

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

ШАРІКАДЗЕ ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

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

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

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ).

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Охотнікова Олена Миколаївна,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
МОЗ України (м. Київ),
завідувачка кафедри педіатрії №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Клименко Вікторія Анатоліївна,
Національний медичний університет (м. Харків),
завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 2;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Уманець Тетяна Рудольфівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ),
головний науковий співробітник відділення
захворювань органів дихання та респіраторних
алергозів у дітей;

доктор медичних наук,
Речкіна Олена Олександрівна,
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ)
завідувач відділення дитячої пульмонології та
алергології.

Захист дисертації відбудеться « 23 » лютого 2021 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул.П.Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 28 » грудня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку клінічної педіатрії зберігає свою актуальність вивчення проблемних аспектів бронхіальної астми (БА) у дітей. У зв'язку з прогресивним зростанням алергічних хвороб у світі ХХІ століття названо ВООЗ «століттям алергії». У дітей алергічній патології належить перше місце серед хронічних неінфекційних захворювань (Ю.Г.Антипкін і спіавт., 2016; В.А.Клименко і спіавт., 2019; R.Doll, 2019).

Повторні епізоди обструктивного бронхіту в ранньому дитячому віці є предиктором формування БА, яка посідає четверте місце загальної інвалідності у дітей віком 10-14 років (Т.Р.Уманець і спіавт., 2017; The Global Asthma Report, 2018). Разом з тим збільшується число тяжких форм БА, знижується якість життя хворих дітей в зв'язку із застарілими підходами до діагностики і лікування або недостатньою ефективністю стандартних схем терапії (О.О.Речкіна, 2017; S.Dharmage, 2019; R.Sandra, 2012). У той же час проблемою залишається недостатня діагностика БА у дітей перших 6 років життя.

Сучасною особливістю дитячої астми є її рання маніфестація вже у перші 6 років життя. Такий ранній дебют захворювання негативно впливає на розвиток дихальних шляхів і знижує функцію зовнішнього дихання. Результати останніх досліджень свідчать про те, що БА, дебют якої відбувся у дитячому віці, погіршує функціональну активність легень у дорослих і сприяє формуванню у них хронічних обструктивних захворювань легень, що доведено наявністю прямого взаємозв'язку між ступенем контролю хвороби і порушенням легеневої функції у підлітків і дорослих (J.L.Allen, 2019; S.C.Dharmage, 2019; L.Carlsen, 2014).

Дискусійною залишається проблема «алергічного маршу». Дані досліджень щодо вивчення патогенетичних ланок формування респіраторної алергії у дітей з atopічним дерматитом та харчовою алергією й досі оцінюються неоднозначно (D.Belgrave, 2014; D.Hill, 2018). Проте особливості розвитку структури і функції імунної системи плода та наявність генетичної гетерогенності atopії, яка зумовлена комплексом багатьох спадкових факторів, що тісно взаємодіють між собою і факторами довкілля, свідчать про те, що проблема алергії починається ще внутрішньоутробно (В.О.Дитятковський, 2017; S.J.Khan, 2018).

Алергічний «марш», який об'єднує декілька різних алергічних захворювань, тісно пов'язаний з проблемою коморбідності. Вплив супутньої алергічної патології на перебіг і тяжкість БА також продовжує бути вельми злободенним питанням. Атопічний дерматит та алергічний риніт у дітей з БА викликають стійкі порушення функції легень у дорослих і дітей підліткового віку порівняно з астмою без них (S.Arasi, 2019; L.Carlsen, 2014). Враховуючи невелику кількість сучасних досліджень щодо вивчення можливого високого ризику розвитку респіраторної алергії вже на першому році життя, визначення ролі і характеру предикторів та патогенетичних шляхів формування коморбідної алергічної патології у дітей перших 6 років є надзвичайно актуальним (Е.В.Надей і спіавт., 2018; А.Karlan і спіавт., 2020).

Одним з найважливіших механізмів формування алергічної патології у дітей є поступовий розвиток гіперчутливості, як до харчових, так і до аероалергенів. Фундаментальні досягнення молекулярної алергології дозволили досконало вивчити причини формування полівалентної сенсibilізації у дітей раннього віку (S.Fontanella, 2018; R.Valenta, 2019; Т.Р.Уманець, 2019). У зв'язку з цим своєчасне виявлення спектру сенсibilізації у дітей дуже важливе для профілактики розвитку тяжких форм алергічних хвороб і попередження прогресії алергічного «маршу» (D.Posa, 2017; F. Cipriani, 2018). На сьогодні, на жаль, відсутні чіткі рекомендації, які регламентують якомога раннє проведення алергодіагностики у дітей, що впливає як на найближчі «кроки» алергії, так і визначає віддалений, довгостроковий її прогноз.

У той же час постає питання створення сучасних терапевтичних стратегій щодо попередження ранньої сенсibilізації дітей. На сьогодні алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) розглядається як єдина можливість корінним чином змінити перебіг алергічних хвороб. Впровадження сублінгвальних форм АСІТ дало змогу розширити коло пацієнтів і водночас забезпечити високий рівень безпечності терапії (Ю.Г.Антипкін, 2019; G.B.Pajno, 2017; S.Tsabouri, 2017). Разом з тим кількість досліджень щодо можливого використання даної терапії з визначенням її клінічного ефекту і безпеки застосування у дітей дошкільного віку є вкрай обмеженою. До того ж немає надійних біомаркерів, які б підтримали клінічну оцінку ефектів АСІТ.

У наш час найбільш перспективним вважається вивчення питань первинної профілактики алергічного «маршу» у дітей. Метою деяких досліджень (L.Wei, 2017; L.Fu, 2017, О.М.Охотнікова, 2017) є формування толерантності фізіологічним шляхом за рахунок прийому пробіотиків дитиною, починаючи з моменту її народження. Відомо, що продукція прозапальних цитокінів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту відіграє суттєву роль у розвитку алергічного запалення (С.Venter, 2019; J.Li, 2016). Визначення патогенетичних шляхів дії пробіотиків на синтез прозапальних і регуляторних цитокінів в органах травлення у дітей перших місяців життя сприятиме обґрунтованому використанню даної терапевтичної тактики.

Загалом розробка методів ранньої діагностики, адекватної вчасної терапії та ефективної профілактики БА і коморбідних станів у дітей перших 6 років життя мають велике медико-соціальне значення, що й визначило вибір напрямку, мети й завдань даного дослідження.

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

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

5. Оцінити ефективність і безпечність сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ) у лікуванні дітей перших 6 років життя, хворих на бронхіальну астму з коморбідними станами, з використанням клінічних показників і визначенням у сироватці крові рівнів специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів та довести ефективність СЛІТ у вторинній профілактиці астми.

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

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

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

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

Об'єкт дослідження: перебіг бронхіальної астми і коморбідних станів у дітей раннього і дошкільного віку.

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

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, катамнестичні, алергологічні, імунологічні, біохімічні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше розроблено концепцію ефективного лікування та профілактики бронхіальної астми з коморбідними станами у дітей раннього і дошкільного віку в сучасних умовах, яка полягає у визначенні факторів ризику і клінічних

особливостей сучасного перебігу, застосування нових способів раннього виявлення та лікування зі створенням науково обґрунтованих алгоритмів інформативної алергодіагностики та ефективної хворобо-модифікуючої терапії.

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

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

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

Вперше концептуально об'єднано дані щодо діагностичних можливостей молекулярної алергодіагностики та лікувально-профілактичної ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей віком 3–6 років з бронхіальною астмою і коморбідними алергічними станами: доведено значний ефект прогностичного алгоритму сублінгвальної імунотерапії у дітей, який створений на підставі визначення мажорних та мінорних компонентів інгаляційних і харчових алергенів, що підтверджено сильним кореляційним взаємозв'язком між рівнями специфічних IgE до мажорних компонентів аероалергенів різних груп і клінічними симптомами за даними візуальної аналогової шкали ($r=0,73835$ - sIgE Der p1; $r=0,82001$ - sIgE Der p2; $r=0,5345$ - sIgE Bet v1; $r=0,6618$ - sIgE Alt a 1); доведено високий рівень безпеки сублінгвальної імунотерапії та значний її профілактичний ефект щодо суттєвого зниження у 3,4 рази частоти ГРВІ протягом року порівняно з дітьми групи контролю.

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

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

Вперше доведено лікувально-профілактичну дію життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, призначення яких достовірно впливало на позитивну динаміку загальних клінічних симптомів і специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ - TNF-a; $r=0,39$ - IL-5;

$r=0,478$ - IL-13; $r=-0,218$ - IL-10), що підтримано двома деклараційними патентами на корисну модель № 134124 «Спосіб профілактики алергії у новонароджених» та № 136529 «Спосіб профілактики харчової алергії у новонароджених».

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

Практичне значення отриманих результатів. Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності педіатрів, сімейних лікарів, дитячих алергологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього і дошкільного віку з бронхіальною астмою та коморбідними станами.

З метою своєчасної діагностики бронхіальної астми з коморбідними станами у дітей перших 6-7 років життя запропонований до використання алгоритм їх спостереження з диференційованим підходом до діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з урахуванням наявності факторів ризику, особливостей профілю сенсibiliзації та індивідуальних характеристик мікробіому кишечника.

Для визначення групи ризику розвитку бронхіальної астми з коморбідними станами необхідно враховувати наявність атопії в обох батьків, тютюнопаління обох батьків, низький рівень доходів сім'ї, гормональний супровід, часті респіраторні інфекції та антибіотикотерапію під час вагітності і передчасні пологи, що є показаннями для вчасного призначення лікувально-профілактичних заходів з включенням як фармакотерапії, так і сублінгвальної імунотерапії.

Для отримання чіткої картини сенсibiliзації до певних алергенів у дітей перших 6-7 років за наявності факторів ризику виникнення та клінічних ознак респіраторної і шкірної алергії доцільним є проведення багатокомпонентної алергодіагностики з визначенням спектру сенсibiliзації дітей з метою розробки подальших лікувально-профілактичних заходів.

З метою попередження розвитку бронхіальної астми і підвищення ефективності її лікування у дітей раннього і дошкільного віку рекомендовано використання сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей, починаючи з 3-років.

Для моніторингу ефекту сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії пропонується визначати рівні специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів перед початком проведення та після 3-х років такої терапії.

З метою діагностики і моніторингу активності алергічного запального процесу в кишечнику доцільно визначати рівні прозапальних (IL-5, IL-13, TNF α) і регуляторних цитокінів (IL-10) у фекаліях дітей.

Запропоновано і вже впроваджено в практику спосіб діагностики алергії з використанням швидкого та економічно вигідного методу алергодіагностики – шкірного прик-тестування у дітей, починаючи з 6-місячного віку.

Для підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей запропоновано і впроваджено в практичну діяльність дитячих закладів спосіб профілактики алергічних захворювань за допомогою включення в комплекс лікування життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, починаючи з періоду новонародженості.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в діяльність дитячих лікувальних закладів і використовуються у роботі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Львівського міського дитячого алергоцентру на базі Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львова, Комунального закладу «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №19», Комунального некомерційного підприємства (КНП) Білоцерківської міської ради «Міський центр медико-санітарної допомоги № 2», КНП «Міська дитяча лікарня № 5 м. Запоріжжя», Київської міської клінічної лікарні № 2, КНП «Кіровоградська обласна дитяча лікарня», КНП «Херсонська обласна дитяча лікарня», КНП «Закарпатська обласна дитяча лікарня», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, КНП «Обласна дитяча лікарня м. Суми», Волинського обласного територіального медичного об'єднання, КНП «Київська обласна дитяча лікарня», КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1 Шевченківського району міста Києва».

