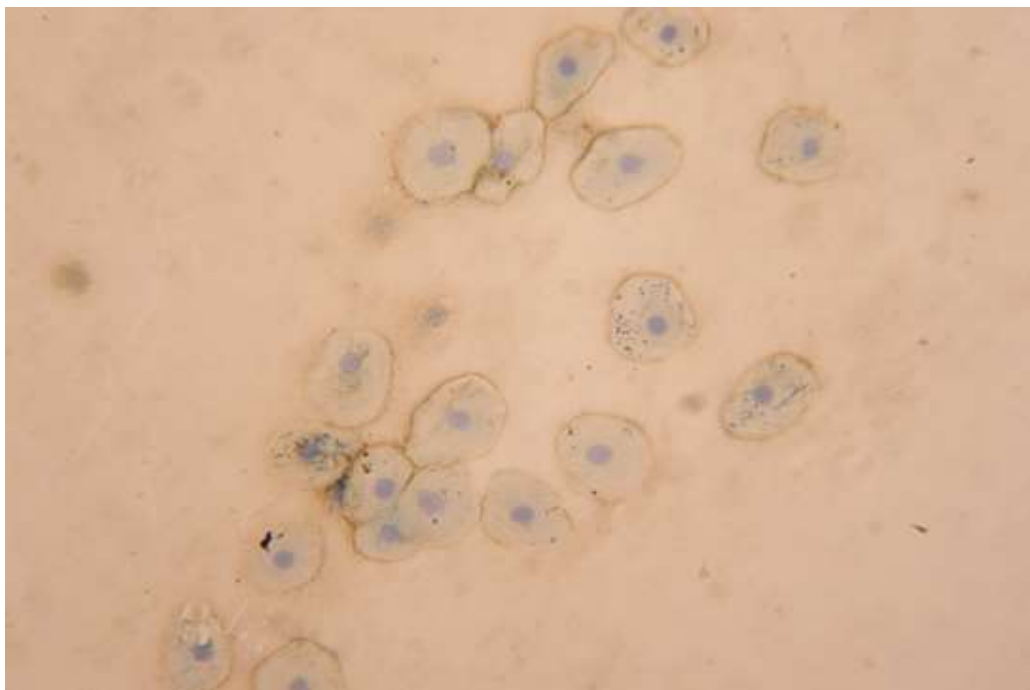
*Рис. 4.19.* Мазок-відбиток зі слизової носа дитини 10 років з ПХС. Виражена еозинофільна інфільтрація. Зabarвлення за Романовським-Гімзою. Ок.10, об.40.



*Рис. 4.20.* Мазок-відбиток зі слизової задньої стінки глотки дитини 10 років з ПХС. Виражена еозинофільна інфільтрація. Зabarвлення за Романовським-Гімзою. Ок.10, об.40.



**Рис. 4.21.** Мазок-відбиток зі слизової носа дитини 10 років з ПХС. Виражена експресія імуноглобуліну IgE (3 бали). Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.40.



**Рис. 4.22.** Мазок-відбиток зі слизової задньої стінки глотки дитини 10 років з ПХС. Виражена експресія імуноглобуліну IgE (3 бали). Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.40.

Встановлені прояви активності запального процесу верхніх дихальних шляхів обґрунтовують необхідність моніторингу цих змін для оцінки ефективності протизапальної терапії та прогнозу хвороби.

Таким чином, у всіх дітей з полінозами, незалежно від наявності перехресної харчової алергії, реєструється сенсibilізація до мажорних компонентів алергенів пилку (берези – rBet v 1; тимофіївки – rPhl p 1, rPhl p 5; амброзії – nAmb a 1, полину – nArt v 1) відповідно типу полінозу. Встановлено низьку частоту сенсibilізації до мінорних алергенів (берези – rBet v 2, rBet v 4, тимофіївки – rPhl p 7, rPhl p12) та сенсibilізацію до неспецифічних–переносників ліпідів – пилку полину (nArt v 3) серед всіх обстежених, що асоціюється з полісенсibilізацією та тяжкістю перебігу полінозу у дітей.

У дітей з оральним алергічним синдромом, обумовленим сенсibilізацією до перехресно–реагуючих протеїнів (гомологів Bet v 1) сенсibilізаційний профіль характеризується вірогідно вищою концентрацією та частотою визначення білка яблука (rMal d 1) ( $r_s=0,75$ ,  $p<0,05$ ), білка фундука (rCor a 1) ( $r_s=0,82$ ,  $p<0,05$ ), білка персика (r Pru p 1) ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ), білка моркви (rDau c1) ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Анафілаксія у дітей з ПХС асоціюється з наявністю сенсibilізації до перехресно–реагуючих білків–неспецифічних переносників ліпідів – rCor a 8 (фундука), rAra h 9 (арахісу), nArt v 3 (полину); гостра кропив'янка – із сенсibilізацією до протеїнів: r Pru p 3 (персика), rAra h 9 (арахісу), rJug r 3 (волоського горіху).

Локальний алергічний запальний процес дихальних шляхів у дітей з полінозом характеризуються IgE–залежним механізмом розвитку алергічних реакцій в слизовій носа та задній стінці глотки, який визначається незалежно від наявності перехресної харчової алергії та підтверджується виразною експресією IgE в мазках–відбитках і супроводжується секреторною еозинофілією.

Виявлено, що діти з пилково–харчовим синдромом порівняно з хворими з полінозом характеризуються вірогідно вищими показниками

маркерів локального запалення (еозинофілією –  $30,40 \pm 1,76$  % та експресією IgE > 2,5 бала в мазках–відбитках зі слизової носа та задньої стінки глотки). Встановлено пряму кореляційну залежність маркерів локального запалення з тяжкістю перебігу пилково–харчового синдрому серед обстежених дітей ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Визначено значення шкірних тестів зі стандартизованими алергенами та «прик–прик» тестів зі свіжими фруктами, овочами, горіхами в діагностиці пилково-харчового синдрому. Встановлена 100 % висока чутливість та прогностична цінність негативного результату до яблук, персиків, моркви та горіхів. Тому можна рекомендувати рутинне проведення шкірного алергоскринінгу як зі стандартизованими пилковими, так і з причинно-значущими харчовими алергенами.

#### **Перелік публікацій:**

1. Matvieieva S, Umanets T, Lapshyn V, Haiduchyk H, Antipkin Yu. Pollen–food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. *Eureca: Health sciences*. 2019;Vol.2(20):3–11. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504–5679.2019.00879>.

2. Umanets T, Antipkin U, Matvieieva S, et al. The association between local and systemic immune response in seasonal allergic rhinitis children with or without pollen food syndrome. *Allergy*. 2018;Vol.73:Suppl.105.

3. Антипкін ЮГ, Матвєєва СЮ, та ін. Клініко–імунологічні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XIII конгресу педіатрів України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;Т.12(3):8.

4. Umanets T, Antipkin 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.

5. Матвєєва СЮ. Особливості сенсibiliзаційного профілю дітей з пилково-харчовим синдромом. Матеріали науково–практичної конференції з

міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6–7 квітня 2017 року, Київ. – С.3.

6. Патент на корисну модель № 128617 UA, МПК 51 А61В 10/01 G01N33/00 G01N5/00. Спосіб діагностики орального алергічного синдрому у дітей з сезонним алергічним ринітом / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, С.Ю. Матвеева; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії наук України». — № u 2018 04060, заявл. 13.04.2018; опубл. 25.09.2018, Бюл. № 18.

## РОЗДІЛ 5

### ЕФЕКТИВНІСТЬ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ПОЛІНОЗОМ ТА ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ

Поліноз – класичне атопічне захворювання, в лікуванні якого провідна роль належить алерген-специфічній імунотерапії (АСІТ), яка здатна індукувати клінічну та імунологічну толерантність до причинно-значущого алергену, має пролонговану ефективність, може запобігти прогресуванню алергічної патології, зменшує вірогідність розширення спектру сенсibiliзації, а також покращує контроль перебігу захворювання, знижує потребу в базисній медикаментозній терапії [160–162].

Відмічений позитивний вплив АСІТ на якість життя пацієнтів та членів їх родин [163]. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія (СЛІТ) добре переноситься, у більшості випадків побічні ефекти обмежуються локальним свербінням і набряком у ротовій порожнині та горлі [164–168]. СЛІТ має високий профіль безпеки, хоча й існують клінічні випадки розвитку системних реакцій, однак жодного разу не повідомлялося про смерть пацієнта [169].

Існують різні методологічні підходи оцінки результатів ефективності СЛІТ: шкали аналізу симптомів, опитувальники оцінки якості життя, анкети використання медикаментозних препаратів [170–173]. Існують суперечливі джерела щодо ефективності СЛІТ у дітей з перехресною харчовою алергією, а саме: з березо-пилковим синдромом (БПС) [174, 175].

#### **5.1 Прогнозування ефективності АСІТ за результатами компонентної алергодіагностики**

В теперішній час СЛІТ рекомендована для лікування сезонного АР у дорослих та дітей. Показано, що СЛІТ забезпечує короткочасний ефект під

час лікування середньо-тяжких та тяжких випадків, компенсованих субоптимально, незважаючи на фармакотерапію. СЛІТ рекомендовано приймати або постійно, або до/під час сезону, починаючи мінімум за два місяці, а в ідеалі за чотири місяці до початку сезону. СЛІТ можна приймати щодня у формі швидкорозчинних таблеток або крапель, які тримають під язиком протягом щонайменше однієї хвилини, а потім проковтують. Обидві форми рекомендовані (рівень доказовості А та В відповідно для дорослих) на основі короткочасного зменшення симптомів та кількості препаратів «на вимогу» при прийомі сублінгвальних таблеток для лікування сезонних АР [176].

Сублінгвальна імунотерапія з використанням таблеток чи спреїв, що містять алерген пилку, має тривати щонайменше протягом трьох років для лікування АР, обумовленого пилюком рослин. До теперішнього часу недостатньо даних щодо СЛІТ у дітей з полінозами, також існують суперечливі дані щодо лікування дітей з пилюково-харчовим синдромом.

Введення компонентної алергодіагностики дає змогу прогнозувати ефективність курсу алерген-специфічної імунотерапії ще на етапі призначення. Так, АСІТ вважається ефективною, коли виявляється сенсibilізація до основних мажорних алергенів. Це дуже важливо, оскільки вміст алергенів може відрізнитися в залежності від виробника. При цьому важливе значення має той факт: існує сенсibilізація до основних (мажорних) алергенів чи ні. Сенсibilізація виключно до паналергенів зустрічається у 10-25 % пацієнтів з полінозом [177–181]. При поєднанні сенсibilізації одночасно до мажорних і мінорних алергенів ефективність АСІТ була середньою чи низькою. У пацієнтів з виявленою сенсibilізацією тільки до мінорних алергенів – без ефекту [182].

Враховуючи отримані нами результати молекулярної алергодіагностики, у дітей з весняним полінозом та полінозом у поєднанні з пилюково-харчовим синдромом, можна до початку АСІТ зробити прогноз стосовно її ефективності. У 61 (100,0 %) дітей з весняним полінозом в

сенсibilізаційному профілі зареєстрований мажорний білок rBet V 1, у 6 дітей (14,0 %) виявлені паналергени букових дерев - rBet V 2, rBet v 4. Таким чином, можна зробити висновок, що високий ефект від проведення АСІТ ми отримуємо у 86,0 % дітей, у 14,0 % пацієнтів ефективність АСІТ буде середньою чи низькою.

Враховуючи, що АСІТ може змінити перебіг захворювання, доцільним буде вивчити вплив даної терапії на перебіг ПХС та формування толерантності до причинно-значущих харчових продуктів в обстежених дітей.

Наводимо клінічні приклади алгоритму відбору пацієнтів для проведення СЛІТ при пилково-харчовому синдромі.

*Приклад №1.*

Дівчина, 2006 р.н. Амбулаторна картка № 342, знаходилась на амбулаторному прийомі в «Алергологічному центрі з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок» ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лукянової НАМНУ» з діагнозом: Поліноз. Сезонний алергічний ринокон'юнктивіт, персистуючий перебіг, середнього ступеню тяжкості. Полісенсibilізація. Оральний алергічний синдром.

За даними анамнезу хворіє з 5 років, коли вперше з'явилась закладеність та виділення з носа, чихання в період з березня до кінця травня, при вживанні свіжих яблук відчуває свербіж у роті. Була обстежена, діагностовано вищевказаний діагноз. Перинатальний анамнез без особливостей. Сімейний анамнез: у старшого рідного брата – бронхіальна астма, отримує лікування. Об'єктивний огляд виявив: висипки на шкірі не має, кон'юнктиви обох очей червоного кольору, утруднене носове дихання, виділень не має, пальпуються підщелепні лімфовузли розміром з велику горошину, перкуторний звук над легеньми ясний, аускультативно - везикулярне дихання, частота 20 за хвилину, артеріальний тиск 100/70 мм.рт.ст, ЧСС 74 уд/хв., діяльність серця ритмічна, тони ясні, чисті, живіт м'який, при пальпації безболісний. Результати лабораторних обстежень: загально-клінічні аналізи – в межах



вікових норм, загальний IgE - 260 МЕ/мл; за результатами прик-тестів виявлена полівалентна сенсibilізація до пилку дерев, лугових трав, злаків та бур'янів. За даними молекулярної алергодіагностики виявлено високий рівень мажорного - білка rBet V 1 - >100 (6 клас), rBet V 2, rBet V 4 – 0,1 (0 клас). Риноцитограма: епітелій – 39 %, нейтрофіли – 34 %, лімфоцити – 2 %, еозинофіли – 18 %, базофіли – 1 %, макрофаги – 6 %. При проведенні імуноцитохімічної реакції експресія – 2,5 бали. Дитині призначено лікування: місцева терапія – топічні кортикостероїди. Рекомендовано розпочати сублінгвальну алерген-специфічну терапію з алергеном берези за схемою, яку отримувала протягом 3 років. Вже через рік лікування почала вживати свіжі яблука деяких сортів без виникнення локальних алергічних проявів, поліпшився перебіг хвороби, покращилися показники VAS назальних та очних симптомів, знизилася потреба у використанні базисної медикаментозної терапії.

*Приклад № 2.*

Хлопчик, 2008 р.н. Амбулаторна картка № 732, знаходився на прийомі в «Алергологічному центрі з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок» ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лукянової НАМНУ» з діагнозом: Поліноз. Сезонний алергічний риніт, персистуючий перебіг, середнього ступеню тяжкості. Оральний алергічний синдром (горіхи, яблука, морква).

