

# Ефективність протикліщової алерген-специфічної імунотерапії у дітей з персистуючим алергічним ринітом

Ю. В. Марушко, Б. Л. Галушко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення ефективності алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) у дітей із персистуючим алергічним ринітом (АР) та сенсibiliзацією до алергенів кліщів домашнього пилу (КДП) з використанням алергоїдів із підшкірним шляхом введення.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 149 дітей віком від 5 до 17 років з АР та у поєднанні АР з бронхіальною астмою (БА), що були сенсibiliзовані до алергенів КДП, яким проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження. Усі обстежені пацієнти (89 (59,7%) хлопчиків і 60 (40,3%) дівчаток) були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли діти, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ. До другої групи включено пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію АР.

Для визначення профілю сенсibiliзації до алергенів КДП був використаний молекулярний компонентний імуноферментний аналіз венозної крові тестовою системою ALEX2 («Macro Array Diagnostics GmbH», Австрія). Сенсibiliзацію до алергенів КДП встановлено в разі виявлення рівнів специфічних IgE вище 0,3 kUA/L до алергомолекул КДП. Базисна терапія АР включала три кроки лікування.

**Результати.** У дітей із персистуючим АР та сенсibiliзацією до алергенів КДП під час проведення АСІТ та базисної терапії фіксували позитивну динаміку вираженості основних скарг за шкалою ВАШ, починаючи з 6-го місяця лікування. Після 24 міс лікування зареєстроване статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення вираженості основних скарг у пацієнтів, що отримували АСІТ, проти групи, пацієнтам якої призначали тільки базисну терапію.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність застосування високополімеризованих екстрактів алергенів, адсорбованих на гелі з гідроксиду алюмінію для АСІТ, у поєднанні з базисною терапією та заходами з ерадикації алергенів КДП.

**Ключові слова:** алергічний риніт, бронхіальна астма, кліщі домашнього пилу, алергія, клінічна ефективність, молекулярна алергодіагностика.

## Effectiveness of anti-mite allergen-specific immunotherapy in children with persistent allergic rhinitis

Yu. V. Marushko, B. L. Halushko

**The objective:** to study the effectiveness of allergen-specific immunotherapy (ASIT) in children with persistent allergic rhinitis (AR) and sensitization to house dust mite (HDM) allergens using allergens administered subcutaneously.

**Materials and methods.** The study involved 149 children aged 5 to 17 years with AR and combined AR with bronchial asthma (BA), who were sensitized to HDM allergens, and who underwent clinical anamnestic and laboratory examination. All examined patients (89 (59.7%) boys and 60 (40.3%) girls) were divided into two groups. The first group included children who received basic therapy in combination with ASIT. The second group includes patients who received only basic AR therapy. Molecular component immunoenzymatic analysis of venous blood with the ALEX2 test system (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria) was used to determine the profile of sensitization to HDM allergens. Sensitization to HDM allergens is established in case of detection of specific IgE levels above 0.3 kUA/L to HDM allergen molecules. Basic AR therapy included three treatment steps.

**Results.** In children with persistent AR and sensitization to HDM allergens, during ACIT and basic therapy, positive dynamics of the severity of the main complaints according to the VAS scale were determined, starting from the 6th month of treatment. After 24 months of treatment a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the severity of the main complaints was found in patients who received ASIT compared to the group with patients were prescribed only basic therapy.

**Conclusions.** The results of the conducted research indicate the high efficiency of the use of highly polymerized extracts of allergens adsorbed on aluminum hydroxide gel for ASIT, in combination with basic therapy and measures to eradicate allergens of HDM.

**Keywords:** allergic rhinitis, bronchial asthma, house dust mites, allergy, clinical effectiveness, molecular allergy diagnosis.

Алергія – надзвичайно важлива проблема для системи охорони здоров'я всіх країн світу. Внаслідок активної урбанізації та індустріалізації, екологічних негараздів по всьому світу кількість пацієнтів, що ма-

ють алергію, невпинно зростає. Найбільш поширеним проявом алергії є алергічний риніт (АР), що може розвиватись окремо або у поєднанні з бронхіальною астмою (БА) [1, 2].

На сьогодні контроль респіраторної алергії, а саме АР, включає три основні напрямки:

- уникнення контакту з алергеном,
- фармакотерапія,
- алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) [3].

Якщо роль перших двох напрямків є достатньо вивченою і стандартизованою, що відображається у більшості протоколів щодо лікування АР у світі, то АСІТ досі викликає багато дискусій у науковому товаристві, а поява нових препаратів АСІТ потребує оцінки [4, 5].

АСІТ використовується для лікування алергічних захворювань вже більше століття та є єдиним методом модифікації імунної системи з виробленням толерантності до алергену, на відміну від інших методів, що лікують симптоми чи пригнічують запалення [6]. Основою АСІТ є поетапне введення мінімальних доз алергенів з їх поступовим збільшенням для формування імунологічної толерантності до них та, як наслідок, зменшення вираженості проявів алергії [7].