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України і кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

За матеріалами дисертації видано 1 методичні рекомендації «Шкірні прик-тести: методи проведення, особливості оцінки та можливості використання», 1 інформаційний лист № 92-2019 «Оцінка клінічної ефективності проведення алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів дорослого/дитячого віку із сенсibiliзацією до різних груп респіраторних алергенів» і навчально-методичний посібник «Хронічний риніт у дітей: диференційна діагностика, принципи лікування та профілактика».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно обрано напрямок досліджень і формулювання теми, проведено літературний та патентний пошуки з наступним узагальненням їх результатів. Самостійно проведений аналіз лабораторних методів дослідження і статистична обробка отриманих результатів. Особисто здобувачем написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення і висновки, практичні рекомендації, підготовлено до друку всі публікації і виступи, проведено впровадження отриманих результатів у роботу лікувально-профілактичних закладів України.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи доповідалися на міжнародних конференціях: EAACI-2015, poster. - 16-20 June 2015. – Barcelona; EAACI Congress 2016, poster. - 11-15 June 2016. – Vienna, Austria; WAO Symposium “Hot topics in Allergy: Pediatric and Regulatory Aspects” 27-29 April, 2017 – Rome, Italy/Vatican City; EAACI Congress 17-21 June 2017, Helsinki, Finland; EAACI Allergy

School on immunotherapy in children for the treatment of respiratory and food allergy, 22 – 23 September 2018 Spain, Barcelona; EAACI Congress 2018) 26 - 30 June, Germany Munich; FAAM 2018) 18 - 20 October 2018 Denmark, Copenhagen; 2nd Euro Global Summit on Allergy, 11-12 July, 2019, Prague, Czech Republic; EAACI, SAM 2019, 4-6 April, 2019, Munich, Germany; EAACI Congress 2019, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal; EAACI, 16th Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM-2019), 17-19 October 2019, Florence, Italy; конференціях з міжнародною участю: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей», 14-15 травня 2015 р., Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 3-4 березня 2016 р, м. Київ; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные диагностические и лечебно-профилактические технологии в амбулаторной педиатрии», 28 марта 2016 г., Республика Беларусь, Минск; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 16-17 березня 2017 р, м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей», 23-24 березня 2017 р, м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 6-7 квітня 2017 р, м. Київ; VI Міжнародний Медичний конгрес, Науково-практична конференція «Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології», 26 квітня 2017 р., м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатрія на все життя» 15 - 16 листопада 2018 р., м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей» 22 - 23 березня 2018 р., м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей», 25 -26 квітня 2019, м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», 21-22 травня 2019, м. Київ; всеукраїнських і регіональних конференціях: Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», 18 березня 2016 р, м. Харків, Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання респіраторної патології у дітей: національний консенсус», 13-14 квітня 2016 р, м. Київ, Міжрегіональна науково-практична конференція «Впровадження стандартів медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію». Актуальні питання алергології. 27 травня 2016 р.; Конгрес «III національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації» 17 - 19 квітня 2018 р., м. Дніпро; Науково-практична конференція «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань», 12 квітня 2019, м. Харків; Науково-практична конференція «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів», 16-17 травня 2019, Україна, м. Харків.

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 34 наукові праці, з яких 1 - монографія, 16 статей - у фахових наукових виданнях України, які внесені до міжнародних наукометричних баз, 8 - в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science та Scopus, 4 - у провідних наукових виданнях інших держав, 8 одноосібних робіт. Отримано 3 патенти України на корисну модель, видано 1 навчально-методичний посібник, 1 методичні рекомендації та 1 інформаційний лист.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети у дослідження були включені діти від народження до 6 років з бронхіальною астмою та алергічними коморбідними хворобами. Загальна кількість дітей склала 1578. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України – Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» з Дитячою консультативною поліклінікою. Проведене дослідження проходило у декілька етапів.

Комплексне обстеження всіх дітей та оцінку отриманих даних проведено за інформованою згодою батьків й у відповідності з Гельсінською декларацією прав людини. Верифікація діагнозів і лікування БА, алергічного риніту та інших коморбідних станів у дітей даної вікової категорії проводилося згідно існуючих міжнародних рекомендацій і протоколів МОЗ України. Діагноз БА виставлявся згідно Наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Бронхіальна астма у дітей», бралися до уваги і міжнародні рекомендації GINA 2017-18, міжнародний консенсус ICON Pediatric Asthma (2012). Деякі дані було отримано ретроспективно у результаті роботи з історіями хвороб та амбулаторними картами пацієнтів.

Критеріями виключення з дослідження були: відмова батьків і дитини брати участь; хронічні захворювання у стадії декомпенсації; вроджені вади розвитку внутрішніх органів, що мають клінічну симптоматику (окрім малих аномалій); тяжкі інфекційні хвороби; імунодефіцитні стани; специфічні інфекційні, онкогематологічні та психічні захворювання.

На першому етапі дослідження з метою вивчення частоти БА, її структури, наявності коморбідної патології обстежено 1500 дітей від народження до 6 років. Для створення прогностичної моделі формування БА у дітей перших 6-ти років життя був проведений аналіз динаміки та еволюції алергічної патології у 197 дітей протягом 5-річного спостереження.

Для комплексного визначення факторів ризику, які сприяють формуванню БА та БА з коморбідними станами, був проведений однофакторний і багатфакторний статистичні аналізи серед 501 дитини віком від народження до 6 років з різними алергічними захворюваннями. Оцінка факторів ризику проводилася у 3-ох групах дітей: з ізольованою БА (n=161), БА з коморбідними станами (n=164) та у дітей з іншою алергічною патологією (n=176).

Для вивчення оцінки профілю сенсibiliзації у 1500 дітей були проведені ШКТ з екстрактами аероалергенів різних груп і у 345 дітей - молекулярні дослідження. 138 дітям методом багатокомпонентної діагностики ALEX MAD і 207 хворим - окремими пакетами компонентів. Дослідження проводили у МЛ «Діла» на аналізаторах ImmunoCAP 250 (Швеція) та ALEX®-MADX (Австрія) відповідно до рекомендацій виробника.

З метою вивчення можливості використання та оцінки ефективності, безпечності і профілактичної дії сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) у дітей, починаючи з 3-річного віку, 212 дітям після проведення діагностики, з обов'язковим визначенням мажорних компонентів було проведено 3-річний курс лікування. Використовувались лікувальні алергенні екстракти у вигляді спрею, починаючи з ініціальної дози за схемою, згідно інструкції до препаратів. 75 дітей, які відмовились від проведення СЛІТ на етапах обстеження, склали групу порівняння. Ефективність терапії визначалася за допомогою оцінки клінічних симптомів з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) і рівня специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів, які визначали до і після початку лікування кожні 6 місяців протягом 3-х років спостереження.

Профілактичну дію СЛІТ оцінювали за допомогою визначення загальної частоти гострих респіраторних інфекцій переважно вірусних, оцінки медикаментозного навантаження і наявності прогресування хвороби.

Четвертий етап включав оцінку профілактичної ефективності життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексній терапії 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тижнів гестації від здорових матерів і від жінок з алергічною патологією. Був проведений детальний порівняльний аналіз анамнестичних, клінічних і лабораторно-інструментальних даних дітей, які були залучені до дослідження. У дітей усіх дослідних груп спостерігалась значна кількість пологів шляхом кесаревого розтину, причому достовірної різниці щодо частоти використання різних методів розродження між групами не виявлено. Діти були розподілені на 4 досліджувані групи – 45 дітей з двох груп отримували життєздатні бактерії *Lactobacillus rhamnosus GG*. Лікування проводилося протягом 4-х тижнів згідно інструкції до препарату: по вмісту 1 саше, розчиненому у грудному молоці або у суміші, якщо дитина перебувала на штучному вигодовуванні. 43 дитини, які не отримували LGG, увійшли до групи порівняння.

З метою оцінки впливу життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* на стан кишкового мікробіому та наявність алергічного запалення на 4 етапі у дітей усіх груп дослідження визначався у фекаліях рівень прозапальних і регуляторних цитокінів. Визначення IL-5, IL-10, IL-13 і TNF α у фекаліях проводили у лабораторії «МедЛаб» шляхом імуноферментного аналізу з використанням реагентів «Вектор-

БЕСТ» (Україна) та Bioscience - Bender Medsystems (США – Австрія). Зразки калу збирали до початку лікування, а потім через 4 тижня після його проведення. Усі зразки калу збирались за єдиним принципом, відразу після спонтанної дефекації.

На останньому етапі дослідження був створений прогностичний алгоритм ведення дітей раннього і дошкільного віку з БА та коморбідними станами.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методи оцінки вірогідності відмінностей у порівнюваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m); відносних величин (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t-критерій Стюдента) або непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні (U), W-критерій Вілкоксона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Статистична обробка результатів проводилась з використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та комп'ютерної програми «Statistica-6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG - 2010 р.).

Результати власних досліджень та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що у дітей першого року життя із середнім віком $15,4 \pm 2,4$ місяців превалював діагноз синдрому рецидивної бронхообструкції, який у 23,4 % (11 дітей) був ізольованим. Характерною рисою РБОС був швидкий розвиток ознак дихальної недостатності (у 81,8% дітей) та відсутність дистанційних хрипів, які були присутні лише у 2 дітей. Слід зауважити, що незважаючи на відсутність підвищеної температурної реакції під час розвитку синдрому бронхіальної обструкції, у більшості випадків (72% дітей) анамнестичні дані свідчили про наявність контакту з хворим респіраторної вірусною інфекцією. Менш часто у дітей даного віку відзначалася ізольована харчова алергія (ХА) – 17,0% (8 дітей), що формувалася переважно (74,4%) за рахунок алергії до білків коров'ячого молока, ще рідше - персистуючий алергічний риніт - у 12,8%. У дітей віком 1-3 роки найчастіше (17,85%) зустрічався синдром рецидивної бронхообструкції, рідше (11,8%) – персистуючий алергічний риніт. Ізольована БА встановлена у 7,4%, але частіше (11,2%) вона проявлялася разом з алергічним ринітом, а у 5,8% дітей коморбідною патологією БА був atopічний дерматит і поєднання його з алергічним ринітом. Разом з БА у дітей дошкільного віку найчастіше зустрічався персистуючий алергічний риніт (27,8%), коморбідність atopічного дерматиту та алергічного риніту відзначено у 2,2% дітей, а ізольований atopічний дерматит – у 1,4% дітей.

Ретроспективно-проспективний аналіз встановив, що діагноз БА базувався у 71,4% дітей на наявності на першому році життя поєднання синдрому рецидивної бронхообструкції з atopічним дерматитом та алергічним ринітом; поєднання рецидивної бронхообструкції та алергічного риніту призводило до розвитку БА у 54,0% дітей, також у формуванні БА мали значення поєднання харчової алергії та atopічного дерматиту, що спостерігалось у 53,9% дітей.

На підставі результатів досліджень створено модель формування БА у дітей раннього і дошкільного віку залежно від діагностованої першому році життя алергічної патології на (рис. 1). Встановлено, що основними тригерами розвитку БА у 71,42 % дітей дошкільного віку є наявність коморбідної патології у вигляді поєднання рецидивної бронхообструкції з персистуючим АР та АД. Додатковим достовірним тригером розвитку БА у дітей раннього та дошкільного віку були часті гострі респіраторні інфекції на першому році життя (OR 2,45; CI:1,66-3,63, p=0,029).