За даними анамнезу хворіє з 6 років, коли вперше з'явилась закладеність та виділення з носа, чихання в період з початку березня до червня. При вживанні в їжу горіхів, свіжих яблук та моркви відчуває лоскотання в ротовій порожнині, появу маленьких пухирців на слизовій роту. Був обстежений, діагностовано вищевказаний діагноз. Перинатальний анамнез без особливостей. Сімейний анамнез – необтяжений. Об'єктивний огляд: шкіра чиста, кон'юнктиви обох очей звичайного кольору, ускладнене носове дихання, виділення з носу прозорі, слизового характеру, помірна кількість. Перкуторний звук над легеньми ясний, аускультативно везикулярне дихання, частота 20 за хвилину, артеріальний тиск 120/70 мм.рт.ст, ЧСС 74 уд/хв.,

діяльність серця ритмічна, тони ясні, чисті, живіт м'який, при пальпації безболісний. Результати лабораторних обстежень: загально-клінічні аналізи – в межах вікових норм, загальний IgE - 1560 МО/мл; за результатами прик-тестів виявлена полівалентна сенсibiliзація до пилку дерев, лугових трав, злаків та бур'янів. За даними молекулярної алергодіагностики виявлено високий рівень мажорного білка rBet V 1 - >100 (6 клас), мінорні білки - rBet V 2, rBet V4 – 0,7 (1 клас), rCor a 1 – 23 (4 клас), rMal d 1 – 10 (3клас), rDau c 1 – 8 (3 клас). Риноцитограма: епітелій – 39 %, нейтрофіли – 30 %, лімфоцити – 4 %, еозинофіли – 20 %, базофіли – 1 %, макрофаги – 6 %. При проведенні імуноцитохімічної реакції експресія становить – 3 бали. Дитині призначено лікування: місцеві назальні кортикостероїди, антигістамінні препарати, антилейкотрієнові. Не вживати – горіхи, свіжі яблука та моркву.

## **5.2 Оцінка ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії із застосуванням рослинних алергенів у дітей з пилково-харчовим синдромом та формування толерантності до причинно-значущих харчових алергенів**

З метою вивчення можливості формування толерантності та оцінки ефективності призначення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії було обстежено 43 дитини з весняним полінозом та пилково-харчовим синдромом (ПХС). Критерії включення: вік 4-17 років; клінічна історія сезонного персистуючого алергічного риніту/ринокон'юнктивіту середньо-важкого перебігу протягом двох попередніх сезонів; позитивні результати шкірних прик-тестів (ШПТ) з комерційними екстрактами пилку берези. Обстеження проводилися поза сезоном цвітіння дерев.

Критерії виключення: пацієнти з сенсibiliзацією до інших видів алергенів, з цілорічним алергічним ринітом, деформацією носової перетинки, будь-якими аномаліями розвитку ЛОР-органів, системними та

імунологічними захворюваннями, неврологічними та психічними розладами, загостреннями супутньої патології; діти, які раніше вже отримували алерген-специфічну імунотерапію. Клінічний моніторинг проводився на початку лікування - візит 1, через 6 місяців, через 1, 2 та 3 роки.

Обстежені діти (з них 26 хлопчиків та 17 дівчат) були розподілені на 2 групи: 25 дітей – основна група, які мали березо-пилковий синдром (БПС), отримували елімінаційні заходи та сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію зі спреєм «Береза» Діатер, Іспанія (1 група). Група порівняння - 18 дітей, які отримували тільки елімінаційні заходи та симптоматичну медикаментозну терапію.

Всім дітям проведено анкетування, загально-клінічне та алергологічне обстеження (шкірні прик-тести з комерційними пилковими алергенами, «прик-прик» тести зі свіжими фруктами та горіхами). Клінічні симптоми полінозу оцінювалися залежно від інтенсивності проявів (відсутні - 0, легкі – 1, середньої важкості – 2, тяжкі – 3) з обчисленням загальної суми балів відповідно до міжнародної бальної оцінки CSMS (Combined Symptom Medication Score) та із застосуванням візуальної аналогової шкали (VAS). Для визначення загального IgE і специфічних IgE антитіл до білків rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1 за допомогою ImmunoCAP (ThermoScientific, Упсала, Швеція). Результати, що дорівнювали або перевищували 0,35 kU/l, вважали позитивними. Провокаційні проби проводилися з причинно-значущими харчовими алергенами для визначення формування толерантності [183, 184, 185].

Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія проводилася у передсезонному режимі, тривалістю 6 місяців щорічного курсу – протягом 3 років.

В таблиці 5.1 наведена клінічна та демографічна характеристика обстежених хворих. За результатами отриманих даних встановлено, що хлопчиків було вірогідно більше в обох групах, ніж дівчат ( $p < 0,05$ ). Дебют захворювання спостерігався вже в дошкільному віці в обох групах.

У 100% пацієнтів в період палінації весняних дерев відмічалися скарги на утруднення носового дихання, ринорею, набряк і свербіж у носовій порожнині, чхання.

Таблиця 5.1

**Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів з весняним полінозом**

Показник	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=18)	P
Середній вік (M±m), роки	12,1±0,74	11,7±0,96	p>0,05
Початок захворювання, (M±m), роки	5,6±0,67	6,2±0,85	p>0,05
Стать, n (%):			
хлопчики	15 (60,0)	11 (61,1)	p>0,05
дівчата	10 (40,0)	7 (38,9)	p>0,05
Клінічні симптоми, n (%):			
ринокон'юнктивіт	18 (72,0)	13 (72,2)	p>0,05
риніт	7 (28,0)	5 (27,8)	p>0,05
Перебіг захворювання, n (%):			
інтермітуючий середньо-важкий	8 (32,0)	13 (72,2)	p>0,05
персистуючий середньо-важкий	17 (68,0)	5 (27,8)	p>0,05
Супутня алергічна патологія, n (%):			
оральний алергічний синдром	25 (100,0)	18 (100,0)	p>0,05
атопічний дерматит	11 (44,0)	9 (50,0)	p>0,05
кропив'янка	9 (36,0)	9 (50,0)	p>0,05
ангіонабряки	4 (16,0)	3 (16,7)	p>0,05
Результати ШПТ (береза):			
діаметр папули, (M±m), мм	7,2±0,73	6,8±0,59	p>0,05
Харчові тригери, n (%):			
яблука	17 (68,0)	11 (61,1)	p>0,05
фундук	18 (72,0)	13 (72,2)	p>0,05
персики	10 (40,0)	8 (44,4)	p>0,05
Рекомбінантні алергени, n (%):			
rBet v 1	25 (100,0)	18 (100,0)	p>0,05
rBet v 2, rBet v 4	-	6 (33,3) *	p<0,05
rCor a 1	22 (88,0)	14 (77,8)	p>0,05
rMal d 1	20 (80,0)	13 (72,2)	p>0,05
rPru p 1	12 (48,0)	9 (50,0)	p>0,05

У 70 % дітей носові симптоми поєднувались з кон'юнктивітом в обох групах спостереження. Всі хворі чітко відмічали посилення клінічної симптоматики спочатку весни (з кінця лютого – до початку березня) з полегшенням стану наприкінці травня.

Також 100 % дітей скаржились на відчуття дискомфорту у ротовій порожнині (набряк чи свербіж язика, губ, піднебіння тощо) після вживання свіжих яблук, персиків та горіхів у вигляді орального алергічного синдрому (ОАС) в обох групах.

Діти обох груп мали позитивні результати прик-тестів з комерційним алергеном берези у 100 % випадків. 9 (36,0 %) дітей мали моносенсибілізацію тільки до пилку берези в основній групі, інші - мали полісенсибілізацію до двох або більше видів пилку з різних ботанічних груп. В групі порівняння 5 (27,8 %) дітей мали моносенсибілізацію, інші були полісенсибілізовані. Виявлена полісенсибілізація у дітей не мала клінічного значення в обох групах.

Встановлено, що діаметр папули при проведенні оцінки шкірних тестів в основній групі з пилковим алергеном берези був більшого розміру, ніж в групі порівняння, але не мав статистичної різниці ( $p > 0,05$ ).

В теперішній час можна оцінювати результати проведення АСІТ за допомогою різних критеріїв: загальна оцінка клінічних симптомів (TSS), оцінка використання фармакологічних препаратів (TMS), комбінована клініко-фармакотерапевтична оцінка (CSMS) якості життя на тлі проведення АСІТ, тяжкості симптомів за візуально-аналоговою шкалою (VAS) [88, 113, 115, 117].

В табл.5.2. наведені отримані результати оцінки клінічних проявів за допомогою візуально-аналогової шкали.

Отримані результати свідчать про чітке та значне поліпшення перебігу хвороби та зміну показників VAS назальних та очних симптомів. Спостерігалось значне покращення протягом всього періоду спостереження в основній групі, серед дітей, які отримували СЛІТ та елімінаційні заходи.

Таблиця 5.2

## Результати оцінки симптомів за шкалою VAS, бал

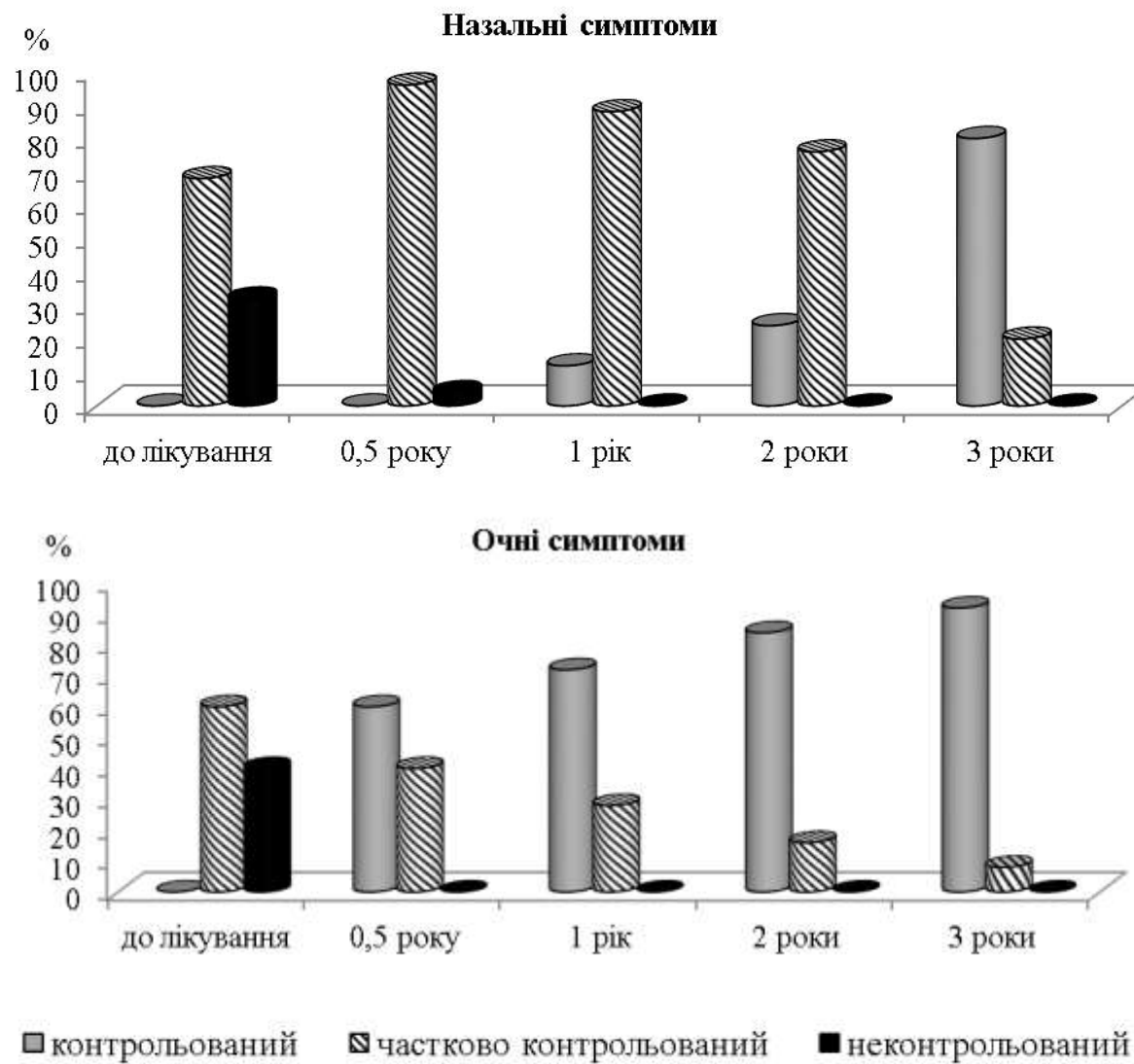
Показник	Основна група, n=25	Група порівняння, n=18
<b>VAS – назальні симптоми</b>		
до лікування	5,17±0,19	5,51±0,24
через 0,5 року	(4,32±0,16)*	(5,62±0,23) <sup>0</sup>
через 1 рік	(3,36±0,16)*	(5,69±0,22) <sup>0</sup>
через 2 роки	(2,95±0,14)*	(5,71±0,20) <sup>0</sup>
через 3 роки	(1,99±0,13)*	(5,78±0,12) <sup>0</sup>
<b>VAS – очні симптоми</b>		
до лікування	4,11±0,22	4,0±0,30
через 0,5 року	(3,17±0,21)*	(4,28±0,28) <sup>0</sup>
через 1 рік	(2,07±0,23)*	(4,24±0,26) <sup>0</sup>
через 2 роки	(1,56±0,12)*	(4,32±0,25) <sup>0</sup>
через 3 роки	(0,93±0,07)*	(4,41±0,24) <sup>0</sup>

Примітки:

- \* статистична різниця відносно показника «до лікування»,  $p < 0,05$ ;
- <sup>0</sup> статистична різниця відносно показників основної групи,  $p < 0,05$

При аналізі показників очних симптомів знижується відсоток дітей з неконтрольованим перебігом захворювання вже через 0,5 року. Кількість дітей з контрольованим перебігом складає близька 60,0 %, поступово цей показник збільшується до 92 % (через 3 роки лікування СЛІТ,  $p < 0,05$ ). Показники назальних симптомів мають контрольований перебіг через 3 роки у більшості пацієнтів основної групи (80,0 % дітей,  $p < 0,05$ ), і наведені на рис.5.1. У дітей групи порівняння, які отримували лише медикаментозну базисну терапію, виявлено поступове погіршення всіх показників з кожним роком.

На момент першого візиту дітей обох груп найбільше турбували такі симптоми: закладеність та свербіж носа, виділення з носа та чхання (табл. 5.3).



*Рис. 5.1.* Результати оцінки симптомів за шкалою VAS в групі 1 залежно від перебігу захворювання, %

## Результати оцінки симптомів за шкалою CSMS, бал

Симптоми	До лікування	Лікування в динаміці		
	Візит 1	1 рік	2 роки	3 роки
1	2	3	4	5
<b>Основна група (n=25)</b>				
Свербіж носу	1,78±0,08	1,68±0,09	(1,24±0,13)*	(0,89±0,19)*
Чханьня	1,73±0,11	1,59±0,1	(1,24±0,14)*	(1,03±0,19)*
Нежить	2,49±0,10	2,46±0,11	(1,76±0,13)*	(1,92±0,20)*
Закладеність носу	2,65±0,1	2,41±0,11	(1,78±0,13)*	(1,76±0,17)*
Червоні очі/свербіж	1,76±0,25	1,78±0,23	(1,57±0,24)*	(1,14±0,28)*
Сльозотеча	1,68±0,24	1,70±0,23	(1,27±0,16)*	(0,84±0,21)*
Антигістамінні препарати	2,46±0,1	2,41±0,11	(1,86±0,21)	(1,46±0,27)*
Назальні глюкокортикостероїди	2,59±0,1	2,49±0,12	(1,97±0,19)	(1,38±0,27)*
Оральні кортикостероїди+ антигістамінні препарати+ назальні глюкокортикостероїди	0±0	0±0	0±0	0±0
Загальний бал	3,65±0,16	3,61±0,17	(2,76±0,24)*	(2,21±0,34)*
<b>Група порівняння (n=18)</b>				
Свербіж носу	1,69±0,11	1,89±0,11	1,97±0,19	2,39±0,1
Чханьня	1,69±0,11	1,91±0,12	1,97±0,11	1,98±0,11
Нежить	2,31±0,11	2,51±0,11	2,71±0,13	2,83±0,15
Закладеність носу	2,15±0,09	2,41±0,12	2,53±0,11	2,65±0,1



Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
Червоні очі/свербіж	1,62±0,26	1,59±0,26	1,65±0,26	1,72±0,26
Сльозотеча	1,46±0,23	1,52±0,26	1,62±0,26	1,67±0,26
Антигістамінні препарати	2,38±0,12	2,48±0,12	2,38±0,12	2,38±0,12
Назальні глюкокортикостероїди	2,62±0,12	2,38±0,12	2,38±0,12	2,38±0,12
Оральні кортикостероїди+ антигістамінні препарати+ назальні глюкокортикостероїди	0±0	0±0	0±0	0±0
Свербіж носу	3,41±0,14	3,51±0,16	3,62±0,17	3,69±0,19

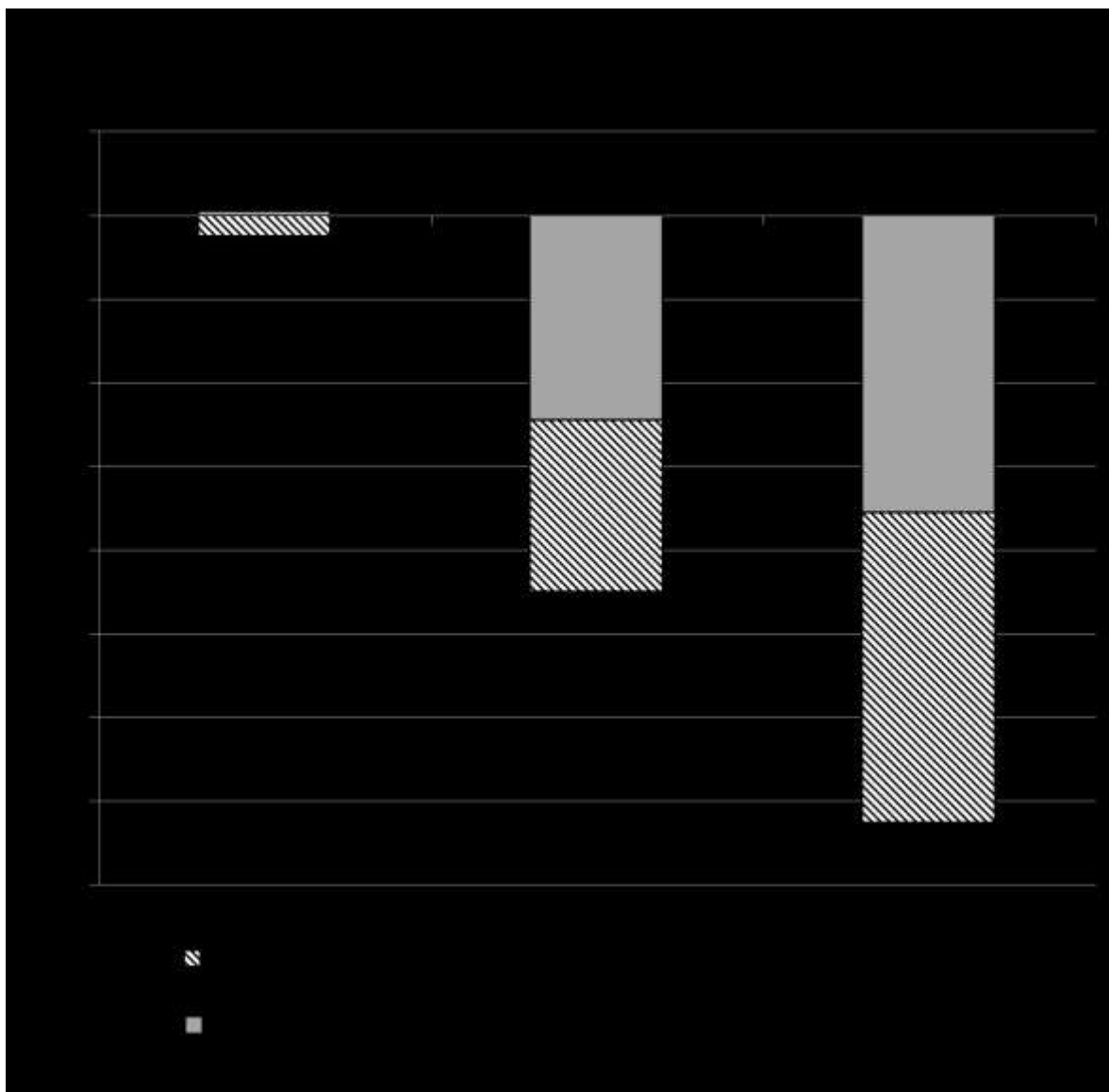
Примітка. \* Статистична різниця відносно показника «до лікування»,  $p < 0,05$

Провідними симптомами, які більш за все турбувати пацієнтів в обох групах спостереження були закладеність носу та нежить (більше двох балів) та спостерігалася потреба в препаратах базисної терапії (близька 2,5 балів) на початку спостереження.

В основній групі через рік лікування в сезон полінації не зареєстровано значних змін в клінічній картині захворювання та зменшенні об'єму базисної медикаментозної терапії. Загальний бал клінічних симптомів на другий рік лікування знизився на 24,9±6,7 % (-0,49±0,16 балів,  $p < 0,05$ ), через три роки лікування – на 36,1±9,2 % (-0,71±0,24 балів,  $p < 0,05$ ).

Загальний бал медикаментозного навантаження через 2 роки лікування знизився на 23,8±8,2 % відносно бальної оцінки до лікування (-0,41±0,17 балів,  $p < 0,05$ ), через 3 роки – на 43,5±5,2 % (-0,74±0,21 балів,  $p < 0,05$ ). Загальний бал оцінки за комбінованою шкалою CSMS знизився

через 2 роки лікування на  $24,4 \pm 6,1$  % ( $-0,9 \pm 0,32$  балів,  $p < 0,05$ ), через три роки – на  $39,2 \pm 6,7$  % ( $-1,45 \pm 0,43$  балів,  $p < 0,05$ ) (рис.5.2).



**Рис.5.2.** Динаміка змін клінічних симптомів та медикаментозного навантаження в групі 1, бал

Відповідно покращенню перебігу полінозу на тлі СЛІТ відмічалось зменшення потреби в медикаментозному навантаженні в період сезону полінації у 84,2 % дітей через 2 роки спостереження в основній групі.

Загалом, через 3 роки лікування (в основній групі) отримано покращення клінічних симптомів на 1-2,5 бали у 60 % дітей, використання медикаментів на 1,5-2 бали у 68 % дітей, загальний бал за шкалою CSMS – на

1,5-4 бали у 56 % дітей. В основній групі після лікування відбулась достовірна регресія симптомів сезонної алергії ( $p < 0,05$ ), водночас в групі порівняння динаміка симптомів була негативна та обсяг медикаментозного навантаження підвищувався з кожним роком.

При порівнянні результатів опитувальників в обох групах через 3 роки дослідження отримано суттєве покращення за всіма параметрами опитувальників в основній групі.

Для проведення імунологічного моніторингу ефективності СЛІТ всім дітям проводили в динаміці визначення загального IgE та специфічних IgE антитіл до білків rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1.

В таблиці 5.4 представлені показники загального IgE, які були вище референтних значень у більшості дітей, у 40,0 % дітей вони перевищували нормативні показники у 1,5 раза і склали в середньому  $201 \pm 20$  МО/мл, у 28 % – зареєстровано підвищення в 2-4 рази, що складало  $318 \pm 28$  МО /мл, а у 32 % (8 дітей) отримані результати перевищували норму в 10 разів, що в середньому склало  $979 \pm 122$  МО/мл.

Таблиця 5.4

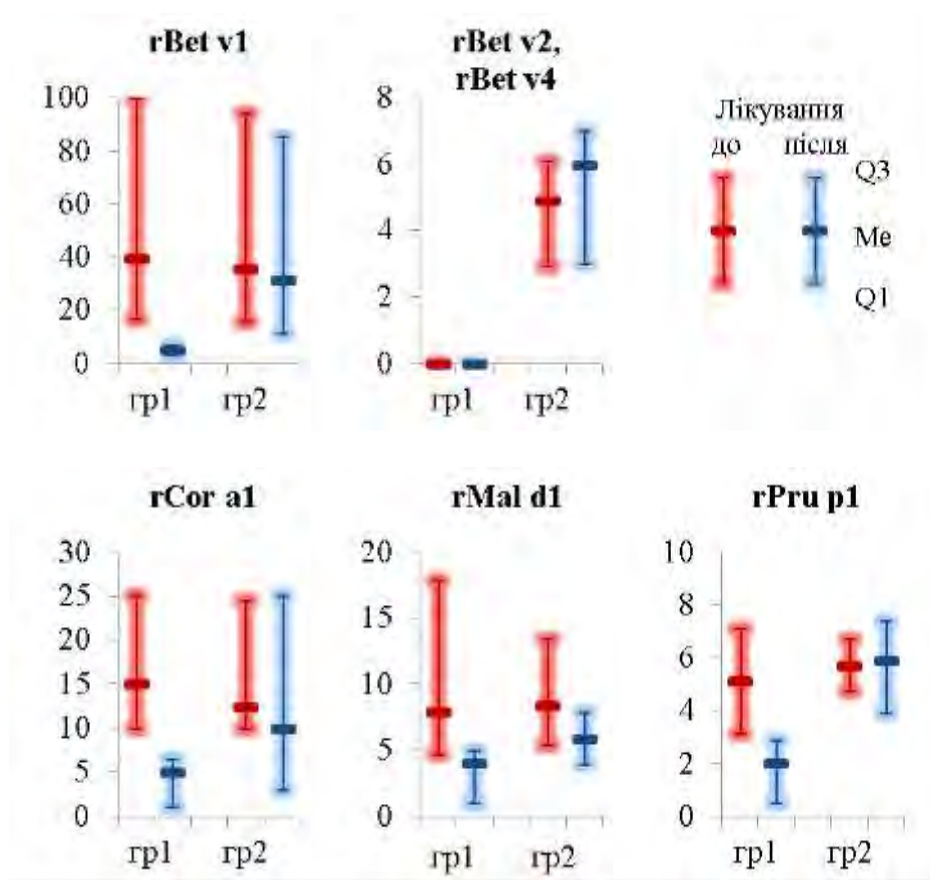
#### Показники загального IgE в динаміці в обох групах спостереження

	До лікування		Після лікування	
	абс.ч (%)	M±m	абс.ч (%)	M±m
Основна група, n=25				
В межах вікової норми	-	-	21 (84,0)*	$64 \pm 4,4^*$
Вище в 1,5 раза	10 (40,0)	$201 \pm 20$	4 (16,0)*	$137 \pm 19$
Вище в 2-4 рази	7 (28,0)	$318 \pm 28$	-	-
Вище в 5-10 разів	8 (32,0)	$979 \pm 122$	-	-
Група порівняння, n=18				
В межах вікової норми	-	-	-	-
Вище в 1,5 раза	7 (39,0)	$180 \pm 24$	-	-
Вище в 2-4 рази	5 (27,7)	$325 \pm 32$	9 (50,0)	$434 \pm 49$
Вище в 5-10 разів	6 (33,3)	$876 \pm 123$	9 (50,0)	$855 \pm 129$

Примітка. \* Статистична різниця відносно показника «до лікування»,  $p < 0,05$

Після лікування в основній групі рівень загального IgE склав  $64 \pm 4,4$  МО/мл, що підтверджує суттєве зниження даного показника в результаті СЛІТ терапії ( $p < 0,05$ ) і дорівнює норми референтних значень. Водночас в групі порівняння показники загального IgE зростали і через 3 роки спостереження склав в середньому  $543 \pm 150$  МО/мл.

На рис.5.3. відображені отримані результати компонентної молекулярної алергодіагностики серед обстежених дітей на початку спостереження та в динаміці через 3 роки.



**Рис.5.3.** Динаміка змін показників рекомбінантних білків в обох групах спостереження

Концентрації в сироватці крові специфічних IgE (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1) у всіх дітей основної групи знизилися, на відміну від групи порівняння, де показники зросли у декілька разів.

Всі пацієнти переносили СЛІТ добре, під час її проведення не спостерігалось жодної важкої системної реакції на введення алергену. Місцеві реакції зареєстровані у 19 (76 %) пацієнтів і проявлялися у вигляді місцевих реакцій з боку слизових оболонок – свербіж язика, піднебіння, які розцінювались як безпечні для хворого. У 6 (24,0 %) дітей відмічались короткочасні болі у животі, які через 30 хвилин зникали самостійно.

Толерантність до свіжих яблук сформувалась у 48 % дітей через 2 роки лікування СЛІТ та свіжих персиків 52 %, через 3 роки – до яблук у 80,0 % дітей і відповідно до персиків – 68 %. До фундука толерували 28 % через 2 роки та 3 роки відповідно – 48 %. 19 (76 %) дітей почали вживати в їжу свіжі яблука та персики через 3 роки. З'ясовано, що толерантність до горіхів формується дещо повільніше у дітей з полінозом та БПС. При порівнянні результатів провокаційних тестів та концентрації в сироватці крові специфічних IgE (rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1) отримані дані у більшості дітей співпадали зі зниженням концентрації білків і негативними провокаційними тестами. В групі порівняння клінічні прояви після вживання причинно-значущих харчових алергенів зберігалися в повному обсязі.