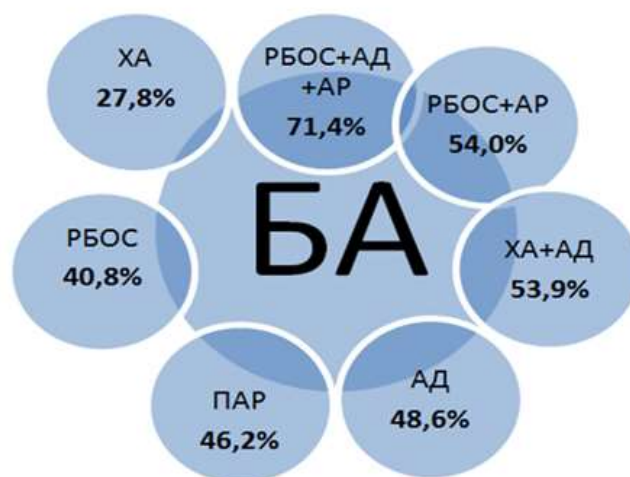


Рисунок 1. Частота формування бронхіальної астми у дітей раннього і дошкільного віку залежно від діагностованої на першому році життя алергічної патології

Результатом багатофакторного аналізу чинників виникнення ізольованої БА стало створення логістичної моделі регресії для визначення предикторів розвитку БА у дітей раннього і дошкільного віку. Таким чином, встановлено наступні фактори: наявність атопії в обох батьків (OR 1,85; CI:1,10-3,12, p=0,043), тютюнопаління обох батьків (OR 1,84; CI:1,10-3,08, p=0,038), низький рівень доходів сім'ї (OR 2,05; CI:1,36-3,07, p=0,031), гормональний супровід під час вагітності (OR 1,91; CI:1,19-3,08, p=0,027), антибіотикотерапія на першому році життя (OR 3,04; CI:1,93-4,75, p=0,015) і часті респіраторні захворювання на першому році життя (OR 2,45; CI:1,66-3,63, p=0,029).

Факторами ризику розвитку БА з коморбідними станами виступали наявність атопії в обох батьків (OR 2,35; CI:1,45-3,85, p=0,021), тютюнопаління обох батьків (OR 1,93; CI:1,35-3,42, p=0,014), гормональний супровід під час вагітності (OR 2,05; CI:1,23-3,31, p=0,048), передчасні пологи (OR 1,96; CI:1,27-2,89, p=0,007), антибіотикотерапія на першому році життя (OR 3,52; CI:2,07-4,98, p=0,015) і часті респіраторні інфекції на першому році життя (OR 2,31; CI:1,54-3,27, p=0,025). Порівняння предикторів астми з коморбідними станами та ізольованої БА виявило єдиний показник формування коморбідності - передчасні пологи. Те ж саме вище!

Для оцінки профілю сенсibilізації проведено дослідження за 3 методами: шкірні прик-тести (ШПТ) у 1500 дітей, визначення sIgE до алергенних молекул у

345 дітей раннього і дошкільного віку, а 138 дітям проведений багатокomпонентний аналіз та розроблено алергічний «паспорт» пацієнта.

Таблиця 1

Поширеність молекулярних компонентів за результатами дослідження пакетами молекулярних алергенів (n=207), абс.ч.(%)

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

* - можливо поєднання компонентів

Встановлено, що у більшості (73,4%) дітей виявилися позитивні ШПТ з екстрактами пилку, менш часто (52,9%) – екстракт КДП, рідше – екстракт цвілевих грибків (43,5%) і екстракт домашніх тварин (29,4%). Моноенсибілізація до певного екстракту інгаляційних алергенів виявлялася у 23,3% випадків, тоді як у більшості

дітей (76,7%) виявлено полісенсibiliзацію до 2-х і більше груп екстрактів аероалергенів.

Аналіз результатів досліджень окремими пакетами інгаляційних компонентів алергенів показав, що у 54,4 % дітей грудного віку була наявна сенситизація до мажорних алергенів КДП – *rDer p 1/2*, у 50,0 % дітей - до цвілевих грибків (*rAlt a 1*) і у 33,3 % дітей – до kota (*r Fel d 1*). У дітей віком 1-3 років встановлено сенсibiliзацію до алергенів цвілевих грибків (відповідно, *rAlt a 1* - 82,4 %), КДП (відповідно, *rDer p 1* 82,1 %) і лугових трав (відповідно, *rPhl p 1/5* - 72,7 %). У дітей віком 3-6 років відзначено гіперчутливість до алергенів лугових трав (відповідно, *rPhl p 1/5* - 88,2 %), kota (відповідно, *rFel d 1* – 83,3 %) та цвілевих грибків (відповідно, *rAlt a 1* - 76,9 %). Також серед дітей від 3-6 років вірогідно частіше виявлялася ко-сенсibiliзація алергенними компонентами бур'янів (*nAmb a 1* – 75,0%) і весняних дерев (*rBet v 1/2* - 75,0 %) (табл. 1).

Аналіз результатів багатокомпонентної діагностики у 41,3% дітей першого року життя виявив сенситизацію до харчових алергенів. Так, у дітей до 1-го року гіперчутливість до харчових алергенів була більшою, ніж до аероалергенів. Найчастішими джерелами алергенів у дітей до 1-го року виступали яйця (53,9%), бобові (38,4%), злаки (23,1%), і коров'яче молоко (23,1%). Серед алергенних компонентів молока у 23,1% дітей виявлено гіперчутливість до казеїну (*Bos d 8*). Встановлено сенсibiliзацію до компонентів горіхів (*Cor a 9*, *11S Globulin*) і спецій, що формується 2-ма шляхами: трансплацентарним і трансепітеліальним.

У дітей віком 1-3х років частота сенситизації до респіраторних і харчових компонентів алергенів була майже однаковою. Підвищення рівнів *sIgE* до компонентів харчових алергенів селери та яблука (*Api g 1*, *Mal d 1*) виникає за рахунок формування перехресних реакцій між групою *PR-10* білків, які є компонентами пилоквих алергенів (*Bet v 1*). Встановлено, що у дітей даного віку найчастішими джерелами харчових алергенів були фрукти (42,9%) і горіхи, насіння і бобові (по 38,1%), а сенсibiliзація до білків коров'ячого молока була меншою порівняно з дітьми до 1-го року на 23,9%.

За допомогою логістичного регресійного аналізу доведено, що з віком спостерігається зростання ймовірності сенситизації до таких компонентів аероалергенів, як *Phl p 1* ($\chi^2=3,9$, $p=0,04$), *Lol p 1* ($\chi^2=5,3$ $p=0,006$), *Amb a 1* ($\chi^2=7,1$, $p=0,007$), *Art v 1* ($\chi^2=3,9$, $p=0,04$), *Bet v 1* ($\chi^2=13,9$, $p=0,001$), до *Der p 1* ($\chi^2=6,5$, $p=0,01$) та до *Alt a 1* ($\chi^2=2,3$, $p=0,008$).

Встановлено асоціативні зв'язки між розвитком БА і наявністю сенсibiliзації. Так, гіперчутливість до одного компоненту харчового алергену разом з наявністю сенсibiliзації до респіраторних алергенів асоціюється з розвитком ізольованої БА, а у разі БА з коморбідним персистуючим алергічним ринітом найчастіше виявлялися 3 компоненти харчових алергенів. Водночас у дітей з атопічним дерматитом та на тлі його коморбідності з персистуючим алергічним ринітом і БА спостерігалась найвища частота виявлення харчових алергенів – 7 та 9 відповідно.

На підставі логістичного регресійного аналізу встановлено, що зі збільшенням віку дітей відбувається достовірне розширення кількісного та якісного складу пилоквих алергенів і зменшення сенсibiliзації до харчових алергенів. Разом з тим

доведено, що у дітей дошкільного віку на тлі формування харчової толерантності зростає ризик полісенсibilізації (рис. 2).

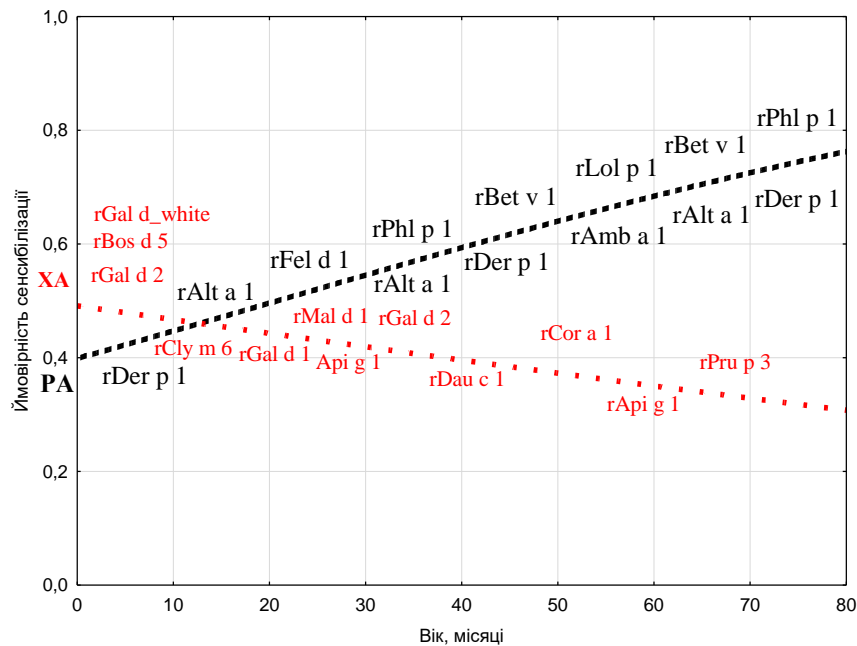


Рисунок 2. Прогностична модель сенсibilізації до респіраторних та харчових алергенів залежно від віку

На підставі результатів компонентної діагностики за наявності сенсibilізації до мажорних алергенів пилоквих, побутових (кліщів домашнього пилу, плісняви) та епідермальних алергенів виокремлено групу дітей 3-6 років для проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ). Її ефект визначався на підставі комплексної оцінки у 212 дітей з БА та/або алергічним ринітом, які отримували СЛІТ. 100 дітей, які не отримували СЛІТ, склали групу порівняння.

За даними показників ВАШ оцінювали клінічну ефективність СЛІТ у динаміці проведеного лікування – через 6, 12, 24 і 36 місяців. Проводили оцінку верхніх (назальних і носових симптомів) і нижніх (симптомів астми) клінічних проявів. Статистичні відмінності між показниками до початку терапії і протягом 3-х років спостереження (табл. 2).

Оцінка клінічної ефективності СЛІТ у дітей 1-й групи встановила достовірні відмінності параметрів ВАШ до початку терапії і вже через 6 місяців її застосування. Виявлено достовірне зниження виразності носових симптомів, до яких належить закладення носа, ринорея, свербіж і чхання. Найбільш виразний симптом «закладення носа» до початку терапії оцінювався в $46,6 \pm 13,7$ мм, тоді як через 6 місяців його рівень достовірно знижувався у 1,7 разів ($p=0,031$) і складав $27,6 \pm 20,2$ мм. Через 12 і 24 місяці проведення СЛІТ симптом «закладення носа» становив $18,2 \pm 1,8$ мм і $6,8 \pm 1,1$ мм відповідно, що у 2,5 ($p=0,014$) та у 6,9 ($p=0,003$) разів менше порівняно з вихідним значенням. Надалі, через 3 роки симптом «закладення носа» дорівнював $5,4 \pm 1,8$ мм, що вірогідно у 8,6 разів ($p=0,001$) менше, ніж до лікування.