Таким чином, проведено оцінку ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням СЛІТ у дітей з березо-харчовим синдромом. Аналіз показників назальних та очних симптомів свідчить про значне поліпшення перебігу хвороби та зміну показників за бальними шкалами, що реєструвалося протягом всього періоду спостереження в основній групі, серед дітей, які отримували СЛІТ та елімінаційні заходи (зменшенням важкості симптомів полінозу з березо-пилковим синдромом у 60 % дітей та зниженням об'єму базисного лікування у 68 % дітей).

У дітей групи порівняння, які отримували лише медикаментозну базисну терапію, виявлено поступове погіршення всіх показників з кожним роком та підвищення медикаментозного навантаження.

Після лікування 76 % дітей почали вживати в їжу свіжі яблука та персики, а толерантність до горіхів формується повільніше у дітей з полінозом та березо–харчовим синдромом.

Доведена добра переносимість СЛІТ. Місцеві реакції зареєстровані у 19 (76 %) пацієнтів і проявлялися свербіжем язика, піднебіння та розцінювались як безпечні для хворого. У 6 (24,0 %) дітей відмічались короткочасні болі у животі, які через 30 хвилин зникали самостійно. Важкі системні реакції не зареєстровані.

Таким чином, за результатами дослідження встановлені особливості перебігу полінозу у поєднанні з перехресною харчовою алергією, виявлені основні перехресно–реагуючі алергени, визначена доцільність призначення СЛІТ для формування толерантності до причинних харчових алергенів.

#### **Перелік публікацій:**

1. Матвєєва СЮ, Уманець ТР. Ефективність сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з весняним полінозом та пилково–харчовим синдромом. World Science. 2019;3(43),Vol.2:34–41.

2. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей: оцінка ефективності левоцетиризину. Современная педиатрия. 2016;3(75):85–90.

3. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Ефективність монтелукасту у дітей з алергічним ринітом. Современная педиатрия. 2016;4(76):57–61.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дані літератури та результати власних досліджень свідчать про те, що проблема діагностики та лікування полінозу у поєднанні з перехресною харчовою алергією у дітей залишається актуальною через значний відсоток їх в структурі алергічної патології, високу поширеність та зростання з кожним роком. За даними міжнародних досліджень, алергічна патологія - глобальна медико-соціальна проблема у всьому світі, яка за останні роки набула пандемічних масштабів [2, 7, 74, 78].

Поширеність полінозів серед дітей в Україні досягає 29,0 % [37]. Нажаль не існує взагалі вітчизняних даних про поширеність полінозу у поєднанні з ПХС у дітей та поодинокі праці про вивчення цього питання у дорослих в Україні, що свідчить про гіподіагностику даної патології. Однією з причин якої є той факт, що діти недостатньо вербалізують свої симптоми, тому в них частіше, ніж у дорослих, поліноз не діагностується і, відповідно, не призначається своєчасне лікування [14]. Підвищення захворюваності на сезонну алергію тісно пов'язано з урбанізацією та індустріалізацією. Тому найчастіше полінозом хворіють мешканці міст (до 92,0 %) порівняно з сільськими мешканцями (до 73,0 %) [18, 26].

Зазвичай поліноз має різні форми клінічної маніфестації, серед яких переважають респіраторні прояви. Відомо, що у 40,0-70,0 % пацієнтів поліноз поєднується з харчовою алергією на продукти рослинного походження (фрукти, овочі, горіхи), у формуванні якої лежить перехресна реактивність між близько спорідненими молекулами пилку та рослинних харчових алергенів [27, 28].

Для достовірного виникнення перехресної реакції достатньо 70 % ідентичності амінокислотної послідовності в білках алергенів [39]. Перехресні реакції існують не тільки між пилковими алергенами, але і між пилком та плодами, листям, стеблами рослин – як всередині одного виду, так і серед

рослин різних видів. Саме тому у хворих на поліноз симптоми захворювання можуть проявлятися в будь-яку пору року, внаслідок вживання в їжу свіжих фруктів, овочів, горіхів, меду, спецій та ін. [39].

У дітей значимість проблеми ПХС надає особливість формування системного алергічного запалення з залученням не тільки слизових кон'юнктиви, респіраторного тракту, шкіри, але і слизових шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, іноді з розвитком анафілаксії, що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування та прогноз захворювання [40, 76, 122–124]. Має суттєвий вплив на якість життя дітей та їх батьків.

Виникнення полінозу зумовлене взаємодією екзогенних та ендогенних провокуючих факторів, серед яких особливе місце займає спадкова схильність, кліматично-географічні особливості полінації регіону [45, 138].

Існує багато факторів ризику, які сприяють розвитку сенсibiliзації: спадкова схильність до атопії, обтяжений сімейний алергоанамнез, високий рівень загального IgE, місце народження (зона високої концентрації рослинного пилку), місяць народження (діти, що народилися в сезон цвітіння рослин, мають більше шансів захворіти), нераціональне харчування, забруднення атмосферного повітря (різні види поллютантів – промислові, хімічні – озон, оксид азоту, двоокис сірки), ксенобіотики – змінюють хімічний склад пилоквих зерен та сприяють накопиченню токсичних компонентів [18].

Глобальне потепління призвело до збільшення тривалості палінації рослин, зростанню середньорічної концентрації аероалергенів у повітрі та характеризується сезонними коливаннями й регіональними відмінностями. Погодні умови взимку та ранньою весною впливають на середню тривалість сезону цвітіння та відповідно на загальний цілорічний рівень аероалергенів [35].

Іншими тригерами АЗ можуть виступати інфекції (респіраторно-синцитіальна, аденовірусна, бокавірусна), неспецифічні подразники,



тютюновий дим, холодне повітря. Максимальна поширеність АР реєструється у дітей, які мешкають поблизу жвавих автомагістралей [13]. На тяжкість перебігу полінозу також впливають циркадні (добові) ритми, при яких більшість пацієнтів спостерігають посилення проявів симптомів у ранковій годині [22].

Внаслідок широкої пропаганди здорового способу життя відбувається зростання частки рослинних продуктів в раціоні людини, незважаючи на те, що овочі та фрукти здатні викликати широкий спектр алергічних реакцій, в тому числі і анафілактичних [26–28].

За останні роки змінився характер харчування населення, в тому числі і в Україні: раціон збагатився екзотичними фруктами та овочами і не має виражених сезонних змін. Багато плодів тривало транспортуються та зберігаються, тому містять більше потенціальних алергенів [53, 54].

Неможливо пояснити зростання АЗ впливом тільки одного з факторів. В більшості випадків для розвитку АЗ потрібен вплив декількох специфічних агентів, але будь-який вплив факторів зовнішнього середовища може мати значення тільки при наявності генетичної схильності до atopії [23].

Для підтвердження анамнестичних даних, клінічного перебігу та уточнення етіологічної структури полінозів необхідне скринінгове алергологічне обстеження *in vivo*, що включає проведення стандартних прик-тестів з комерційними пилковими чи харчовими алергенами та «прик-прик» тестів з причинними продуктами – зі свіжими фруктами або овочами. Для проведення даного тестування не потрібна наявність стандартизованих комерційних харчових алергенів, що є вагомою перевагою. За параметрами чутливості та специфічності не поступається тестам зі стандартними комерційними харчовими алергенами [40].

Діагностика *in vitro* дає можливість відрізнити справжню харчову і пилову сенсibiliзацію та перехресні реакції між різними алергенами, завдяки досягненням в області молекулярної біології та введенням в клінічну

практику компонентної діагностики [40, 55–57]. Використання даного методу надає важливу інформацію про тригерні стимули на молекулярному рівні, дозволяє виявити сенсibilізацію до специфічних білків, можливість вивчати більш складні популяційні явища – географічні відмінності в IgE-опосередкованій чутливості та перехресні реакції між різними алергенами, чутливості до різних джерел алергенів [10, 55–57].

Перехресно-реагуючі протеїни: полькальцини, проламіни, гомологи Bet v 1 – патогенез-асоційована родина білків, профіліни – відповідають за розвиток IgE-опосередкованих реакцій між різними за таксономічною класифікацією джерелами рослинних пилкових та харчових алергенів. Найбільше значення у розвитку перехресних реакцій між пилком та харчовими АГ мають - PR-10-гомологи Bet v 1, профіліни та nsLTP - білки неспецифічні переносники ліпідів. Представники алергенів різних ботанічних груп наведені в таблиці 1.1 [1, 70–72]. Нажаль в Україні не існують дані стосовно спектру сенсibilізації дітей з полінозом у поєднанні з ПХС. Використання молекулярної алергодіагностики дає можливість удосконалити специфічну діагностику полінозу з ПХС і визначити об'єктивні критерії для призначення АСІТ.

Поліноз – класичне atopічне захворювання, в лікуванні якого провідна роль належить АСІТ [15, 16, 80, 86, 121]. Встановлено, що АСІТ – єдиний метод лікування, що здатний змінити патофізіологічні механізми atopічних захворювань, сприяти стійкій ремісії, знизити потребу у медикаментозному лікуванні та запобігти розвитку полісенсibilізації [15]. В останні роки велике значення приділяється розробці неінвазивних методів АСІТ, зокрема, сублінгвальному [77]. Її використання може мати провідне значення у формуванні місцевої імунологічної толерантності з боку слизових як респіраторного, так і шлунково–кишкового тракту до рослинних алергенів у дітей з ПХС.

Однак, існує низка суперечливих аспектів специфічної алергодіагностики та імунотерапії стосовно дітей з ПХС, що обмежує можливості своєчасного лікування значної частини хворих.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з полінозом поєднаним з перехресною харчовою алергією шляхом вивчення особливостей сенсibilізації до первинних і перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, оцінки ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

До завдань дослідження входило вивчення факторів ризику формування та особливостей клінічного перебігу полінозу у дітей, які мають перехресну харчову алергію; визначення особливостей сенсibilізації до первинних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів у дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією; вивчення інформативності методів діагностики пилково-харчового синдрому у дітей (анкетування, шкірного «прик–прик» тесту зі свіжими фруктами та овочами); встановлення особливостей експресії локальних маркерів запалення та визначення кореляційної залежності між ступенем їх виразності та тяжкістю перебігу полінозу у дітей з перехресною харчовою алергією; оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей з пилково-харчовим синдромом.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач проведено вивчення поширеності харчової алергії у дітей з респіраторною алергією та було проанкетовано 298 дітей, серед яких 241 дитина була з респіраторною алергією (АР та/або БА) та 57 дітей із соматичною патологією. Щодо наявності харчової алергії, враховувались такі дані: скарги, початок і термін захворювання, сезонність загострення, клінічні прояви, алергічні реакції на харчові продукти, сімейний алергоанамнез, отримана медикаментозна терапія та її ефективність. Результати аналізу клінічного та алергологічного

обстеження дозволили відокремити 128 дітей з полінозом та проявами ПХС, а також з полінозом без проявів ПХС.

Для оцінки демографічних даних, анамнезу atopічного захворювання, симптомів пилково-харчового синдрому, наявності харчової алергії на підозрювані харчові алергени була розроблена спеціальна анкета-опитувальник. Для визначення сенсibilізації до пилку рослин проведено шкірні прик-тести з набором комерційних екстрактів алергенів. Для визначення причинних харчових алергенів застосовували шкірні «прик–прик» тести зі свіжими фруктами, овочами та горіхами.

Клінічні симптоми полінозу оцінювалися за допомогою міжнародної бальної оцінки CSMS (Combined Symptom Medication Score) та із застосуванням візуальної аналогової шкали (VAS).

З метою встановлення особливостей профілів сенсibilізації до мажорних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, а також специфічної сенсibilізації до протеїнів, які асоціювались з локальними та системними реакціями на ХА, у дітей з полінозами, були проведені імунологічні дослідження, які включали визначення концентрації загального IgE та молекулярну компонентну діагностику (визначення специфічних IgE антитіл до рекомбінантних алергенів в сироватці крові: білків патогенез-асоційованої родини (PR-10), профілінів, полькальцинів, білків-неспецифічних переносників ліпідів (nsLTP)).

Для визначення толерантності до причинно–значущих харчових алергенів проводили провокаційні проби.

Імуноцитохімічні дослідження включали оцінку експресії імуноглобуліну IgE на клітинах мазку–відбитку зі слизової оболонки носу та зішкрябку із задньої стінки глотки. Цитологічні дослідження включали оцінку клітинного складу мазків–відбитків зі слизової оболонки носу та зішкрябку із задньої стінки глотки, які фарбували за Романовським–Гімзе та проводили мікроскопію з підрахунками відносної кількості клітин.

Результати дослідження оброблено за допомогою пакету програм „Microsoft Excel” з використанням методів кореляційного, рангового кореляційного аналізу, методів багатовимірного статистичного аналізу. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики з врахуванням достовірності чисельних відмінностей. Проводився розрахунок середнього значення ( $M$ ), похибки середньої арифметичної ( $m$ ); медіани ( $M$ ) та 25 % ( $Q_1$ ) і 75 % ( $Q_2$ ) інтерквартильного інтервалу; відносних величин (%); застосовували параметричний аналіз (t-критерій Ст'юдента) або непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні, W-критерій Уїлкоксона); таблиць спряженості  $2 \times 2$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона; показника відносного ризику (ВР) або відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідного інтервалу; рангового коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ) та коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ).

Встановлено, що в структурі сенсibilізації обстежених дітей переважали полінози, обумовлені пилком букових дерев та бур'янів (37,5 % та 32,8 % відповідно). Невелика кількість дітей (11,7 %) одночасно мали поєднання декількох полінозів, обумовлених пилком з різних ботанічних груп.

Встановлено, що пилково-харчовий синдром зареєстровано у 46,9 % дітей, серед яких у більшості випадків діагностована сенсibilізація до букових дерев та їх поєднання (71,7 %). За світовими даними відомо, що ПХА, яка асоційована з весняним полінозом є найбільш поширеною в країнах Центральної Європи, в т.ч. в Україні [125–130]. Отримані нами результати за етіологічним фактором співпадають зі світовими. Головний (мажорний) алерген букових дерев  $Bet\ v\ 1$  відноситься до патогенез-асоційованої родини PR-10 протеїнів, який має високу ступінь перехресної реактивності з харчовими алергенами рослинного походження і має суттєве значення в розвитку ПХС [131, 132].