Показники візуальної аналогової шкали у дітей на тлі проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії кліщами домашнього пилу і дітей групи порівняння, $M \pm m$

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

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями;

^ – $p < 0,05$ – порівняно між групами дослідження

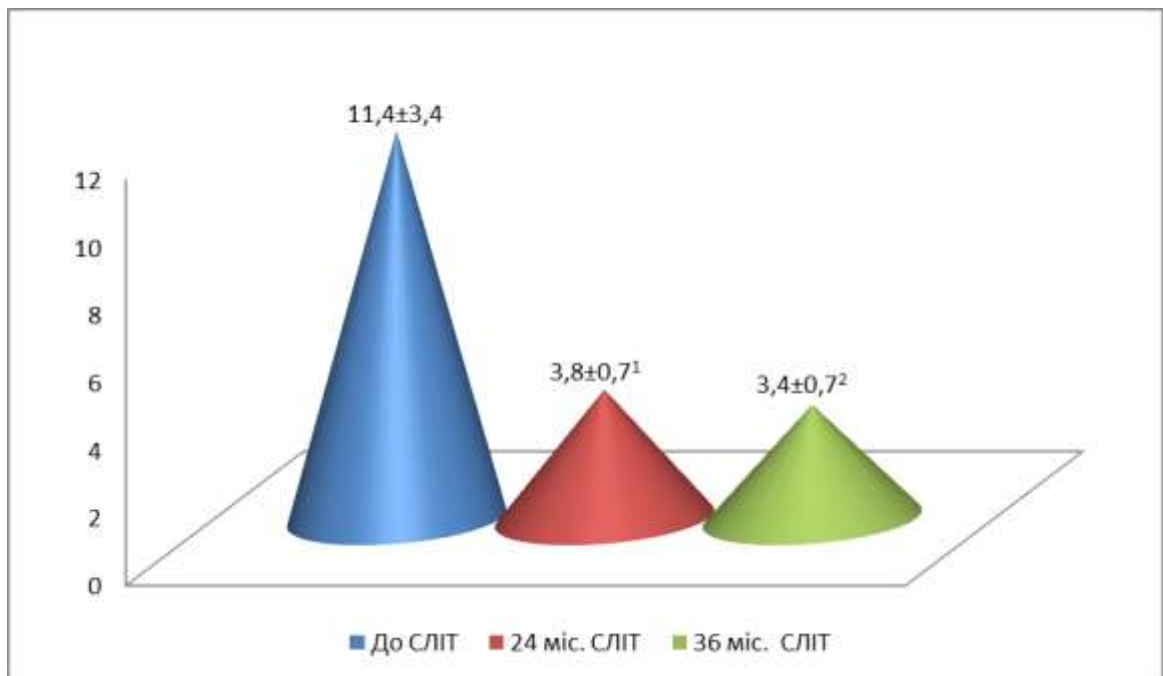
При оцінці неносових симптомів відзначено аналогічну динаміку: «свербіж очей» у 1,6 рази ($p=0,013$) вже через 6 місяців і у 8,9 разів ($p=0,008$) через 3 роки зменшив свою виразність; симптом «почервоніння очей» став менш інтенсивним у 1,4 ($p=0,037$) і в 8,1 ($p=0,003$) разів, а ознака «виділення з очей» - у 1,6 ($p=0,01$) та у 7,2 ($p=0,001$) разів відповідно.

За результатами проведених досліджень доведено, що СЛІТ у 67 дітей з БА та/чи алергічним ринітом, які сенсibilізовані до алергенів кліщів домашнього пилу відбулося достовірне зниження виразності носових симптомів за 6, 12, 24 і 36 місяців відповідно, а саме: симптом «закладення носа» у 1,7 ($p=0,031$), 2,5 ($p=0,014$), 6,9 ($p=0,003$) та у 8,6 ($p=0,001$) разів порівняно з вихідним значенням до лікування; симптом «ринорея» у 4 ($p=0,017$), 4,4 ($p=0,004$), 9,9 ($p=0,003$) та 14,3 ($p=0,001$) разів; ознака «чхання» через 36 місяців у 8,7 разів ($p=0,005$), а «свербіж носа» у 13,5 разів ($p=0,001$) за аналогічний період. При оцінці неносових симптомів відзначено аналогічну динаміку: «свербіж очей» у 1,6 рази ($p=0,013$) уже через 6 місяців і у 8,9 разів ($p=0,008$) через 3 роки; «почервоніння очей» у 1,4 ($p=0,037$).

У динаміці спостереження симптоми астми також зазнали суттєвої регресії: «кашель» - до $27,4 \pm 16,8$ мм через 6 місяців ($p=0,021$), до $14,8 \pm 6,2$ мм – через 12 міс. ($p=0,0031$), до $5,2 \pm 1,5$ мм – через 24 міс. ($p=0,0012$) і до $3,6 \pm 0,8$ мм через 36 місяців ($p=0,0008$); симптом «утруднене дихання» за 3 роки СЛІТ став у 9,7 разів ($p=0,002$) нижче за вихідні значення.

СЛІТ до алергенів кліщів домашнього пилу була безпечною, оскільки лише у 5,9 % дітей спостерігався короткочасний оральний алергічний синдром (ОАС, «pollen-food syndrome»). Переносимість СЛІТ 80,59 % батьків дітей осіб оцінили як «хорошу» і 19,4 % – як «дуже хорошу».

Профілактичне значення СЛІТ було підтверджено зменшенням частоти респіраторних інфекційних захворювань у 3,0 ($p=0,042$) і 3,4 ($p=0,037$) рази відповідно на 2-му і 3-му роках проведення СЛІТ у дітей порівняно з дітьми, які отримували тільки базову терапію (рис. 3).



Примітки: СЛІТ – сублінгвальна імунотерапія

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

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

Рисунок 3. Кількість респіраторних захворювань у дітей 1-ї групи через два та три роки проведення СЛІТ кліщами домашнього пилу, n

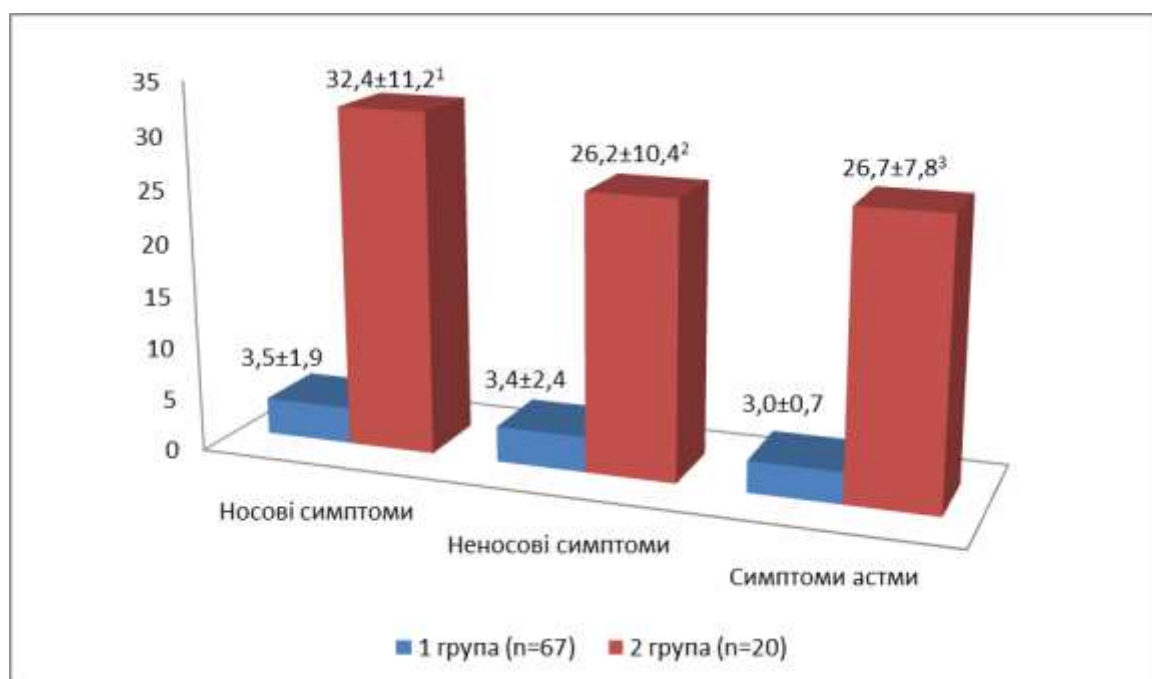
За результатами оцінки клінічних симптомів доведено також ефективність проведення СЛІТ у дітей 3-6 років з пилковою сенсibiliзацією (пилки весняних дерев, трав та бур'янів).

Виявлено достовірне зниження за 6, 12, 24 і 36 місяців назальних симптомів відповідно: у 9,6 ($p=0,007$), 9,2 ($p=0,002$), 6,8 ($p=0,011$) і в 8,7 ($p=0,003$) разів, неносових симптомів: у 13,6 ($p=0,001$), 7,2 ($p=0,004$) і в 6,9 ($p=0,007$) разів; симптомів астми: «кашель» у 15,4 ($p=0,003$) та «утруднене дихання» у 7,0 ($p=0,001$) разів, порівняно з початковими значеннями. Через 3 роки лікування у дітей 1-ї групи

назальні симптоми у 4,3 ($p=0,014$), неносові прояви – у 5,8 ($p=0,009$), а симптоми астми у 6,9 ($p=0,001$) разів були значно нижчими від дітей групи порівняння (рис. 4).

У дітей, які отримували СЛІТ, прояви ОАС після 3-х років зменшилися у 8,0 разів ($p=0,013$), порівняно з групою контролю, де кількість пацієнтів з оральний алергічний синдром після 3-х років базової терапії не змінилася.

За результатами оцінки переносимості СЛІТ дітьми 1-ї групи відзначено, що 79,0 % батьків оцінили проведену СЛІТ як «хорошу» і 20,9 % – як «дуже хорошу». За весь час спостереження жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з прийманням препарату не зафіксовано, а в двох дітей (2,7 %) мав місце тимчасовий ОАС, який проходив самостійно. Аналогічно дітям, які отримували СЛІТ до КДП, у малят з пилковою алергією доведено зменшення частоти захворюваності на гострі респіраторні інфекції, навіть на сезонному піку в регіоні.



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

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

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

Рисунок 4. Порівняльна характеристика результатів 3-х річного лікування у групах дослідження згідно з показниками ВАШ

Клінічна ефективність СЛІТ була підтверджена і в 58 дітей, які отримували екстракт «*Alternaria alternata*». Протягом 3-х років даної імунотерапії у дітей відзначено суттєве зниження виразності носових симптомів: «чхання» у 4,4 ($p=0,008$), «ринорея» у 5,5 ($p=0,012$), «свербіж» у 4,4 ($p=0,002$) та «закладення носа» у 5,9 ($p=0,016$) разів; неносових симптомів - «свербіж очей», «почервоніння очей» і «виділення з очей» у 5,8 ($p=0,007$), 8,8 ($p=0,014$) і в 5,9 ($p=0,003$) разів; симптомів астми - «кашель» і «утруднене дихання» - у 5,2 ($p=0,013$) і 7,0 ($p=0,011$) разів відповідно, порівняно з вихідним рівнем. Загалом через 3 роки СЛІТ у дітей 1-ї групи виразність носових симптомів зменшилася у 3,7 ($p=0,011$), а неносових – у 5,5 ($p=0,027$), а проявів астми у 4,5 ($p=0,008$) разів порівняно з дітьми групи контролю.

72,4% батьків дітей оцінили переносимість СЛІТ як «хорошу», 27,6% – як «дуже хорошу». Жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з розпиленням препарату не зафіксовано, натомість, спостерігалось зменшення частоти захворюваності на респіраторні інфекційні хвороби вже після першого року терапії.

У 6 дітей, які отримували СЛІТ екстрактом «Кіт», встановлено достовірне зниження назальних симптомів: «чхання» у 5,7 ($p=0,041$) разів, «ринорея» у 4,5 ($p=0,027$), «свербіж» у 7,8 ($p=0,015$) та «закладення носа» у 10,2 ($p=0,013$) разів; неносових симптомів: «свербіж очей», «почервоніння очей» і «виділення з очей» у 5,5 ($p=0,033$), 9,1 ($p=0,028$) і в 8,4 ($p=0,036$) разів; проявів астми: «кашель» і «утруднене дихання» у 8,6 ($p=0,036$) і в 9,6 ($p=0,021$) разів відповідно порівняно з вихідними значеннями.

За даними ВАШ через 3 роки лікування у пацієнтів 1-ї групи носові симптоми проявлялись у 4,3 ($p=0,032$), неносові прояви – у 5,1 ($p=0,015$) і симптоми астми – у 6,0 ($p=0,027$) разів менше порівняно з дітьми 2-ї групи. Переносимість СЛІТ 66,6 % пацієнтів оцінили як «хорошу» і 33,3 % – як «дуже хорошу», також спостерігалось зменшення частоти захворюваності на гострі респіраторні інфекції, особливо після 2-3-ого років проведення СЛІТ.

Трирічне проведення СЛІТ до алергенів кліщів домашнього пилу призвело до достовірного зменшення результатів ШПТ як до екстракту *D. farinosa*, так і до *D. pteronissynus*: на 3-ому році терапії відзначено зменшення середнього розміру папули до ізольованих екстрактів кліщів у 2,4 ($p=0,014$) та у 2,3 ($p=0,008$) рази відповідно порівняно з вихідними їх розмірами. Рівень специфічних IgE до мажорного алергену Der p 1 достовірно знижувався на 34,9% ($p=0,009$), 55,9% ($p=0,003$) та 66,8% ($p=0,001$); до мажорного алергену Der p 2 на 31,8% ($p=0,009$), 49,0% ($p=0,005$) та на 51,5% ($p=0,001$); до мінорного алергену Der p 10 на 29,2% ($p=0,029$), 50,0% ($p=0,016$) і на 52,1% ($p=0,014$) відповідно порівняно з вихідними рівнями. Натомість у дітей групи контролю достовірної динаміки щодо результатів ШПТ і значень відповідних компонентів алергенів не спостерігалось. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між результатами ШПТ та оцінкою симптомів за даними ВАШ серед дітей, яким проводилась трирічна СЛІТ, засвідчив прямий зв'язок при $r=0,33503$ ($p=0,0032$), тобто аналіз ефективності СЛІТ до КДП на підставі динаміки ШПТ не співвідносився із суб'єктивною оцінкою пацієнтів за даними ВАШ.

Виявлено достовірні прямі сильні кореляційні взаємозв'язки між значеннями Der p 1 ($r=0,73835$; $p=0,0017$) і Der p 2 ($r=0,82001$; $p=0,0004$) та оцінкою симптомів за даними ВАШ (рис. 5).

Встановлено, що діти, які отримували СЛІТ до пилоквих алергенів протягом 3-х років, на першому році такої терапії мали недостовірне зменшення розмірів папул, а на 2-ому і 3-ому роках відзначено достовірне зменшення результатів ШПТ екстрактами пилку дерев, трав і бур'янів на 26,4% ($p=0,021$), 24,5% ($p=0,029$), 33,7% ($p=0,033$) і на 55,1% ($p=0,018$), 56,4% ($p=0,007$) і на 57,3% ($p=0,011$) відповідно порівняно з початковими значеннями.

На всіх етапах дослідження реєструвалося достовірне зниження специфічних IgE до мажорного алергену берези – Bet v 1: на 26,8% ($p=0,045$), 40,6% ($p=0,029$) і на 57,9% ($p=0,012$); мінорного компонента берези - rBet v 2: на 59,3% ($p=0,004$), 74,1%

($p=0,002$) і на 81,5% ($p=0,002$); мажорного алергену амброзії - rAmb a 1: на 20,3% ($p=0,034$), 35,6% ($p=0,018$) і на 39,8% ($p=0,011$) відповідно порівняно з вихідними їх величинами. Щодо мажорного компонента полину - rArt a 1, то достовірно зниження специфічних IgE виявлене лише на 2-ому і 3-ому роках проведення СЛІТ на 25,4% ($p=0,041$) та 46,5% ($p=0,019$) відповідно.

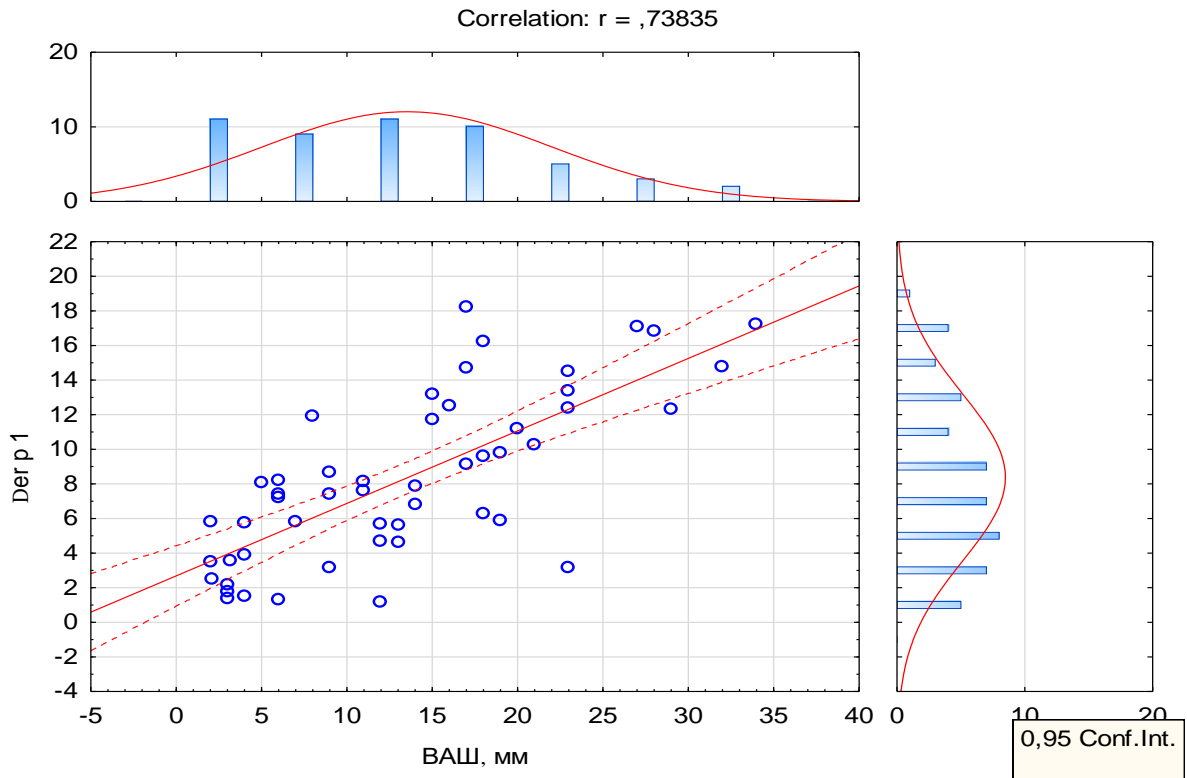


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між значенням Der p 1 та оцінкою за даними ВАС серед дітей, яким проводилась трирічна СЛІТ до кліщів домашнього пилу ($r=0,73835$; $p=0,0017$)

Встановлено негативну динаміку специфічних IgE до мажорних алергенів пилку тимофіївки rPhl p 1/rPhl p 5 на 21,9% ($p=0,047$), 31,9% ($p=0,032$) і на 57,1% відповідно порівняно з вихідним значенням. Стосовно дітей групи контролю, то позитивних результатів у зменшенні розмірів папул при проведенні ШПТ і рівнів специфічних IgE до пилок компонентів не виявлено.

Отримано достовірний прямий низької сили кореляційний зв'язок ($r=0,1267$, $p=0,0036$) між результатами ШПТ і суб'єктивною оцінкою симптомів за даними ВАС у дітей, які отримували СЛІТ.

Коефіцієнт кореляції між значенням мажорних компонентів та оцінкою симптомів за даними ВАС на третій рік проведення СЛІТ алергенами пилків складав: для Bet v 1 - $r=0,5345$ при $p=0,0019$, для Amb a 1 - $r=0,6075$ ($p=0,0011$), Art a 1 - $r=0,61358$ ($p=0,0011$), rPhl p 1/rPhl p 5 - $r=0,6075$; $p=0,0011$, що відповідав достовірному прямому сильному взаємозв'язку і доводив можливість використання даних ВАС для оцінки ефективності проведення СЛІТ алергенами пилків.

При проведенні СЛІТ екстрактом «*Alternaria alternata*» на 2-ому і 3-ому роках лікування виявлено достовірно зменшення результатів ШПТ на 42,3% ($p=0,028$) та

на 67,9% ($p=0,017$) і зниження специфічних IgE на 34,4% ($p=0,009$) і на 46,4% ($p=0,003$) відповідно, чого не спостерігалось у дітей групи контролю. На третій рік проведення СЛІТ алергенами цвілевих грибків також відзначено - прямий низької сили достовірний взаємозв'язок ($r=0,08399$, $p=0,0023$) між результатами ШПТ до екстракту цвілевих грибків і достовірний прямий сильний зв'язок ($r=0,66181$ при $p=0,0019$) між значенням Alt a 1 та оцінкою за даними ВАШ. З клінічної точки зору це означає, що на тлі проведення СЛІТ паралельно із нормалізацією клінічних показників (зменшення активності симптомів ринореї, свербіжу слизової оболонки порожнини носа, частоти та інтенсивності кашлю та розвитку задишки) достовірно знижується рівень sIgE до мажорного алергену альтернативі, що свідчить про можливість використання даного показника у якості біомаркеру оцінки ефективності СЛІТ.

Встановлено недостовірне зменшення величин ШПТ наприкінці першого року лікування СЛІТ екстрактом «Кіт». Після 2-ого і 3-ого років СЛІТ відзначено достовірне зменшення середнього розміру папул на 16,9% ($p=0,033$) і 45,8% ($p=0,021$) відповідно порівняно з вихідними значеннями. На кожному контрольному році такої терапії також отримано достовірні зниження рівнів специфічних IgE до мажорного компонента кота Fel d 1 на 17,9% ($p=0,011$), 28,1% ($p=0,009$) і 50,8% ($p=0,003$) відповідно порівняно з вихідними рівнями, чого не було у групі контролю.

Отримано достовірний прямий низької сили кореляційний зв'язок ($r=0,14392$; $p=0,029$) між величинами ШПТ і достовірний прямий позитивний сильний взаємозв'язок ($r=0,96193$; $p=0,031$) між значеннями Fel d 1 та суб'єктивною оцінкою симптомів за даними ВАШ. З'ясовано, що рівень sIgE до мажорного алергену кота Fel d1 знижується разом із зменшенням інтенсивності клінічних проявів алергії. Цей показник може бути використано для оцінки ефективності СЛІТ алергенами кота.

Для оцінки можливого профілактичного впливу ліофілізованих життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* на розвиток алергічних захворювань проведено оцінку клініко-лабораторних показників та рівня фекальних цитокінів у передчасно народжених дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок з алергічною патологією.

Аналіз анамнестичних даних показав, що більшість дітей у кожній з дослідних груп народжені від першої (57,69%) чи другої (39,74%) вагітності; у 65 (83,3%) випадках вагітність мала ускладнений перебіг; статистичної різниці між групами дослідження не спостерігалось.