Серед дітей з полінозами переважали хлопчики – 78 (61,0 %), дівчат було – 50 (39,0 %) ( $p < 0,05$ ). При цьому в обох групах хлопчиків було в 1,5 раза більше ніж дівчат, що відображає загальну гендерну тенденцію формування АЗ, в т.ч. САР у дітей ( $ВШ=1,51$  (1,31-2,00),  $p < 0,05$ ) [133]. Майже однакова частка дітей припадає на вік 6-9 років, але більшість пацієнтів з ПХС (60,0 %) були віком 11-17 років із максимальною часткою в 17 років (20,0 %). Наші дані підтверджують попередні спостереження у дорослих та підкреслюють, що ПХС в дитинстві є дуже складним для діагностики та лікування, має ранній початок у дошкільному віці та поширеність, яка з віком зростає. Аналіз тривалості захворювання показав, що гендерних вірогідних відмінностей не визначено ( $p > 0,05$ ), а середня тривалість полінозу коливається в межах 5-5,5 років.

Встановлено, що найбільш характерним клінічним проявом полінозу був САР (100,0 % пацієнтів), який у переважної більшості дітей характеризувався персистуючим (93,3 % хворих групи 1 та 92,6 % – у дітей групи 2), середньо-важким перебігом (85,0 % хворих групи 1 та 91,2 % у дітей групи 2) і частіше поєднувався з алергічним кон'юнктивітом (52,9 % в групі 2 та 66,7 % в групі 1 відповідно).

Встановлено, що клінічний перебіг полінозу у дітей з перехресною харчовою алергією характеризується у 100 % пацієнтів проявами ОАС, при якому найбільш поширеним симптомом є свербіж у горлі після вживання свіжих фруктів, овочів, горіхів. У 24 (40,0 %) дітей ОАС поєднувався з системними реакціями у вигляді кропив'янки та у 5 (8,3 %) дітей – з розвитком анафілаксії при вживанні фундука.

Згідно анамнестичним даним встановлено, що наявність харчової алергії до основних харчових алергенів (молока, яєць, пшениці, горіхів) в ранньому віці збільшує ризик формування як полінозу окремо, так і ПХС. При цьому визначено, що наявність ХА до 2 харчових продуктів збільшує ризик розвитку респіраторної алергії в 2-3 рази, а до трьох продуктів і більше

– в 5-7 разів. Це відповідає ретроспективним когортним дослідженням щодо формування респіраторної алергії у дітей, але не може вважатись специфічним фактором ризику для формування ПХС у дітей [134, 135].

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям з полінозом вперше розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету-опитувальник для скринінгу ПХС та визначено вірогідні фактори ризику.

За отриманими даними анкети-опитувальника виявлено, що у 100,0 % дітей з ПХС, серед причинних продуктів, які викликали розвиток місцевих алергічних реакцій, були свіжі фрукти – яблуко, малина, полуниця, банан, персик, ківі, шовковиця, диня, овочі – томати, морква, селера, горіхи – фундук, арахіс, волоський, також гірчиця, насіння соняшника. Найбільш чисельними були небажані реакції, які виникали після вживання фундука (72 %), яблук (65 %), моркви (32 %), персиків (25 %).

Більшість обстежених дітей з ПХС (76,7 %) одночасно реагували на декілька рослинних причинно-значущих харчових алергенів (>2-х) і лише 14 (23,3 %) дітей реагували тільки на один харчовий продукт. У дітей з весняним полінозом відмічались реакції після вживання в їжу фундука (у 86,0 %), арахісу (20,9 %), яблук (у 74,4 %), персиків (у 37,2 %), моркви (у 32,6 %). Літній поліноз, обумовлений пилокм злакових трав, асоціювався з вживанням свіжих томатів (у 22,2 %), дині (у 22,2 %) та ромашкового чаю (у 11,1 %). Поліноз, обумовлений пилокм бур'янів, поєднувався з розвитком ОАС при вживанні бананів (у 25,0 %), дині (у 10,0 %), селери (у 5,0 %), персиків (у 50,0 %). Встановлено, що в нашому регіоні у дітей з полінозом та ПХС, частіше реєструються такі асоціації: березо-харчовий синдром – 71,7 %, полин-персики – 11,0 %. В поодиноких випадках – полин-ромашка - 1,2 %, полин-гірчиця -1,2 %, селера-полин-спеції – 8,0 %.

Згідно анамнестичних даних кожна друга обстежена дитина з ПХС мала в анамнезі нетривале грудне вигодовування (менше 6 місяців).

За світовими даними відомо, що ризик розвитку полінозу збільшується у дітей, батьки яких мають алергічну патологію у 1,8-8,8 рази [19]. Відомо, якщо один з батьків страждає АР, то ризик розвитку захворювання складає 26 %, якщо - обидва батька, то ризик зростає вдвічі і складає – 52 % [20, 21]. За отриманими нами результатами встановлено, що у більшості обстежених дітей був обтяжений сімейний алергологічний анамнез, але не виявлено достовірної статистичної різниці щодо родинних ліній. У дітей групи 1 випадків обтяженого сімейного алергологічного анамнезу по лінії матері зареєстровано в 1,7 раза більше, ніж по лінії батька, у порівнянні з дітьми групи 2, але не є статистично значущим фактором ризику, що можливо пов'язано з невеликою кількістю обстежених дітей у порівнянні зі світовими даними.

Існує думка, що діти, які народилися в сезон цвітіння рослин, мають більше шансів захворіти полінозом [136]. За отриманими нами даними кожна друга дитина народилася в сезон полінації, але не встановлена достовірна статистична різниця між вказаними показниками і ми не розцінюємо це, як фактор ризику формування пилкової алергії.

Встановлено, що вірогідними факторами ризику для всіх дітей з полінозами були: чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез по алергічним захворюванням, пізня маніфестація захворювання ( $\geq 7$  років), вік старше 14 років, тривалість грудного вигодовування менше ніж 6 місяців, сенсibilізація до пилку букових дерев.

Доповнено теоретичні знання, які стосуються ПХС у дітей: встановлено фактори ризику розвитку ХА у дітей з полінозом, визначено основні клінічні причинно-значущі асоціації між рослинними та харчовими алергенами та особливості їх перебігу у дітей.

З метою підтвердження анамнестичних даних та етіологічного фактору всім дітям було проведено шкірні прик-тести з набором комерційних екстрактів алергенів. Підтверджено, що серед обстежених пацієнтів,



переважала сенсibilізація до пилку букових дерев та їх поєднання – 78 (67,2 %), до злакових трав - 57 (44,3 %), до бур'янів – 68 (53,1 %) випадків.

Полісенсibilізація за результатами ШПТ з пилковими алергенами виявлена у більшості дітей в обох групах спостереження до декількох пилкових алергенів з різних ботанічних груп одночасно, такі результати співпадають зі світовими [151, 152].

При проведенні оцінки ШПТ виявлено, що діаметр папули у дітей групи 1 був достовірно більшого розміру з представниками букових дерев, злакових трав та бур'янів у порівнянні з дітьми групи 2 ( $p < 0,05$ ). З метою оцінки інформативності методу ШПТ відносно анкетних даних у дітей групи 1 було визначено високу чутливість та прогностичну цінність зі всіма пилковими алергенами, що підтверджує достовірність отриманих результатів і можливість рекомендувати рутинне проведення шкірного алергоскринінгу в дитячій практиці.

Виявлено 100 % чутливість та прогностичну цінність негативного результату «прик-прик» тестів зі свіжими яблуками, персиками, морквою, трохи нижчі виявилися показники чутливості до горіхів, що співпадає зі світовими даними [27, 40, 153]. Аналізуючи результати шкірних «прик-прик» тестів, можна стверджувати, що використання даної методики зі свіжими фруктами та овочами має свої значні переваги: економічно вигідна, не має потреби в стандартизованих комерційних екстрактах, які часто є просто не доступними, не поступається своєю діагностичною інформативністю стандартним прик-тестам за параметрами чутливості та специфічності [154, 155]. До того ж при зберіганні чи екстракції харчові алергени дуже швидко руйнуються та біологічна активність в теперішній час у комерційних алергенних екстрактів часто дуже низька [40]. Таким чином, враховуючи отримані дані можна рекомендувати рутинне проведення шкірного алергоскринінгу в дитячій практиці, як зі стандартизованими пилковими, так і з причинно-значущими харчовими алергенами.

На жаль, в Україні відсутні дані про поширеність, особливості формування, профіль сенсibilізації у дітей з полінозом та ПХС, обумовленим пилюком букових дерев, злакових трав та бур'янів. Існують труднощі у визначенні сенсibilізації на рівні популяції, тому що специфічні IgE-профілі пацієнтів є високогетерогенними в залежності від географічного регіону та джерела алергенів не тільки в Україні, а і в світі [156].

Серед всіх обстежених дітей, за даними компонентної молекулярної діагностики, виявлена сенсibilізація до мажорних білків пилюку букових дерев – rBet v 1 - у 83 (64,8 %) дітей ( $r_s=0,66$ ,  $p<0,05$ ), пилюку злакових трав – rPhlp 1, Phl p 5 – у 65 (50,8 %) дітей ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), пилюку полину - nArt v 1 – у 55 (43,0 %) дітей ( $r_s=0,60$ ,  $p<0,05$ ), пилюку амброзії - nAmb a 1 – у 62 (48,4 %) дітей ( $r_s=0,62$ ,  $p<0,05$ ). Специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів – паналергенів берези – rBet v 2, rBet v 4 – виявлені у 13 (10,2 %) дітей, паналергенів злакових трав - rPhlp 7, Phl p 12 – у 21 (16,4 %) дітей, білків-неспецифічних переносників ліпідів – полину nArt v3 – у 9 (7,0 %) дітей.

Оцінено рівні загального IgE і встановлено, що цей показник у дітей групи 1 був вищим, ніж у дітей групи 2 (медіана, 278 kU/l; діапазон, 192-564 kU/l і медіана 180 kU/l; діапазон 140-236 kU/l, відповідно,  $p < 0,05$ ).

При проведенні аналізу даних профілей сенсibilізації у дітей з весняним полінозом були виявлені значно підвищені концентрації IgE до мажорного білку берези rBet v 1 у 100,0 % дітей, але вірогідно вищі у пацієнтів з групи 1 (ME-45,4 (17,2-100), діапазон 1,25-100 та відповідно ME-12,5 (10,8-26,2), діапазон 4,2-100 у дітей групи 2,  $p < 0,05$ ).

Специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - паналергенів берези - rBet v 2, rBet v 4 виявлені у 14,0 % дітей з групи 1, паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 у 14,0 % дітей були виявлені також тільки у дітей групи 1 ( $p < 0,05$ ), також 9,3 % дітей мали

мажорну сенсibilізацію до rBet v 1 водночас з паналергенами двох ботанічних груп (rBet v 2, rBet v 4 та rPhl p 7, rPhl p 12).

Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями білків перехресно-реагуючих алергенів пилку берези (rBet v 2, rBet v 4) та злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ ), що асоціюється з полісенсibilізацією і тяжкістю перебігу в обстежених пацієнтів.

Встановлено достовірно статистичну значущість багатьох представників родини PR-10-Bet v 1 гомологів (rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1, rDau s1), що клінічно співпадало з розвитком ПХС у дітей після вживання цих продуктів: лісових горіхів, яблук, персиків, моркви.

Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями білків фундука - rCor a 1 та яблука - rMal d 1 ( $r_s=0,57$ ,  $p=0,001$ ), помірний зв'язок між протеїнами фундука - rCor a 1 та персика - rPru p 1 ( $r_s=0,42$ ,  $p=0,005$ ), слабкий зв'язок між білками яблука - rMal d 1 та персика - rPru p 1 ( $r_s=0,33$ ,  $p=0,03$ ). Такі результати підтверджувалися клінічними проявами у вигляді кропив'янки. Враховуючи отримані нами дані, можна рекомендувати введення скринінгового тестування з такими протеїнами у дітей з весняним полінозом, особливо при неможливості проведення ШПТ, для покращення алгоритму діагностики розвитку небажаних системних реакцій.

При проведенні аналізу профілей сенсibilізації у дітей з літнім полінозом були виявлені значно підвищені концентрації IgE до мажорних білків злакових трав - rPhl p 1, rPhl p 5 у 100,0 % дітей (ME-13, діапазон 5,9-38,9 в групі 1 вірогідно нижчі та відповідно ME-22,7 (16,7-60,5), діапазон 3,93-100 в групі 2,  $p<0,05$ ). Представлені дані профілей мають нерівномірний розподіл і малу кількість пацієнтів. Серед обстежених з літнім полінозом виявлено, що специфічні IgE до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - паналергенів берези - rBet v 2, rBet v 4 виявлені у однієї дитини тільки в групі 1, паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 у 3 дітей були виявлені в групі 2.

Серед пацієнтів з осіннім полінозом виявлено, що специфічні IgE до мажорних білків бур'янів - полину nArt v 1 та амброзії nAmb a 1 мали всі діти. В групі 1 у 6 дітей виявлена сенсibilізація до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - паналергенів берези - rBet v 2, rBet v 4, у 8 дітей до паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 та у 3 дітей до білків неспецифічних переносників ліпідів – полину nArt v 3. В групі 2 у 4 дітей виявлена сенсibilізація до перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів - до паналергенів злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 та у 3 дітей до білків неспецифічних переносників ліпідів – полину nArt v 3, паналергени берези - rBet v 2, rBet v 4 – не виявлені. У 8 дітей з групи 1 виявлена одночасно латентна сенсibilізація до паналергенів з різних ботанічних груп – букових дерев - rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, злакових трав - rPhl p 1, rPhl p 5, амброзії - nAmb a 1 та полину - nArt v 1. На відміну від інших полінозів в даному профілі зареєстрована більша кількість та вищі концентрації білків-неспецифічних переносників ліпідів (rCor a 8, rPru p 3, rAra h 9, rJug r 3).

Взаємозв'язок між клінічними проявами ПХС та наявністю сенсibilізацією до перехресно-реагуючих білків у дітей з весняним полінозом до різних протеїнів (фундука – rCor a 1, яблука – rMal d 1, персика – rPru p 1, моркви – rDau c 1, арахісу – rAra h 8, ківі – rAct d 8, селери – rApi g 1) та клінічно співпадав з розвитком ОАС у дітей після вживання даних продуктів.

У дітей з літнім полінозом (3 пацієнтів) реєструвався ОАС, який асоціювався з наявністю полісенсibilізації до паналергенів - букових дерев - rBet v 2, rBet v 4 та злакових трав - rPhl p 7, rPhl p 12 – одночасно тільки в групі 1.

Аналіз сенсibilізації при осінньому полінозі клінічно співпадав з розвитком ОАС у дітей з вживанням свіжих персиків, селери, арахісу, фундука, бананів та асоціювався з паналергенами – букових дерев (rBet v 2, rBet v 4) та злакових трав (rPhl p 7, rPhl p 12) в групі 1. Розвиток кропив'янки у дітей з осіннім полінозом асоціювався із сенсibilізацією до білків–

неспецифічних переносників ліпідів: полину – nArt v 3 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), персика – rPru p 3 ( $r_s=0,62$ ,  $p<0,05$ ), волоського горіху – rJug r 3 ( $r_s=0,23$ ,  $p>0,05$ ), фундука – rCor a 8 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ), арахісу – nAra h 9 ( $r_s=0,61$ ,  $p<0,05$ ), які реєструвались в обох групах обстежених дітей.

Після вживання фундука у 5 дітей групи 1 зареєстровано розвиток важкої системної реакції – анафілаксії - у пацієнтів з весняним полінозом. Симптоми анафілаксії були пов'язані з сенсibiliзацією до білків–неспецифічних переносників ліпідів: фундука – rCor a 8 ( $r_s=1,0$ ,  $p<0,05$ ), арахісу – nAra h 9 ( $r_s=0,75$ ,  $p<0,05$ ), полину – nArt v 3 ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,05$ ).

Встановлені фактори ризику та клінічні особливості перебігу ПХС дозволяють виділити серед дітей з полінозом групи підвищеного ризику формування перехресної харчової алергії, особливо з можливістю розвитку загрозливих для життя алергічних реакцій у дітей та своєчасно призначити лікувально-профілактичні заходи.

Вперше отримано нові наукові дані щодо спектру сенсibiliзації до регіональних причинно-значущих рослинних алергенів та їх перехресно-реагуючих компонентів у дітей з ПХС. Доведено, що наявність сенсibiliзації до PR-10 протеїнів корелює з симптомами орального алергічного синдрому (ОАС), а сенсibiliзації до профілінів та неспецифічних переносників ліпідів з тривалістю хвороби, полісенсibiliзацією та тяжкістю перебігу ПХС у дітей.

З метою визначення цитологічних особливостей перебігу алергічного запального процесу в слизовій оболонці носу була проведена оцінка клітинного складу мазку-відбитку всіх обстежених дітей, за результатами якої в обох групах дітей відмічалось достовірне збільшення загальної абсолютної кількості клітин в назальному секреті, що свідчить про наявність локального запального процесу, визначався підвищений вміст більшості ефекторних клітин, які беруть участь у запаленні верхніх дихальних шляхів.

Цитологічними ознаками алергічного запалення є суттєве підвищення кількості еозинофілів (від 5 %) і середній показник в групі 1 – перевищує

норму в 6 разів. В обох групах виявлено, що серед клітинних популяцій переважають еозинофіли ( $30,40 \pm 1,76$  % в групі 1,  $17,40 \pm 0,50$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $1,70 \pm 0,24$  %,  $p < 0,05$ ), зареєстровано знижену кількість епітелію ( $37,00 \pm 1,34$  % в групі 1,  $46,70 \pm 0,86$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $62,40 \pm 1,52$  %,  $p < 0,05$ ), що підтверджує виразність алергічного еозинофільного запального процесу.

У всіх обстежених дітей виявлено достовірне зниження відносної кількості макрофагів, зниження їх концентрації і лімфоцитів, що може розглядатися як непряма ознака так званого чисельного лімфоцитарно-макрофагального дефіциту, що вважається маркером порушення місцевого захисту слизових оболонок [157–159].

З метою встановлення провідного патогенетичного механізму алергічного запалення в слизовій носоглотки вивчено особливості експресії IgE на клітинах мазків–відбитків. У дітей з ПХС виявлена достовірно вища експресія ( $2,74 \pm 0,12$  та  $2,52 \pm 0,15$  балів в 1 групі проти  $2,22 \pm 0,15$  і  $2,00 \pm 0,11$  балів в 2 групі, відповідно,  $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою контролю ( $0,21 \pm 0,02$  балів і  $0,19 \pm 0,01$  балів,  $p < 0,05$ ), що підтверджує IgE–залежний механізм запалення.

Вперше визначено особливості експресії локальних біомаркерів запалення в слизовій носоглотки у дітей з ПХС. Доведено, що у таких дітей незалежно від наявності ПХС формується хронічне алергічне еозинофільне запалення в дихальних шляхах і задній стінці глотки, інтенсивність якого корелює з ОАС ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

На підставі комплексного вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу ПХС у дітей з алергією до пилку рослин встановлено клініко–імунологічні маркери ОАС та системних тяжких проявів ПХС. Встановлені прояви активності запального процесу верхніх дихальних шляхів обґрунтовують необхідність моніторингу цих змін для оцінки ефективності протизапальної терапії та прогнозу хвороби.

З метою покращення ранньої діагностики ПХС у дітей, визначення тяжкості перебігу та моніторингу стану дітей на тлі АСІТ вперше запропоновано удосконалений метод діагностики («Спосіб діагностики орального алергічного синдрому у дітей», патент на корисну модель № 128617, Україна).

Враховуючи отримані нами результати компонентної молекулярної алергодіагностики, у дітей з весняним полінозом та полінозом у поєднанні з пилково-харчовим синдромом, можна до початку АСІТ зробити прогноз стосовно її ефективності.

За нашими даними у 61 дитини (100,0 %) з весняним полінозом в сенсibilізаційному профілі зареєстрований мажорний білок rBet V 1, у 6 дітей (14,0 %) виявлені паналергени букових дерев - rBet V 2, rBet v 4, тому можна зробити висновок, що високий ефект від проведення АСІТ ми отримаємо у 86,0 % дітей, у 14,0 % пацієнтів ефективність АСІТ буде середньою чи низькою.

Результати проведення СЛІТ з алергеном «Берези» було оцінено за допомогою різних критеріїв: загальна оцінка клінічних симптомів (TSS), оцінка використання фармакологічних препаратів (TMS), комбінована клініко-фармакотерапевтична оцінка (CSMS) якості життя на тлі проведення АСІТ, тяжкості симптомів за візуально-аналоговою шкалою (VAS) [88, 113, 115, 117].

Виявлено, що провідними симптомами, які більш за все турбувати пацієнтів в обох групах спостереження були закладеність носу та нежить (більше 2 балів) та спостерігалася потреба в препаратах базисної терапії (близька 2,5 балів) на початку спостереження.

Отримані результати свідчать про чітке та значне поліпшення перебігу хвороби та зміну показників VAS назальних та очних симптомів. Спостерігалася значне покращення протягом всього періоду спостереження в основній групі, серед дітей, які отримували СЛІТ та елімінаційні заходи.

У дітей групи порівняння, які отримували лише медикаментозну базисну терапію, виявлено поступове погіршення всіх показників з кожним роком.

Відповідно покращенню перебігу полінозу на тлі СЛІТ відмічалось зменшення потреби в медикаментозному навантаженні в період сезону полінації у 84,2 % дітей через 2 роки спостереження в основній групі.

Загалом, через 3 роки лікування (в основній групі) отримано покращення клінічних симптомів на 1-2,5 бали у 60 % дітей, використання медикаментів на 1,5-2 бали у 68 % дітей, загальний бал за шкалою CSMS – на 1,5-4 бали у 56 % дітей. В основній групі після лікування відбулась достовірна регресія симптомів сезонної алергії ( $p < 0,05$ ), водночас в групі порівняння динаміка симптомів була негативна та обсяг медикаментозного навантаження підвищувався з кожним роком.

При порівнянні результатів опитувальників в обох групах через 3 роки дослідження отримано суттєве покращення за всіма параметрами опитувальників в основній групі.

Для проведення імунологічного моніторингу ефективності СЛІТ всім дітям проводили в динаміці визначення загального IgE та специфічних IgE антитіл до білків rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1. Після лікування в основній групі рівень загального IgE склав  $64 \pm 4,4$  МО/мл, що підтверджує суттєве зниження даного показника в результаті СЛІТ терапії ( $p < 0,05$ ) і дорівнює норми референтних значень. Водночас в групі порівняння показники загального IgE зростали і через 3 роки спостереження склав в середньому  $543 \pm 150$  МО/мл. Концентрації в сироватці крові специфічних IgE (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1) у всіх дітей основної групи знизилися, на відміну від групи порівняння, де показники зросли у декілька разів.

Всі пацієнти переносили СЛІТ добре, під час її проведення не спостерігалось жодної важкої системної реакції на введення алергену. Місцеві



реакції зареєстровані у 19 (76 %) пацієнтів і проявлялися у вигляді місцевих реакцій з боку слизових оболонок – свербіж язика, піднебіння, які розцінювались як безпечні для хворого. У 6 (24,0 %) дітей відмічались короткочасні болі у животі, які через 30 хвилин зникали самостійно.

Толерантність сформувалась через 3 роки до свіжих яблук у 80,0 % дітей, до персиків у 68,0 %, до фундука у 48 %. 19 (76 %) дітей почали вживати в їжу свіжі яблука та персики через 3 роки. З'ясовано, що толерантність до горіхів формується дещо повільніше у дітей з полінозом та БПС.

При порівнянні результатів провокаційних тестів та концентрації в сироватці крові специфічних IgE (rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1) отримані дані у більшості дітей співпадали зі зниженням концентрації білків і негативними провокаційними тестами. В групі порівняння клінічні прояви після вживання причинно-значущих харчових алергенів зберігалися в повному обсязі.

Доведена клінічна ефективність СЛІТ алергеном берези у дітей з ПХС щодо контролю респіраторних симптомів та формування толерантності до причинних харчових алергенів.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з алергією до пилку рослин та перехресною харчовою алергією шляхом вивчення особливостей формування та клінічного перебігу, сенсibilізації до первинних та перехресно-реагуючих рослинних алергенів, локального запалення дихальних шляхів, удосконалення лікувально-профілактичних заходів із застосуванням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

2. Вірогідними факторами ризику формування перехресної харчової алергії у дітей з полінозами є: чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез по алергічним захворюванням, тривалість грудного вигодовування менше ніж 6 місяців, пізня маніфестація захворювання ( $\geq 7$  років), вік дітей з полінозом старше 14 років, сенсibilізація до пилку букових дерев.

3. Пилково-харчовий синдром формується у 46,9 % дітей з полінозом, який представлений переважно асоціаціями: березо-харчовий (фундук, арахіс, яблуко, персик, морква) синдром (у 71,7 % дітей), злаки-томати – у 2 (4,2 % дітей), бур'яни (амброзія, полин) – банан, диня, персик, селера – у 8 (16,7 % дітей).

4. Клінічний перебіг полінозу у дітей з перехресною харчовою алергією характеризується у 100 % пацієнтів проявами ОАС, при якому найбільш поширеним симптомом є свербіж у горлі після вживання свіжих фруктів, овочів, горіхів. У 24 (40,0 %) дітей ОАС поєднувався з системними реакціями у вигляді кропив'янки та у 5 (8,3 %) дітей – з розвитком анафілаксії при вживанні фундука.

5. У всіх дітей з полінозами, незалежно від наявності перехресної харчової алергії, реєструється сенсibilізація до мажорних компонентів алергенів пилку (берези – rBet v 1; тимофіївки – rPhl p 1, rPhl p 5; амброзії – nAmb a 1, полину – nArt v 1) відповідно типу полінозу. Встановлено низьку

частоту сенсibilізації до паналергенів (берези – rBet v 2, rBet v 4 – 10,2 %, злакових трав – rPhl p 7, rPhl p12 – 16,4 %, полину (nArt v 3 – 7,0 %), що асоціюється з полісенсibilізацією та тривалістю перебігу полінозу у дітей.

6. У дітей з оральним алергічним синдромом, обумовленим сенсibilізацією до перехресно-реагуючих протеїнів (гомологів Bet v 1), сенсibilізаційний профіль характеризується вірогідно вищою концентрацією та частотою визначення білка фундука (rCor a 1) ( $r_s=0,76$ ,  $p<0,05$ ), білка яблука (rMal d 1) ( $r_s=0,73$ ,  $p<0,05$ ), білка персика (r Pru p 1) ( $r_s=0,47$ ,  $p<0,05$ ), білка моркви (r Dau c1) ( $r_s=0,33$ ,  $p<0,05$ ). Анафілаксія у дітей з ПХС асоціюється з наявністю сенсibilізації до перехресно-реагуючих білків–неспецифічних переносників ліпідів – rCor a 8 (фундука), rAra h 9 (арахісу), nArt v 3 (полину); гостра кропив'янка – із сенсibilізацією до протеїнів: r Pru p 3 (персика), rAra h 9 (арахісу), rJug r 3 (волоського горіху).

7. Локальний алергічний запальний процес дихальних шляхів у дітей з полінозом характеризуються IgE-залежним механізмом розвитку алергічних реакцій в слизовій носа та задній стінці глотки, який визначається незалежно від наявності перехресної харчової алергії і підтверджується експресією IgE на клітинах мазків-відбитків зі слизової носоглотки. Діти з пилково-харчовим синдромом, порівняно з хворими з полінозом, характеризуються вірогідно вищими показниками маркерів локального запалення (еозинофілією  $30,40\pm 1,76$  % в групі 1,  $17,40\pm 0,50$  % в групі 2 у порівнянні з контрольною групою  $1,70\pm 0,24$  %,  $p<0,05$  та експресією IgE ( $2,74\pm 0,12$  та  $2,52\pm 0,15$  балів в 1 групі проти  $2,22\pm 0,15$  і  $2,00\pm 0,11$  балів в 2 групі, відповідно,  $p<0,05$ ) у порівнянні з групою контролю ( $0,21\pm 0,02$  балів і  $0,19\pm 0,01$  балів,  $p<0,05$ ), на клітинах мазків-відбитків зі слизової носоглотки). Встановлено пряму кореляційну залежність маркерів локального запалення з тяжкістю перебігу пилково-харчового синдрому серед обстежених дітей ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

8. Шкірний «прик–прик» тест зі свіжими фруктами та овочами є інформативним методом діагностики харчової алергії у дітей з полінозом.

Встановлена висока чутливість та прогностична цінність негативного результату до яблук, персиків, моркви та горіхів.

9. Застосування передсезонної схеми сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії дозволяє 76 % дітей (з березо-харчовим синдромом) сформувати толерантність до причинних харчових алергенів та позитивно впливає на клінічний перебіг респіраторних симптомів захворювання.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою визначення групи ризику дітей по формуванню пилково–харчового синдрому у хворих з полінозом враховувати встановлені вірогідні фактори ризику. Дітей з полінозом, переважно хлопчиків пубертатного віку, з обтяженим сімейним анамнезом по алергічним захворюванням, характерними даними анамнезу (народження в період полінації пилку рослин, тривалістю грудного вигодовування менше ніж 6 місяців) слід розглядати як диспансерну групу дітей з підвищеним ризиком формування перехресної харчової алергії, які потребують проведення додаткових методів алергологічного тестування: визначення перехресно–реагуючих протеїнів (гомологів берези rBet v1 – білка фундука (rCor a 1), яблука (rMal d 1), персика (r Pru p 1), паналергенів берези rBet v 2, rBet v 4, пилку злакових трав – rPhl p 7, rPhl p 12, неспецифічних переносників ліпідів), які асоціюються з тяжкістю перебігу респіраторних симптомів полінозу та розвитком тяжких системних алергічних реакцій.