Варто також відзначити, що серед матерів усіх 4-х груп спостереження, які мали більше однієї дитини, у 18 (23,0%) випадках попередні вагітності закінчилися викиднями, а в 13 (16,6%) жінок – абортами за медичними показаннями. Патологічний перебіг вагітності проявлявся різними ускладненнями, які виникли вже у перших двох триместрах вагітності. Найпоширенішим ускладненням антенатального періоду була загроза переривання вагітності (60,2%). Крім того, у матерів відзначались такі ускладнення вагітності, як анемія (66,6%) і тяжкий гестоз, що був причиною передчасного народження 19,2% дітей.

У дітей усіх дослідних груп спостерігалась значна кількість пологів шляхом кесаревого розтину без достовірної різниці у частоті використання різних методів

розродження між групами. Середня маса тіла при народженні була найвищою у пацієнтів 3-ї групи ($2,49 \pm 0,32$ кг) і переважала середню масу у дітей 1-ї, 2-ї та 4-ї груп на 15,26%, 12,05% та на 10,44% відповідно, без вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Анамнестична та клінічна характеристика груп передчасно народжених дітей,

Ознаки	Група 1 n=25	Група 2 n=20	Група 3 n=23	Група 4 n=10
Термін гестації у тижнях (m)	$35,1 \pm 1,2$	$34,8 \pm 1,7$	$34,5 \pm 1,6$	$35,6 \pm 1,4$
Стать, n				
Чоловіча	16	14	12	7
Жіноча	9	6	11	3
Характер пологів, n (%)				
Природнім шляхом	18 (72,0)	12 (60,0)	15 (65,22)	6 (60,0)
Кесарів розтин	7 (28,0)	8 (40,0)	8 (34,78)	4 (40,0)
Вага при народженні, (кг) (m)	$2,11 \pm 0,35$	$2,19 \pm 0,41$	$2,49 \pm 0,32$	$2,23 \pm 0,28$
ЗВУР, n (%)	6 (24,0)	4 (20,0)	5 (21,73)	3 (30,0)
Які пологи за рахунком, n				
1	14	15	12	4
2	10	5	10	6
3	1	-	1	-
Атопічний анамнез у матері/батька:				
Екзема	5/2	-	2/4	-
Астма	1/3	-	9/3	-
Алергічний риніт	18/10	-	8/2	-
Інші алергічні стани	5/8	-	4/1	-
Антибіотикотерапія (тривалість), M±m	$20,72 \pm 8,61$	$21,95 \pm 10,21$	$18,43 \pm 8,67$	$15,84 \pm 9,92$
Перебування у відділенні інтенсивної терапії (дні), M±m	$22,44 \pm 14,98$	$25,51 \pm 6,42$	$27,13 \pm 11,54$	$20,68 \pm 16,3$
Виключно грудне вигодовування протягом лікування, n (%)	18 (72,0)	15 (75,0)	19 (82,61)	8 (80,0)
Тютюнопаління матері/батька, n	5/12	2/9	5/4	½
Тварини у помешканні, n (%)	6 (24,0)	7 (35,0)	9 (39,1)	3 (30,0)

З огляду на загально-соматичний стан проведений нами аналіз клінічних карт та листків призначень показав, що усі діти після народження були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, а комплекс лікування включав антибіотикотерапію, термін якої у дітей усіх дослідних груп у середньому складав $19,24 \pm 9,38$ діб без статистичної різниці між групами дослідження ($p > 0,05$) (табл. 3).

Незалежно від наявності обтяженого з атопії анамнезу усі діти, що народилися передчасно, мали ризик формування алергічної патології.

У дітей з наявною харчовою алергією до білків коров'ячого молока спостерігалось клінічне покращення стану внаслідок використання життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*. Так, через 4 тижні прийому LGG виразність проявів харчової алергії достовірно зменшилась порівняно з вихідним рівнем, а саме: зригування (на 60,0%, $p=0,025$), метеоризм (на 48,0%, $p=0,041$), кольки (на 60,0%, $p=0,044$), блювання (на 24,0%, $p=0,045$). Аналогічна динаміка спостерігалася у дітей з атопічним дерматитом, у вигляді зменшення інтенсивності висипу та свербіжу (на 36,0%, $p=0,012$). Тенденція до зменшення інтенсивності проявів спостерігалася з боку таких симптомів, як ціаноз (на 24,0%, $p>0,05$), труднощі при смоктанні (на 12,0%, $p>0,05$) та апное (на 16,0%, $p>0,05$). У той же час кров у калі взагалі не виявлялась.

Застосування життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* сприяло і суттєвому зниженню рівня еозинофілів у периферичній крові $0,7\pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p<0,05$), а також зменшенню вмісту С-реактивного білка (С-РБ) з вихідного рівня $> 0,5$ мг/мл до початку корекції кишкової мікрофлори, який мали 36,0 % дітей 1-ї групи, а через 4 тижні застосування LGG кількість малюків з підвищеним рівнем С-РБ вірогідно ($p<0,05$) зменшилась на 28,0%. За результатами 50-хвилинного тесту з гістаміном доведено, що призначення життєздатних бактерій LGG сприяло достовірному зниженню частоти неімунних (псевдо алергічних) реакцій у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп на 33,34% ($p=0,046$).

Використання життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* виявилось ефективним і в зменшенні проявів харчової алергії на 60,41% ($p=0,008$), що було показовим порівняно з кількістю аналогічних проявів у дітей, які не приймали LGG. Чотиритижневе застосування LGG у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп позитивно вплинуло і на стан мікробіому кишечника, про свідчить достовірне зростання кількості лакто- і біфідобактерій на 30,28% ($p=0,032$) і на 34,29% ($p=0,045$) відповідно порівняно з вихідними рівнями.

Наявність запального процесу в кишечнику виявлено на підставі визначення рівнів цитокінів TNF α , IL-10, IL-5 IL-5 і IL-13 у копрофільтратах з ідентифікацією цитокінового дисбалансу у передчасно народжених дітей. Так, відзначено зниження фекального TNF α ($p<0,05$) в 1,87 та в 1,89 разів у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп відповідно через 4 тижні прийому LGG, а також зниження фекального TNF α ($p<0,05$) у порівнянні з дітьми, яким він не призначався.

Виявлено достовірне зниження рівня IL-5 після 4-х тижнів застосування LGG у співставленні з вихідним значенням ($p=0,015$). У дітей 3-ї групи через 4 тижні рівень IL-5 був достовірно вищим порівняно з результатами у малюків інших 3-х груп ($p=0,032$, $p=0,028$, $p=0,038$) відповідно. Встановлено достовірне зменшення рівня IL-13 у дітей 1-ї групи ($p=0,031$) порівняно з вихідним рівнем.

Встановлено статистично достовірний кореляційний зв'язок між оцінкою клінічних симптомів за даними ВАШ та рівнем фекальних цитокінів. Так, значення коефіцієнта кореляційного зв'язку (r) між TNF α та оцінкою стану дитини за ВАШ склало 0,797 ($p<0,0001$), що свідчило про сильний прямий ступінь залежності даних ознак (рис. 6).

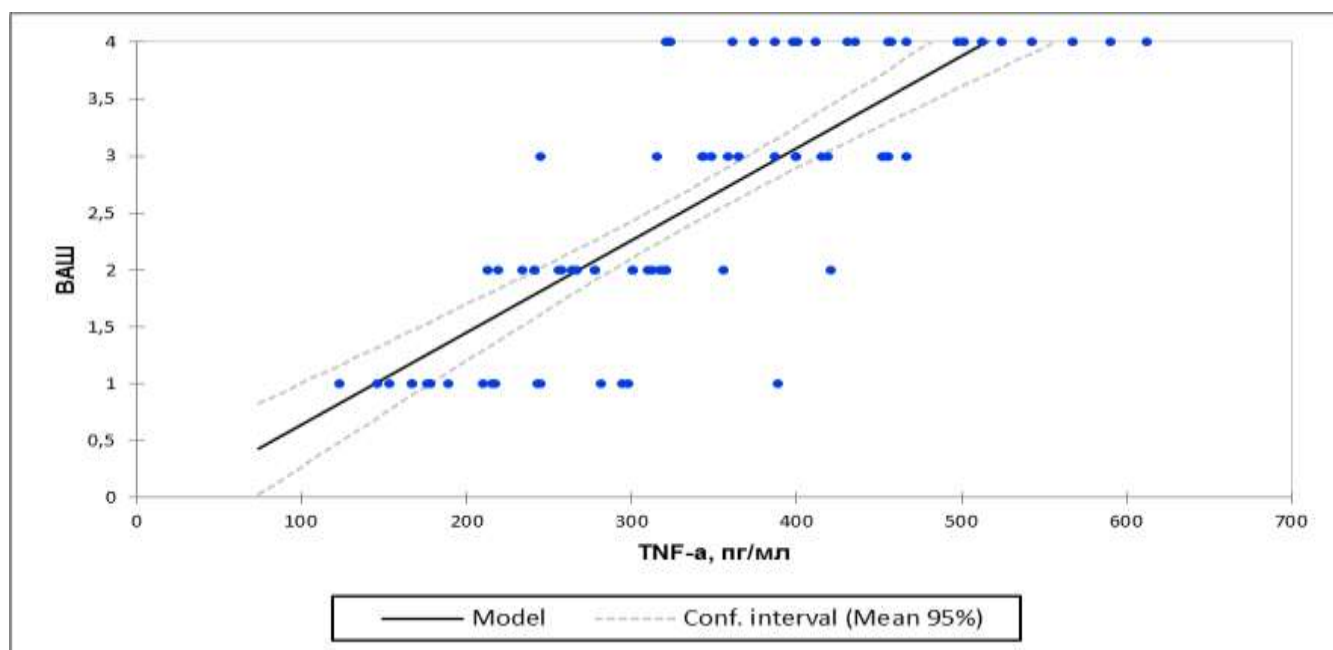


Рисунок 6. Кореляційний зв'язок між рівнем TNF α у копрофільтратах та оцінкою стану дитини за ВАШ ($r=0,797$; $p<0,0001$)

Між рівнем фекального IL-5 та оцінкою за даними ВАШ виявлений прямий статистично достовірний кореляційний зв'язок помірної сили: коефіцієнт кореляції між даними показниками склав 0,390 ($p<0,0001$). Рівень IL-13 показав 0,478 ($p<0,0001$) пряму кореляційну залежність помірною ступеня залежно від клінічних симптомів (ВАШ). Натомість рівень фекального IL-10 мав статистично достовірну зворотню кореляційну залежність помірної сили ($r=-0,218$; $p<0,0001$) від рівнів показників ВАШ. Клінічно ці зміни відображають зменшення симптомів харчової алергії та атопічного дерматиту на фоні зменшення активності прозапальних цитокінів та навпаки підвищення активності регуляторного цитокіну IL-10.

Наявність достовірних кореляційних зв'язків між рівнями фекальних інтерлейкінів і виразністю клінічних проявів, які характеризують алергічний запальний процес, дозволяють рекомендувати їх в якості маркерів активності алергічного запалення в кишечнику.

На підставі комплексного висновку проведених досліджень був сформований алгоритм спостереження дітей раннього і дошкільного віку, хворих на БА і коморбідні стани з диференційованим підходом до діагностичних і лікувально-профілактичних заходів залежно від наявності факторів ризику, особливостей спектру сенсibilізації та стану мікробіому кишечника (рис.7).

Удосконалена таким чином система спостереження і терапії дітей спирається на науково доведене обґрунтування впливу на різні етапи формування алергічної патології у дітей.

З урахуванням клінічних особливостей БА і коморбідних станів у дітей раннього і дошкільного віку, в яких єдиною ознакою може бути симптом хронічного кашлю або ускладнене дихання і при цьому вже має місце наявність

полісенсифікації впровадження ранньої алергодіагностики надає змогу провести елімінаційні заходи та призначити специфічну терапію.