2. Для підвищення діагностики ПХС у дітей доцільно використовувати комплекс діагностичних методів: розроблену анкету–опитувальник, шкірні тести методом «прик–прик» зі свіжими фруктами, овочами та горіхами, визначення сенсibilізаційного профілю із застосуванням методів молекулярної алергодіагностики.

3. Для діагностики орального алергічного синдрому у дітей з полінозом рекомендовано застосовувати удосконалений метод цитологічного та імуноцитохімічного дослідження з визначенням еозинофілії та експресії IgE на клітинах мазків–відбитків зі слизової носоглотки.

4. Лікувально–профілактичні заходи для дітей з ПХС поряд з симптоматичною фармакотерапією в період полінації при наявності симптомів респіраторної та харчової алергії, освітою пацієнтів та їх батьків, лікування супутньої патології повинні включати індивідуальну елімінаційну (діету відповідно причинного харчового алергену) та сублінгвальну алерген–специфічну імунотерапію з клінічно-значущими алергенами пилку рослин.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ та ін. Сучасні погляди на пилково-харчовий синдром. Перинатология и педиатрия. 2017;4(72):84-88.
2. Лапшин ВФ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Ефективність монтелукасту у дітей з алергічним ринітом. Современная педиатрия. 2017;4(76):57-61
3. Беш ЛВ. Сезонна алергія у дітей: практичні аспекти діагностики та лікування. Здоров'я України. 2017;2(37):3.
4. Речкіна ОО, Руденко СМ, Дорошенкова АС, Кравцова АМ. Особливості спірометрії у дітей з різним ступенем контрольованості бронхіальної астми. Современная педиатрия. 2017;2(82):97-101.
5. Hardjojo A, Shek L, van Bever H, Wah Lee B. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges Asia Pac Allergy. 2011;1(3):115-22.
6. Cezmi AA, Agache I, editors. EAACI; Global atlas of allergy. 2014. 388 p.
7. Agache I, Akdis CA, Chivato T, Hellings P, Hoffman-Sommergruber K, Jutel M, et al. EAACI White Paper on Research, Innovation and Quality Care. EAACI. 2018. 166 p.
8. De Shazo R, Kemp SF, Corren J, Feldweg AM. Allergic rhinitis: Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis. [Internet][updated 2018; cited 2018 May 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/allergic-rhinitis-clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis>.
9. Fact sheet. World Allergy Week 4-10 april 2016 [Internet] [updated 2018; cited 2018 May 5]. Available from: [www.worldallergy.org/.../WorldAllergyWeek2016FactSheet](http://www.worldallergy.org/.../WorldAllergyWeek2016FactSheet).
10. Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. Allergy. 2010 Oct;65(10):1212-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02480.x. [Internet][updated 2018; cited 2018 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887423>.

11. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. 2016. - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ar.pdf/](https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf/). – Название с экрана.
12. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Кондратенкова ТВ. Ефективність застосування препарату L-цет у дітей із сезонним алергічним ринітом. Здоровье ребенка. 2013;8(51):23-28.
13. Недельская С.Н. Совместный взгляд клиницистов и аэриологов на поллиноз. Запорожский медицинский журнал. 2007;4(43):66-68.
14. Fireman F. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;105(6):616-21.
15. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Томилова АЮ, и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с ринитом и риноконъюнктивитом – стандартизация подходов к оценке эффективности. Педиатрическая фармакология. 2015;12(2):173-179.
16. Беш ЛВ. Сезонна алергія у дітей: практичні аспекти діагностики та лікування. Здоров'я України. 2017;2(37):3.
17. Варламов ЕЕ. Современный взгляд на поллиноз. Практика педиатра. 2016;2:18.
18. Заболотна ДД, Наумова ОО, Гогунська ІВ, Забродська ЛВ, Пелешенко НО, Гайдук ВД. Комплексне обстеження хворих на сезонний алергічний риніт з перехресною харчовою алергією та без неї. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2014;5:6-15.
19. Dold S. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. [Electronic resource]. Arch Dis Child. – 1992. - Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339878>. - Title from screen.
20. Fisher TJ. Allergic rhinitis [Electronic resource]. Access mode: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/allergic-rhinitis/> - Title from screen
21. Bauman LM. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization. Clin Exp Allergy. 2015;45(1):192–199.

22. Мащенко МЄ. Алергічні риніти у дітей: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики. *Здоровье ребенка*. 2011;2(29):92-97.
23. Охотнікова ОМ, Гладуш ЮІ, Бондаренко ЛВ, Українська ТЛ, Шостакова ОС, Маташ ОА, Жабинець НІ. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2015;1(80):26-36.
24. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. 4-е изд., доп. – К., 2010. 464 с.
25. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profillin in patients allergic to plant-derived foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112:427-432.
26. Наумова ОО. Прогностичне значення визначення сенсibiliзації до білків-переносників ліпідів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. *Патологія*. 2015;2(34):110—113.
27. Ludman S, Jafari-Mamaghani M, Ebling R, et al. Pollen food syndrome amongst children with seasonal allergic rhinitis attending allergy clinic. *J. Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27:134-140.
28. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, Guilarte M. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012;67(10):1316-8.
29. Головка ВВ. Экологические аспекты аэропаллинологии: аналитический обзор. Новосибирск, 2004. 107 с.
30. Недельская СН, Бессикало ТГ. Предсезонная профилактика поллинозов у детей. *Здоровье ребенка*. 2007;2(5):13-16.
31. Алешина РМ. Пыльцевые аллергены: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2006;2(03):4-9.
32. Савицкий ВД, Савицкая ЕВ. Экология и распространение пыльцы аллергенных растений в Украине. *Астма и аллергия*. 2002;2:17-20.
33. Злобин ЮА. Популяционная экология растений: современное состояние, точка роста. Сумы: Университетская книга, 2009. 263 с.



34. Caballero Martinez F. *Alergologica* 2005. Methodological Aspects and Sample Characteristics of the Study. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2009;19(2):2-6.

35. Беш ЛВ, Новікевич СЗ, Задворна ОІ, та ін. Динаміка структури сенсibiliзації до пилку серед дитячого населення Львівської області протягом 20-тирічного спостереження. *Здоров'я дитини.* 2014;7(58):37-42.

36. Недельська СМ, Ярцева ДО, Кузнєцова ОД. Сезонна алергія в м. Запоріжжя: взаємозв'язки клініко-імунологічних змін і аеробіологічної ситуації. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2010;7(36):32-36.

37. Клименко ВА, Серветник АВ, Адарюкова ЛМ. Характеристика пилкової сенсibiliзації у дітей Харківського регіону. *Астма та алергія.* 2012;2:14-16.

38. Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Поллиноз и пищевая перекрестная реактивность. *Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія.* 2016;1:13-16.

39. Евдокимова ТА, Петровский ЛМ, Огородова ЛМ, Федотова ММ. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):6-11.

40. Сергеев АВ, Мокроносова МА. Синдром оральной аллергии. *Медицинская иммунология.* 2011;1(13):17-28.

41. Наумова ОО. Перехресна харчова алергія у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2015;2:59-72.

42. Fernandes-Rivas M. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118(2):481-488.

43. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1001-11.

44. Flores E, Cervera L, Sanz ML, Diaz-Perales A, Fernandes J. Plant food allergy in patients with pollinosis from Mediterranean area. *IntArch Allergy Immunol.* 2012;159:346-54.
45. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. Allergenic pollen and pollen allergynin Europe. *Allergy.* 2007;62(9):976-90.
46. Ghunaim N. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from northern Europe. *Allergy.* 2005;Vol.60(2):185-91.
47. Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy.* 2014;69:365-371.
48. Kishikawa R, Koto E, Oshikawa C, Saito A, et al. Short Communication Open Access Regional Distribution of Allergic Tree Pollen in Japan. *J Geogr Nat Disast.* 2016;S6:2.
49. Матвеева СЮ. Клініко–анамнестичні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. *Перинатология и педиатрия.* 2018;3(75):88–93.
50. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy.* 1988;61(6):47–52
51. Matvieieva S, Umanets T, Lapshyn V, Haiduchyk H, Antipkin Yu. Pollen–food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. *Eureca: Health sciences.* 2019;2(20):3–11.
52. Bartra J, Sastre J, Cuvillo A, Montoro J, Jauregui I, Davila I, et al. From Pollinosis to Digestive Allergy. *Aller. Clin. Immunol.* 2009;19(Suppl. 1):3–10.
53. Ronchetti R. Food allergies, cross-reactions and agroalimentary biotechnologies. *Adv. Med. Sci.* 2007;Vol.52:98-103.
54. Сигаєва ІА. Особливості перебігу полінозу в Києві. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2011;2:116-118.
55. Doherty TA, Scott D, Walford HH. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood ILC2 which express CD84. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;Vol.133(4):1203-1205.

56. Braido F, Arcadipane F, Marugo F. Allergic rhinitis: current options and future perspectives. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014;Vol.14(2):168-76.

57. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. [Electronic resource] Access mode: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(01\)94460-4/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(01)94460-4/abstract). - Title from screen.

58. Yu-Chang B, James KL, Vander Heiden AJ. Influence of seasonal exposure to grass pollen on local and peripheral blood IgE repertoires in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;Vol.134(3):604-12.

59. Wallase DV. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008;Vol.122(2):1-84.

60. Долгих ВТ. Основы иммунологии. Москва: Медицинская книга, 2000. 201 с.

61. Дитятковська ЄМ. Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом різних курсів АСІТ. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011;2:90-4.

62. Дитятковська ЄМ. Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом АСІТ залежно від спектру сенсibiliзації. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2011;3:80-3.

63. Хаитов РМ, Атауллаханова РИ. Иммунотерапия (руководство для врачей). Москва: Гэотар, 2014. 670 с.

64. Лечение аллергических болезней у детей, под ред. И.И. Балаболкина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 352 с.

65. Сновская МА, Намазова-Баранова ЛС, Семикина ЕЛ, Кожевникова ОВ. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсibiliзацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами. *Вестник РАМН.* 2014;7-8:85-92.

66. Недельська СМ, Акулова ОЮ. Методи дослідження бронхіальної астми: історія, досягнення, перспективи. *Здоров'є ребенка.* 2016;74(6):81-86.

67. Кривоустов СП. Аллергический ринит в практике педиатрии. Дитячий лікар. 2010;3:18-23.
68. Охотнікова ОМ, Шарікадзе ОВ. Питання первинної профілактики алергічних захворювань у дітей: мрії чи реальність? Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;2:37-45.
69. Kelava N, Ludovic-Mihic L, Duvancic T, Romic R, Situm M. Oral allergy syndrome - the need of a multidisciplinary approach. Acta Clin Croat. 2014;53(2):210-19.
70. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger, M. Panallergens and their impact on the allergic patient. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2010;6(1):1-16.
71. McKenna OE, Asam C, Araujo G, Roulias A, Goulart LR. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? Pediatric Allergy and Immunology. 2016;27:560-68.
72. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? J Pak Med Assoc. 2009;Vol. 59(10):698-702.
73. Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016. [Internet][cited 2018 May 05]. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-58.
74. Романюк ЛІ. Поллиноз и перекрестная пищевая реактивность: диагностика, лечение, профилактика [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-187/Pollinoz-i-perekrestnaya-pishchevayareaktivnost-diagnostika-lechenie-profilaktika/>. - Назва з екрану.
75. Шамгунова БА, Заклякова ЛВ. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции. Астраханский медицинский журнал. 2010;5(2):10-18.
76. 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(9):1079-90.
77. Торшхоева РМ, Намазова-Баранова ЛС, Мурадова ОИ, Томилова АЮ, Вознесенская НИ. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с поллинозом. Вопросы современной педиатрии 2014;13(1):155-61.

78. Уманец ТР. Сублінгвальна імунотерапія: позиція Всемирної алергологічної організації. Здоров'я України. 2014;3(30):40

79. Жерносек ВФ. Алергический ринит у детей: современное понимание проблемы, возможности контроля ринита резистентного типа. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014;1(7):20-2.

80. Недельська СМ, Кузнєцова ОД. Ефективність алергенспецифічної імунотерапії пилковими алергенами в дітей із позиції молекулярної алергології. Здоровье ребенка. 2017;12(2):142-47.

81. Корицька ІВ, Корицька ДО. Алергенспецифічна імунотерапія: сучасні рекомендації та практичні аспекти. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012;9(58):9-12.

82. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy. 2014, Vol.69 (7):854-867.

83. Marrs K, Anagnostou R, Fitzsimons A, Fox T. Optimising treatment of allergic rhinitis in children. Practitioner. 2013; Vol.257,(1762):13-18.

84. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. Астма та алергія. 2014;4:60–65.

85. Kiotseridis H, Cilio CM, Bjermer L, et al. Quality of life in children and adolescents with respiratory allergy, assessed with a generic and disease-specific instrument. Clin Respir J. 2013; Vol.7(2):168-75.

86. Barr G, Al-Reefy H, Fox AT, Hopkins C. Allergic rhinitis in children. BMJ. 2014; 349.

87. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. Source: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy-2010/research-protocol>.

88. Матвєєва СЮ, Уманець ТР. Ефективність сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії у дітей з весняним полінозом та пилково-харчовим синдромом. World Science. 2019;3(43), Vol.2:34–41.

89. Valenta R. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011;Vol.66(6):775-783.

90. Рахматуллина НМ. Современные методы аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергического ринита. *Казанский медицинский журнал*. 2016;2(97):288-294.

91. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017. doi:10.1111/all.13201. [Epub ahead of print].

92. Наумова ОО, Гогунська ІВ. Застосування молекулярної алергодіагностики для прогнозу ефективності АСИТ і тяжкості перебігу перехресної харчової алергії у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом із сенсibiliзацією до пилку дерев. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск*. 2017;1:12-21.

93. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;Vol.129(3):834-839.

94. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8.

95. Poddighe D, Licari A, Caimmi S, Marseglia GL. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis: The clinical evidence. *World J Clin Pediatr*. 2016;Vol.5(1):47-56.

96. Pleskovic N, Bartholow A, Skoner DP. Sublingual immunotherapy in children: the recent experiences. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;Vol.14(6):582-590.

97. Wolthers OD, Høst A, Frederiksen B, Halken S. Sublingual immunotherapy in children with grass pollen induced allergic rhinoconjunctivitis. *Ugeskr Laeger*. 2012;Vol.174(35):1989-1992.

98. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Current Treatment Options in Allergy*, 2018;Vol.5(3):275-290.