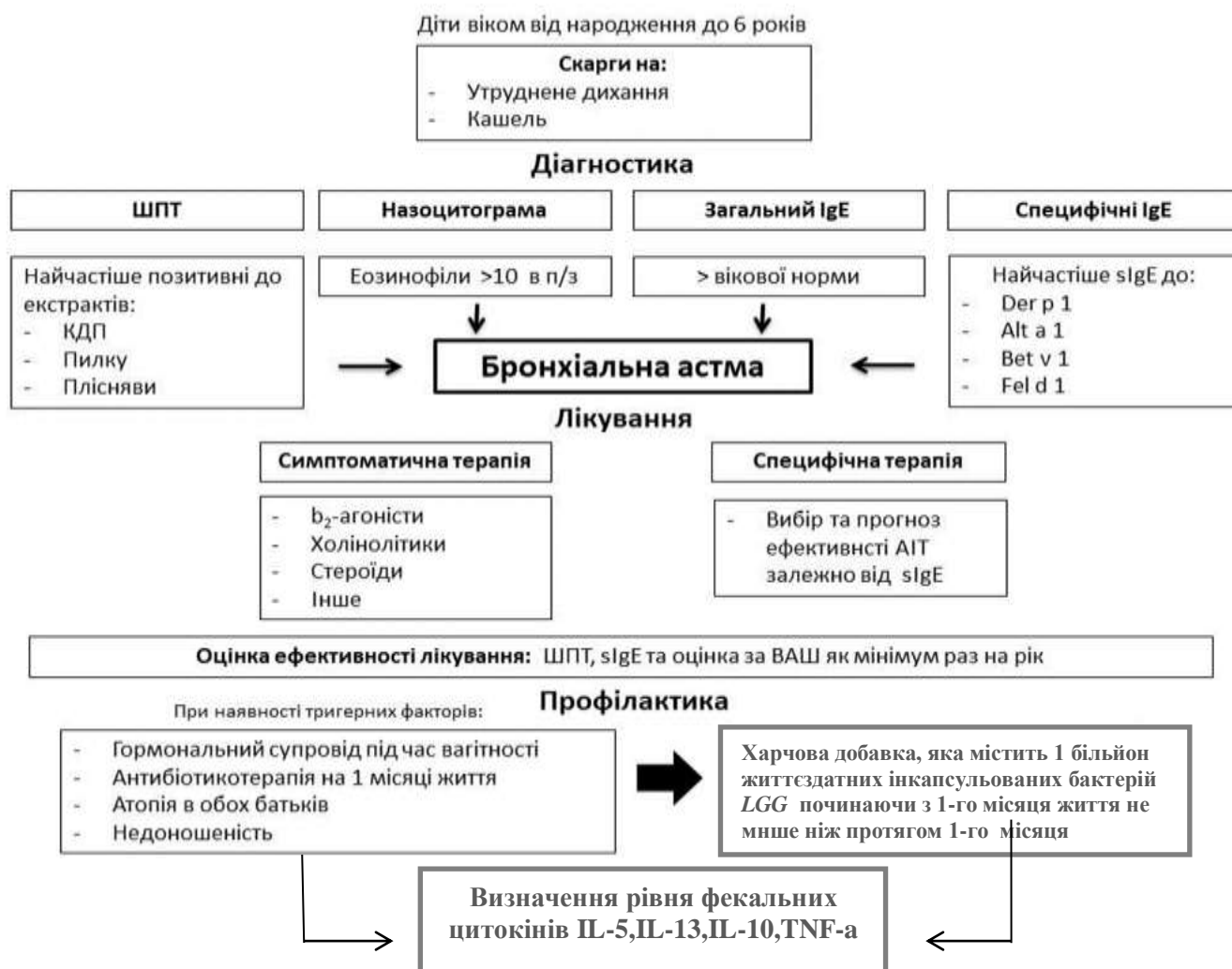


Рисунок 7. Алгоритм спостереження дітей раннього та дошкільного віку з бронхіальною астмою та коморбідними станами

Першим кроком в оцінці сенсифікації і визначенні специфічних IgE стають шкірні прик-тести, які є економічними, високочутливими і безпечними для дітей, починаючи з 6-ти місячного віку.

На наступному етапі актуальним є проведення компонентної діагностики окремими молекулами або використання багатокомпонентних тестів. Для вибору варіанту діагностики слід керуватися наявністю клінічних ознак з урахуванням факторів ризику.

Впровадження діагностичного алгоритму визначення мажорних та мінорних компонентів перед призначенням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) у дітей дає змогу значно підвищити ефективність лікування, а включення такої терапії до комплексу лікувальних заходів у дітей, починаючи з 3-річного віку, але вже з наявністю сенсифікації до мажорних компонентів аероалергенів сприяє швидкому усуненню симптомів хвороби і має значний профілактичний ефект, який насамперед стосується контролю прогресії алергічного «маршу».

На етапах проведення СЛІТ важливим постає питання контролю ефективності не тільки за рахунок суб'єктивних ознак виразності клінічних проявів, але й за допомогою використання об'єктивних маркерів. Визначення рівнів sIgE щорічно на тлі проведення СЛІТ є об'єктивним критерієм ефективності лікування.

Важливим є питання попередження розвитку клінічних ознак алергії у дітей групи ризику, особливо недоношених немовлят, які незалежно від наявності додаткових факторів мають високий ризик формування алергічної патології, починаючи з перших тижнів і місяців життя.

Вплив на одну з провідних патогенетичних ланок і підтримка фізіологічного стану мікробіоти кишечника за допомогою раннього призначення життєздатних лактобактерій з доведеним рівнем безпеки досягається значна профілактична дія, що пов'язана з розвитком алергічного запалення слизової оболонки органів травлення.

Визначення рівня фекальних цитокінів як додаткового критерію наявності запального процесу в кишечнику сприяє значному зменшенню кількості інвазійних та небезпечних втручань і водночас забезпечує високу інформативність результатів.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу літератури одним з найважливіших механізмів формування алергічної патології у дітей є поступовий розвиток гіперчутливості, як до харчових, так і до аероалергенів. Тому своєчасне виявлення спектру сенсibiliзації у дітей дуже важливе для профілактики розвитку тяжких форм алергічних хвороб. У той же час відсутні чіткі рекомендації, які регламентують раннє проведення алергодіагностики у дітей, що визначає віддалений, довгостроковий її прогноз. Існує гостра потреба в створенні сучасних терапевтичних стратегій щодо попередження ранньої сенсibiliзації дітей. Разом з тим кількість досліджень/, присвячених використанню алерген-специфічної терапії з визначенням її клінічного ефекту і безпеки застосування у дітей дошкільного віку є вкрай обмеженою, що визначає актуальність проведеного дослідження.

2. Бронхіальна астма в сучасних умовах частіше (у 35,3% дітей) дебютує у віці 4-6 років. У перші 3 роки життя астма супроводжується персистуючим алергічним ринітом (11,7%), алергічним ураженням шкіри (5,8%) і харчовою алергією (7,4%). За даними ретроспективно-проспективного аналізу астма у 71,42 % дітей віком 3-6 років пов'язана з наявною на 1-ому році життя коморбідністю рецидивної бронхообструкції (54,0%) з алергічним ринітом, атопічним дерматитом та харчовою алергією до білків коров'ячого молока (53,85%).

3. Провідними факторами ризику формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку є: наявність атопічної конституції в обох батьків ($p=0,043$), тютюнопаління обох батьків ($p=0,038$), низький рівень доходів сім'ї ($p=0,031$), наявні під час вагітності гормональний супровід ($p=0,027$), часті респіраторні захворювання ($p=0,029$) та антибіотикотерапія ($p=0,015$). Єдиною особливістю формування коморбідності є наявність передчасних пологів (OR 1,96; CI:1,27-2,89, $p=0,007$).

4. Доведено, що з віком відбуваються достовірні зміни профілю сенсibilізації дітей, а саме: знижується ($\chi^2=11,6$) гіперчутливість до харчових алергенів з достовірним ($\chi^2=4,6$) збільшенням водночас сенситизації до аероалергенів і розвитком толерантності до алергенів домашніх тварин ($\chi^2=0,48$).

5. Удосконалено й адаптовано до практичних потреб лікарів України методику проведення шкірного прик-тесту, який разом з багатокомпонентним методом визначення специфічних IgE «MAD ALEX» у дітей раннього та дошкільного віку дає змогу створити «паспорт» сенсibilізації дитини.

6. Однією з причин раннього розвитку бронхіальної астми є наявність у дітей до 1-го року сенсibilізації до мажорних компонентів алергенів кліщів домашнього пилу (rDer p ½ -54,4%), цвілевих грибків (rAlt a 1 -50,0%) та котів (rFel d 1- 33,3%). Ризик же розвитку коморбідної патології достовірно вищий у дітей з наявною сенсibilізацією до 9 харчових алергенів.

7. Використання алерген-специфічної сублінгвальної імунотерапії у дітей з алергічним ринітом і/або бронхіальною астмою сприяє вірогідному зниженню клінічних проявів захворювань, які оцінювалися за допомогою візуальної аналогової шкали: носових симптомів – у 9,3 разів ($p=0,012$), неносових симптомів – у 7,7 ($p=0,004$) і проявів астми – у 8,9 разів ($p=0,002$).

8. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія за умов раннього (з 3-х років) проведення забезпечує профілактичний вплив стосовно гострих респіраторних вірусних інфекцій, що доведено достовірним зниженням у 3,4 рази їх частоти протягом року у порівнянні з дітьми групи контролю.

9. Динаміка рівнів мажорних компонентів пилоквих алергенів різних груп під час проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії достовірно прямо корелювала зі зменшенням виразності клінічних ознак за візуальною аналоговою шкалою (r=0,73835- sIgE Der p1; r=0,82001- sIgE Der p2; r=0,5345 - sIgE Bet v1; r=0,6618- sIgE Alt a 1). Проте результати шкірних прик-тестів кореляційного зв'язку з клінічною симптоматикою не мали ($r=0,33503$).

10. Діти, народжені передчасно від матерів з алергічною патологією порівняно з жінками без обтяженого з atopії анамнезу, мають достовірно нижчий рівень фекального IL-10 і достовірно вищі рівні IL-5, IL-13, що, ймовірно, свідчить про ризик формування алергічного запалення у слизовій оболонці кишечника внаслідок підвищення синтезу хемокінів і залучення до слизової оболонки еозинофілів і Т-лімфоцитів. Разом з тим не виявлено достовірної різниці у рівнях фекального TNF α у дітей усіх груп спостереження, що підтверджує інший шлях формування запального процесу у дітей з Th2-відповіддю.

11. Лікувально-профілактична дія життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, призначення яких вірогідно впливало на позитивну динаміку як загальних клінічних симптомів, так і рівнів специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ – TNF α ; $r=0,39$ – IL-5; $r=0,478$ – IL-13; $r=-0,218$ – IL-10), що сприяло водночас і відновленню індивідуального фізіологічного мікробіому кишечника зі зниженням алергологічного запалення у дітей різного віку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення діагностики, лікування і профілактики бронхіальної астми та коморбідних станів у дітей раннього і дошкільного віку рекомендовано використовувати удосконалений та адаптований до сучасних вимог алгоритм спостереження дітей раннього та дошкільного віку з бронхіальною астмою та коморбідними станами (рис.7).

2. З метою попередження розвитку бронхіальної астми у дітей раннього і переддошкільного віку необхідно враховувати наявність наступних факторів ризику: атопічних хвороб і реакцій в обох батьків, тютюнопаління обох батьків, низький рівень доходів у родині, отримання матір'ю під час вагітності гормонального супроводу, антибіотикотерапії та перенесення нею частих респіраторних інфекцій, а також передчасних пологів.