99. Durham S.R., Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*, 2016;Vol.139(2):339-349.
100. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017;Vol.17(1):55–59.
101. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy and Clin Immunol*. 2016;Vol.137(2):339-349.
102. Pereiro C. Allergic diseases – highlights in the clinic, mechanisms and treatment. Rijeka, InTech, 2012, 554 p.
103. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Gul Izgi A, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;Vol.128(4):808-815.
104. Балаболкин ИИ, Беяева ЕВ, Ксензова ЛД, Ларькова ИА, Ботвиньева ВВ. Клинико-патогенетические особенности поллинозов у подростков и эффективность аллергенспецифической иммунотерапии. *Педиатрия*. 2015;94(4):18-24.
105. Bergmann KC, Wolf H, Schnitker J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome: an observational study. *World Allergy Organ J*. 2008;1(5):79–84.
106. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int*. 2014;23(8): 282–319.
107. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson N, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy a focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:276-282.
108. Маланичева ТГ, Ахмадиева ЛФ, Овчинникова АГ. Диагностика и фармакотерапия круглогодичного аллергического ринита у детей, ассоциированного с грибами рода *Candida*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;6(94):67-71.
109. Wolthers OD. Component-resolved diagnosis in pediatrics. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:806920.

110. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, Incorvaia C, Ciprandi G. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalence and impact on diagnosis and treatment of allergic disease. [Clin Transl Allergy](#). 2014; 4(16):1-8.

111. 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;49(2):277-280.

112. Rotiroti G, Roberts G, Scadding GK. Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2015;26:103-110.

113. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, Bedbrook A. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. [Clin Exp Allergy](#). 2017;47(12):1526-1533.

114. Doulapsi M, Prokopacis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Trans Allergy*. 2018;8(32):1-6.

115. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Junq K, Merk H. 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*. 2017;26(1):16-24.

116. Skypala IJ. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(7):1001-11.



117. Demoly P., Bousquet P.J., 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;43(8):881-888.

118. Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy*, 2007;Vol.62(9):1023-1028.

119. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, Jauregui I, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology*. 2016;55:34-38.

120. Cheng L, Chen J, Fu Q, He S, Li H, Liu Z, Tan G, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. [Allergy Asthma Immunol Res](#). 2018;10(4):300–353.

121. Уманець Т.Р., Матвєєва С.Ю. та ін. Сучасні погляди на пилково-харчовий синдром. *Перинатологія і педіатрія*. 2017;4(72):84–88.

122. Шадрин ОГ, Клименко ВА, Карпушенко ЮВ, Адарюкова АМ, Ивахненко ЕС. Современные подходы к ведению пациентов с пищевой аллергией. *Современная педиатрия*. 2012;5(45):101-104.

123. Ma S, Wang R, Li N&Jia Y. Polen-food allergy syndrome in China. *J Food and Agricultural Immunology*. 2018;29(1):281-293. doi:10.1080/09540105.2017.1372372.

124. Kim KI, Lee B, Min TK. et.al. Clinical Characteristics of oral allergy syndrome in children with atopic dermatitis and birch sensitization: a single center study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(2):1-9.

125. Deng Sh, Yin J. Mugwort pollen-related food allergy: lipid transfer protein sensitization and correlation with the severity of allergic reactions in a Chinese population. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):116-28.

126. Sancho AI. Responsiveness of the major birch allergen Bet v 1 scaffold to the gastric environment: impact on structure and allergenic activity. *Mol. Nutr. & Food Res*. 2011;Vol.55(11):1690–99.

127. Fernández-Rivas M. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006;118:481-88.

128. Caillaud D, Martin S, Segala C. Effects of airborne birch pollen levels on clinical symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;Vol.163(1):43-50.

129. Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM, et.al. Sensitization profile in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis. *Clinical Et Experimental Allergy.* 2010;40(2):339-347.

130. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, [et al.] Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;Vol.135(5):1199-1206.

131. Mastorilli C, Tripodi S, Caffarelli C, et. al. Endotypes of pollen-food syndrome in children with the seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy.* 2016;71:1181-1191.

132. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015;5(2):30-50.

133. Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, Bindslev-Jensen C, Høst A, Mortz CG, Halken S. Early childhood risk factors for rhinoconjunctivitis in adolescence: a prospective birth cohort study. *Clin Transl Allergy.* 2017;Vol.7:1-9.

134. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy.* 2008;63:354–9.

135. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638–46.

136. Graf N, Johansen P, Schindler C, Wuthrich B, Ackermann-Liebrich U, Gassner M, Kundig TM, et al. Analysis of the relationship between pollinosis and date of birth in Switzerland. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(4):269-75.

137. De Shazo RD, Kemp SF. Patient education: Trigger avoidance in allergic rhinitis (Beyond the Basics). 2018 Oct. <https://www.uptodate.com/contents/allergic-rhinitis-beyond-the-basics>.

138. Egger M, Harbord RM, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med*. 2006;25(20):3443-57.
139. Gentile D, Bartholow A, Valovirta E et al. Current and Future Directions in Pediatrics Allergic Rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.: In Practice*. 2013;1(3):214-26.
140. Недельская СН. Совместный взгляд клиницистов и аэробиологов на поллиноз. *Запорожский медицинский журнал*. 2007;4(43):66-68.
141. Hansen TE. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: *Foundation Acta Paediatrica*. 2013;102:47-52.
142. Sarbacker GB. Updates in the management of seasonal allergic rhinitis. *US Pharm*. 2016;41(7):30-34.
143. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):576–582.
144. Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):795-800.
145. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Oral allergy syndrome in patients with airborne pollen allergy treated with specific immunotherapy. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008;16(1):19-24.
146. Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):127-133.
147. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2018;Vol.120(3):245–253
148. Webber CM. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):101-8.
149. Silva CH, Silva TE, Morales NM, et al. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:642-9.

150. Roberts G, Mylonopoulou M, Hurley C, et al. Impairment in quality of life is directly related to the level of allergen exposure and allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1295–300.

151. Asero R, Tripodi S, Dondi A, et.al. (2015). Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168:25-31.

152. Мачарадзе ДШ. Клиника при пищевой аллергии у детей и взрослых. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016;2:35-55.

153. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Picollo A, Rogliani P. How many systemic reactions to skin prick tests could be preventable in defined conditions? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(2):174.

154. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, et.al. Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(27):1-12.

155. Cantani A, Micera M. The pick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2006;10:115-120.

156. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, Paganelli R, Pomponi D, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in Italian cohort. *Allergy.* 2015;70:933-43.

157. Нетесова СЮ, Родионова ОМ, Просекова ЕВ. Мониторинг цитологического профиля назального секрета в диагностике аллергического ринита у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2010;1:31-3.

158. Мокроносова МА, Кочетова ЮИ. Методологические подходы к оценке локального воспаления полости носа. *Рос. Аллергол. Журнал.* 2009;1:24-9.

159. Шарифуллина АА, Агафонова ЕВ, Фассахонов РС. Исследование мазков-отпечатков полости носа у детей с аллергическим ринитом. *Медицинская иммунология.* 2005;6(2-3):271.

160. Адо АД. Патологическая физиология. Триада-Х, 2000. 607 с.

161. Гушин ИС, Ильина НИ, Польшер СА. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М, 2002. 72 с.

162. Caillaud D, Martin S, Segala C, et al. Effects of airborne birch pollen levels on clinical symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;Vol.163(1):43-50.

163. Moverare, R., Westritschnig, K., Svensson, M. et.al. (2002). Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization. *Int Arch Allergy Immunol*, 128:325-335.

164. Yoshida K, Sasakia M, Adachib Y, Itazawa T, Odajima H, Saito H, Akasawa A. Factors associated with the severity of childhood rhinoconjunctivitis. *Allergology International*. 2016;Vol(2):166-71.

165. Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):144-9.

166. Incorvaia C, Frati F. One century of allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Immunotherapy*. 2011;3(5):629-35.

167. Cox L, Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):561-99.

168. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wiik RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:197-207.

169. Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Canonica GW, et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy*. 2008;63:1637-9.

170. De Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy*. 2009;64:963-4.

171. Salapatek AM, Small C, Lorentz H, Beattie E, Nelson V, Couroux PR, Correlation between Overall Allergy Symptom Visual Analog Scale (VAS) Scores and Total Symptom Scores (TSS) in Subjects with Ragweed-Induced Allergic Rhinitis in an Environmental Exposure Chamber (EEC). 2018;Vol.141(2):AB403.

172. Hashiguchi K, Kanzaki S, Wakabayashi K, Tanaka N, Kawashima K, et al. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray and levocetirizine in patients with

Japanese cedar pollinosis subjected to an artificial exposure chamber. *J Drug Assess.* 2013;2(1):94–105.

173. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, Ditta V, Martinelli N, Candore G, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R, Caruso C. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(2):259–267.

174. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy.* 2010;40:922–32.

175. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:851–7.

176. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy.* 2006;61:1177–83.

177. Arasi S, Corsello G, Villani A, Pajno GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Ital J Pediatr.* 2018;44:80:1-9.

178. Valenta R. Recombinant allergens: what does the future hold? *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011;Vol.127(4):860-64.

179. Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Pecora V, Patriarca G, Buonomo A, Mezzacappa S, Schiavino D. Profilin desensitization: A case series. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(3): 529–536.

180. Heiss S, Mahler V, Steiner R. Component-resolved diagnosis (CRD) of type I allergy with recombinant grass and tree pollen allergens by skin testing. *J Invest Dermatol.* 1999;Vol.113(5):830-37.

181. Breiteneder H, Mills EN. Plant food allergens – structural and functional aspects of allergenicity. *Biotech adv.* 2005;23:395-399.

182. Schmid-Grendelmeier P. Recombinant allergens. For routine use or still only science? *Hautarzt*. 2010;Vol.61(11):946-53.

183. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.

184. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25.

185. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food Allergies: The Basics. *Gastroenterology*. 2015;148:1120–31.

## АНКЕТА ДЛЯ ЗБИРАННЯ АЛЕРГОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ

Дата візиту \_\_\_\_\_ № карти/історії хвороби \_\_\_\_\_

ПІБ \_\_\_\_\_

Дата народження \_\_\_\_\_

Контактний телефон \_\_\_\_\_

Скарги при надходженні: закладеність носу, свербіння, ринорея, чхання

Кон'юнктивіт \_\_\_\_\_

Кашель (сухий, вологий, постійний, переважно вночі, вранці, вдень) \_\_\_\_\_

Напад задухи \_\_\_\_\_

Шкірний висип \_\_\_\_\_

Атопічний дерматит \_\_\_\_\_

Медикаментозна алергія \_\_\_\_\_

На риніт страждає з \_\_\_\_\_ років

Загострення частіше: взимку, весною, влітку, восени, нема залежності

Виділення з носу: серозні, слизові, гнійні

Викликає риніт: різкий запах, зміни у погоді, перепад температур, стрес, домашній пил, контакт із рослинами (якими?) \_\_\_\_\_

Тваринами (якими?) \_\_\_\_\_

Інше \_\_\_\_\_

Чи отримував терапію: місцеві глюкокортикостероїди (які? тривалість?) \_\_\_\_\_

Протиалергічні засоби (які?) \_\_\_\_\_



Харчова алергія (на які продукти? які прояви?) \_\_\_\_\_

Оральний алергічний синдром (чи є скарги на свербіння язика, набряк губ, язика або піднебіння, почервоніння шкіри навколо роту) при вживанні яблук, горіхів, абрикосів, моркви, персиків, вишні, черешні, груш, слив, сельдерей, дині, сої, томатів, петрушки, полуниці, ківі, ананасу, цитруси, картоплі, банану, солодкого перцю – одного з цих продуктів або декількох? \_\_\_\_\_

Чи проводилось алерготестування, з якими алергенами? \_\_\_\_\_

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, та ін. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. Астма та алергія. 2014;4:60–5.
2. Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Поллиноз и пищевая перекрестная реактивность. Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія. 2016;1:13–6.
3. Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Алергічний риніт у дітей: на допомогу лікарю–педіатру. Здоровье ребенка. 2016;5(73):137–40.
4. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей: оцінка ефективності левоцетиризину. Современная педиатрия. 2016;3(75):85–90.
5. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Матвєєва СЮ, Пустовалова ОІ. Ефективність монтелукасту у дітей з алергічним ринітом. Современная педиатрия. 2016;4(76):57–1.
6. Антипкін ЮГ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, та ін. Сучасні погляди на пилково–харчовий синдром. Перинатология и педиатрия. 2017;4(72):84–8.
7. Матвєєва СЮ. Клініко–анамнестичні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. Перинатология и педиатрия. 2018;3(75):88–93.
8. Matvieieva S, Umanets T, Lapshyn V, Haiduchyk H, Antipkin Yu. Pollen–food allergy syndrome among children with sensitized to spring trees. Eureka: Health sciences. 2019;Vol.2(20):3–11.
9. Матвєєва СЮ, Уманець ТР. Ефективність сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з весняним полінозом та пилково–харчовим синдромом. World Science. 2019;3(43),Vol.2:34–41.
10. Антипкін ЮГ, Матвєєва СЮ, Уманець ТР, та ін. Розповсюдженість пилкової сенсibilізації у дітей з алергічними захворюваннями м. Києва та Київської області. Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6–7 квітня 2017 року, Київ. – С.3.

11. Матвєєва СЮ. Особливості сенсibilізаційного профілю дітей з пилково-харчовим синдромом. Матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6–7 квітня 2017 року, Київ. – С.3.

12. Umanets T, Antipkin U, Matvieieva S, et al. The association between local and systemic immune response in seasonal allergic rhinitis children with or without pollen food syndrome. *Allergy*. 2018;Vol.73.Suppl.105.

13. Антипкін ЮГ, Матвєєва СЮ, Уманець ТР, та ін. Клініко-імунологічні особливості пилково–харчового синдрому у дітей. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XIII конгресу педіатрів України. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;Т.12(3):8.

14. Umanets T, Antipkin 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.

15. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Матвєєва СЮ, та ін. Ефективність сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з березо–харчовим синдромом. Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія. Матеріали науково–практичної конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». 2019;2(115):63–64.

16. Патент на корисну модель № 128617 UA, МПК 51 А61В 10/01 G01N33/00 G01N5/00. Спосіб діагностики орального алергічного синдрому у дітей з сезонним алергічним ринітом / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, С.Ю. Матвєєва; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії наук України». — № u 2018 04060, заявл. 13.04.2018; опубл. 25.09.2018, Бюл. № 18 (здобувачу належить ідея корисної моделі, ним було проведено аналітичний огляд, виконано літературний пошук, зроблені діагностичні дослідження, статистично опрацьовані та проаналізовані результати).

### АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні ідеї та результати дослідження висвітлені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях, міжнародних медичних конгресах: на міжнародному конгресі ЕААСІ (м. Мюнхен, 2018), міжнародній конференції ЕААСІ «Pediatric allergy and asthma meeting» (м. Лондон, 2017); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей» (м. Київ, 2015, 2016); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» (м. Київ, 2017); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ, 2017, 2018); III Національному Конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (м. Дніпро, 2018).