3. Для раннього визначення та моніторингу сенсibiliзації до респіраторних і харчових алергенів рекомендовано проведення шкірного-прик-тестування у дітей з 6-ти місячного віку.

4. З метою вчасного виявлення ризику розвитку бронхіальної астми у дітей перших 6 років життя запропоновано визначення мажорних компонентів кліщів домашнього пилу (rDer p 1/2), цвілевих грибків (Alt a 1) і kota (rFel d 1).

5. Для оптимізації діагностики алергічних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку і призначення оптимального лікування доцільно проводити багатокомпонентну алергодіагностику із створенням «паспорту»

6. З метою попередження розвитку симптомів і підвищення ефективності терапії бронхіальної астми у дітей рекомендовано проводити сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію аероалергенами протягом 3-х років, починаючи з 3-річного віку, на підставі підтверджених IgE-залежних реакцій.

7. Для моніторингу ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії рекомендовано визначати сироваткові рівні специфічних імунoglobulinів E до мажорних компонентів алергенів перед початком проведення та після 3-х років такої терапії.

8. Задля діагностики і моніторингу активності алергічного запального процесу в кишечнику запропоновано визначати рівні прозапальних (IL-5,IL-13,TNF- α) та регуляторних цитокінів (IL-10) у фекаліях у дітей.

9. З метою профілактики розвитку алергічних захворювань та формування нормальної мікрофлори кишечника доцільно використовувати у дітей групи ризику щодо розвитку алергічної патології харчову добавку, яка містить 1 більйон життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* у комплексі з фруктоолігосахаридами, щоденно протягом 1 місяця з подальшим її призначенням у випадку повторного виникнення запального процесу в кишечнику та профілактики прогресії атопічного маршу і розвитку БА Критерієм ефективності використання слід вважати нормалізацію клінічного стану і зменшення рівня прозапальних (IL-5,IL-13,TNF- α) цитокінів у фекаліях.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Алергічний риніт у дітей / Заболотний ДІ, Лайко АА, Охотнікова ОМ, ... Шарікадзе ОВ. та ін. Київ: Логос; 2016. 216 с. (Здобувачем особисто написаний розділ, що присвячений діагностиці та лікуванню алергічних ринітів у дітей, в якому наведено дані літературного пошуку, обробки та аналізу даних, відображено результати огляду хворих, призначення плану діагностики і лікування, дані клінічного спостереження, обробки та аналізу даних, підготовлено матеріали розділу до друку).
2. Шарікадзе О.В. Ефективність застосування зовнішньої терапії у комплексному лікуванні дітей, хворих на atopічний дерматит. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2014. вип. 23, кн. 3: 382-8.
3. Охотнікова ЕН, Шарікадзе ЕВ. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Здоровье ребенка. 2012; 4 (39): 9-18. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичний аналіз, підготовлено статтю до друку).
4. Шарікадзе ОВ. Сучасні можливості алергодіагностики у дітей віком 3-5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 2: 442-9.
5. Шарікадзе ОВ. Предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей віком до 5 років. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. вип. 23, кн. 4: 157-63.
6. Шарікадзе ЕВ. Клиническая эффективность и безопасность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей 3-5 лет. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (1): 175-82.
7. Шарікадзе ОВ. Ефективність сучасної алергодіагностики та алерген-специфічної імунотерапії у дітей. Астма та алергія. 2016; 2: 39-44.
8. Охотнікова ЕН, Шарікадзе ЕВ. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии. Современная педиатрия. 2015; 8 (72): 111-6. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
9. Sharikadze OV, Okhotnikova OM, Yuriev SD. The clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in children aged 3-5 years. Eureka: "Health Science". 2016; 6: 3-9. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
10. Sharikadze OV. Particular qualities of the treatment in pre-school age children sensitized to house dust mites allergen. Inter collegas. 2017; 4(2): 72-8.
11. Sharikadze O, Okhotnikova O, Alcover J, Rodriguez D, Pineda F. Safety and efficacy of SLIT in children with an allergic asthma and a high level of IgE. World Allergy Organization Journal. 2017; 10 (2): 2. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук та статистична обробка даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).
12. Zubchenko SO, Sharikadze OV. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patient of central and west region in

Ukraine. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 56-61. (Здобувачем проведено відбір та призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

13. Шарикадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. Вип. 32: 385-95.

14. Okhotnikova O, Sharikadze O, Yuriev S. Primary Prevention of Allergic Diseases: Dreams or Reality? J Tradit Med Clin Natur. 2018;7(1):1-8. <https://www.omicsonline.org/open-access/primary-prevention-of-allergic-diseases-dreams-or-reality-2573-4555-1000260.pdf> (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

15. Sharikadze O, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathology formation. Georgian Med News. 2018; 280-281: 90-4. (Здобувачем проведено відбір і клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

16. Шарикадзе ОВ, Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Шунько ЄЄ, Бакаєва ОМ, Старенька СЯ, Ситникова ОВ. Новий погляд на профілактику алергії у новонароджених: можливості сучасних синбіотиків. Современная педиатрия. 2018;5(93): 103-10. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування, підготовлено статтю до друку).

17. Шарикадзе ЕВ, Охотнікова ЕН. Возможности применения симбиотиков в ранней профилактике аллергических заболеваний у детей. Педиатрия. Восточная Европа. 2018; 4: 537-49. (Здобувачем проведено відбір та клінічне спостереження в динаміці, літературний пошук, статистичну обробку даних, призначено лікування та підготовлено статтю до друку).

18. Zubchenko S, Sharikadze O, Maruniak S. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patient with pollen extract. Wiadomości Lekarskie. 2019; 72(3): 391-4. (Здобувачем проведено літературний пошук і статистичну обробку даних).

19. Zubchenko S, Potemkina G, Havrilyk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analyse the level of cytocins with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein -Barr infection. Georgian Med News. 2019;4 (289): 158-62. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

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

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

22. Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze O, Zubchenko S. Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the Kyiv region (Ukraine). *Georgian Med News*. 2019;4 (291): 53-8. (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз отриманих результатів).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

призначено лікування, літературний пошук, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку).

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

АНОТАЦІЯ

Шарікадзе О.В. Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика – Рукопис.

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

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності медичної допомоги дітям раннього та дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму у поєднанні з коморбідними станами, на підставі визначення факторів ризику розвитку хвороби, наукового обґрунтування нових підходів до лікування і попередження прогресії астми, розробки алгоритму ранньої діагностики і лікування з удосконаленням та адаптацією існуючих методів у 1575 дітей.

Виявлено, що розвиток БА спостерігався у 40,8 % хворих, яким на першому році життя встановлено діагноз рецидивного синдрому бронхообструкції, а критичним періодом у формуванні БА був вік - 3-5 років.

На підставі результатів проведених досліджень запропоновано модель формування БА у дітей раннього і дошкільного віку залежно від діагностованої на першому році життя алергічної патології. –

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

Удосконалено та адаптовано до практики в Україні методику проведення шкірного прик-тесту у дітей, починаючи з 6-місяців як високочутливого, безпечного та економічного способу визначення сенсibiliзації.

Доведено, що визначення мажорних компонентів інгаляційних алергенів різних груп є достовірним лабораторним маркером ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей дошкільного віку.

Доведено, що проведена протягом 3-х років сублінгвальна імунотерапія (СЛІТ) у дітей з коморбідними алергічними хворобами (алергічним ринітом і/або БА) мала високий терапевтичний ефект, «хорошу» і «дуже хорошу» оцінку переносимості і безпеки, а також профілактичну дію щодо гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Визначено, що динаміка рівнів мажорних компонентів пилоквих алергенів різних груп корелювала з даними позитивної оцінки клінічної симптоматики за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) і може бути додатковим маркером ефективності СЛІТ у дітей дошкільного віку.

Встановлено клінічну і профілактичну ефективність застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами у 78 дітей віком від 1 до 4 місяців, які народилися у термін з 28 по 37 тиждень гестації від здорових матерів і від жінок з алергічною патологією, призначення яких впливало на достовірну позитивну динаміку загальних клінічних симптомів і специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ - TNF- α ; $r=0,39$ - IL-5; $r=0,478$ - IL-13; $r=-0,218$ - IL-10)

Удосконалено алгоритм лікувально-діагностичних заходів серед дітей дошкільного віку, хворих на БА у поєднанні з алергічними коморбідними станами (АР і АД), для забезпечення контролю за перебігом хвороби.

Ключові слова: бронхіальна астма, молекулярна алергодіагностика, сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія, *Lactobacillus rhamnosus* GG, профілактика, діти перших років життя.

ANNOTATION

Sharikadze OV Allergic asthma and comorbid conditions in children: diagnosis, treatment and prevention - Manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences on a specialty 14.01.10 "Pediatrics". – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv 2020.

The dissertation is devoted to improving the efficacy of medical care for children of early and preschool age with bronchial asthma in combination with comorbid conditions, based on identifying risk factors for disease, scientific justification of new approaches to treatment and prevention of asthma progression, development of algorithms for early diagnosis and treatment and adaptation of existing methods in 1575 children.

Established the development of asthma was observed in 40.8% of patients diagnosed with recurrent Broncho obstruction syndrome in the first year of life, and the critical period in the formation of asthma was age - 3-5 years.

Based on the results of the research, a model of asthma formation in children of early and preschool age depending on the allergic pathology diagnosed in the first year of life is proposed. -

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

The method of conducting skin prick test in children, starting from 6 months as a highly sensitive, safe and economical way to determine sensitization, has been improved and adapted to practice in Ukraine.

It has been proven that the determination of major components of inhaled allergens of different groups is a reliable laboratory marker sublingual allergen-specific immunotherapy's efficacy in preschool children.

It has been proven that sublingual immunotherapy (SLIT) performed for 3 years in children with comorbid allergic diseases (allergic rhinitis and / or asthma) had a high therapeutic effect, "good" and "very good" assessment of tolerability and safety, as well as preventive effect regarding acute respiratory viral infections.

It was determined that the dynamics of levels of major components of pollen allergens of different groups correlated with the data of a positive assessment of clinical symptoms on a visual analog scale (VAS) and may be an additional marker of the effectiveness of SLIT in preschool children.

The clinical and prophylactic efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in combination with fructooligosaccharides in 78 children aged 1 to 4 months, born between 28 and 37 weeks of gestation from healthy mothers and from women with allergic pathology, the appointment of which affected significant positive dynamics of general clinical symptoms and specific immunological parameters ($r = 0.797$ - TNF- α ; $r = 0.39$ - IL-5; $r = 0.478$ - IL-13; $r = -0.218$ - IL-10)

The algorithm of medical and diagnostic measures among preschool children with asthma in combination with allergic comorbid conditions (AR and BP) has been improved to ensure control over the course of the disease.

Key words: bronchial asthma, molecular allergology, sublingual allergen-specific immunotherapy, *Lactobacillus rhamnosus* GG, prevention, children

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	-	атопічний дерматит
АР	-	алергічний риніт
АСІТ	-	алерген-специфічна імунотерапія
БА	-	бронхіальна астма
ВАШ	-	візуальна аналогова шкала
КДП	-	кліщі домашнього пилу
ПАР	-	персистуючий алергічний риніт
СРБО	-	синдром рецидивної бронхобструкції
СЛІТ	-	сублінгвальна алерген-імунотерапія
С-РБ	-	С-реактивний білок
ХА	-	харчова алергія
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт
ШПТ	-	шкірний прик тест
IgE	-	імуноглобуліни класу E
IL	-	інтерлейкіни
LGG	-	лактобацили <i>ramnosus</i> GG
sIg	-	специфічні імуноглобуліни
TNF α	-	фактор некрозу пухлин альфа