Існує багато досліджень, що підтверджують клінічну ефективність АСІТ при окремих видах сенсibilізації [7, 8]. Проте є певні протиріччя серед науковців, що стосуються придатності АСІТ для всіх пацієнтів, тривалості її застосування, ефективності при наявності сенсibilізації до окремих алергічних молекул, а також вибору алергенів, якими необхідно проводити терапію [9]. Наявність великої індивідуальної варіабельності відповіді пацієнтів на АСІТ, а також можливі клінічні ризики, пов'язані з алергічними реакціями під час процедур, з урахуванням вартості даного методу лікування, роблять його неоднозначним для деяких практикуючих лікарів [10, 11].

Також існують певні невизначеності щодо довгострокового впливу, стійкості толерантності, що формується після застосування АСІТ, та можливості безпечного використання у педіатричній практиці. Існує потреба у подальшому детальному науково-клінічному вивченні АСІТ, для об'єктивного визначення дієвості та безпеки у різних клінічних сценаріях та різних вікових групах, а також для ідентифікації конкретних факторів, які визначають успішність [12].

Ефект від АСІТ залежить зокрема від профілю молекулярної сенсibilізації до алергенів. Здатність імунітету виробляти захисні IgG до окремих алергенних молекул може різнитись [13]. При сенсibilізації до алергенів кліщів домашнього пилу (КДП) профіль сенсibilізації до їх окремих молекул має певні патерни розвитку та особливості, які можуть залежати від регіону проживання, віку, нозологічної форми алергії та її важкості [14–16].

На сучасному етапі розвитку АСІТ окремої уваги заслуговують високополімеризовані стандартизовані екстракти алергенів (алергоїди), які забезпечують високу безпечність, ефективність та можуть вплинути на розв'язання існуючих проблемних питань [17, 18]. Важливу роль у сучасних препаратах алергоїдів відіграють ад'юванти, одним з яких може виступати гель з гідроксиду алюмінію [19].

Тому подальше дослідження ефективності та безпеки АСІТ у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до КДП із використанням сучасних високополімеризованих екстрактів, модифікованих глютаральдегідом, що адсорбовані на гелі з гідроксидом алюмінію, є актуальним.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності АСІТ у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до КДП із використанням алергоїдів із підшкірним шляхом введення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол проведення наукової роботи затверджено комісією з біоетичної експертизи та етики наукових досліджень О. О. Богомольця (Експертний висновок № 139 від 26 листопада 2020 р.) для всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні. На дослідження було отримано поінформовану згоду пацієнтів (батьків дітей чи їхніх опікунів).

Проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 149 дітей віком від 5 до 17 років з АР та у поєднанні АР з БА, що були сенсibilізовані до алергенів КДП. Діагноз алергічних захворювань, оцінка вираженості їхнього перебігу та підбір лікувальних заходів базувались на останніх оновленнях ARIA та GINA [20, 21].

Для визначення профілю сенсibilізації до алергенів КДП було використано молекулярний компонентний імуноферментний аналіз венозної крові тестовою системою ALEX2 («Masco Aray Diagnostics GmbH», Австрія). Дослідження проведені на базі сертифікованої лабораторії «Alex Diagnostics». Обстеження пацієнтів проводили на базі клініки сімейної та функціональної медицини алергоцентру «FxMed», ТОВ «Діверо-Нивки» та клінічних баз кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Сенсibilізацію до алергенів КДП встановлено в разі виявлення рівнів специфічних IgE вище 0,3 kUA/L до алергомoleкул КДП: Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 10, Der p 11, Der p 23 та нових для клінічної практики Der p 20 та Der p 21. Крім того, пацієнтів було розподілено за рівнем специфічних IgE на 4 класи:

- 1 клас – від 0,3 до 1 kUA/L,
- 2 клас – 1–5 kUA/L,
- 3 клас – 5–15 kUA/L,
- 4 клас – більше 15 kUA/L.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол проведення наукової роботи ухвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Експертний висновок № 139 від 26.11.2020 р.) для всіх учасників дослідження, які надали інформовану згоду (батьків дітей або їхніх опікунів).

Серед обстежених дітей було 89 (59,7%) хлопчиків і 60 (40,3%) дівчаток. Усі пацієнти були розподілені на дві групи. У першу групу були включені діти, які отримували базисну терапію АР (згідно з рекомендаціями ARIA) у поєднанні з АСІТ. У другу групу включено пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію АР.

В обох групах проводили навчання дітей та батьків з приводу необхідних заходів, направлених на уникнення контактів з алергенами, були надані рекомендації щодо ерадикації алергенів із навколишнього середовища, в якому проживали пацієнти.

Базисна терапія АР включала три кроки лікування:

- перший крок – неседативні антигістамінні (анти-Н1) препарати (перорально або інтраназально),
- другий крок – інтраназальні кортикостероїди (іГКС),
- третій крок – іГКС у комбінації з неседативними антигістамінними (анти-Н1) препаратами (перорально або інтраназально).

Пацієнти починали лікування залежно від початкової вираженості симптомів, оцінених при проведенні опитувань за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Крок вниз або вгору за схемою лікування відбувався залежно від рівня контролю АР, який визначали за оцінкою вираженості симптомів за ВАШ раз на 10 днів. Базисну терапію припиняли при збереженні оцінки нижче 20 мм за ВАШ більш ніж протягом 10 днів.

Оцінювання стану пацієнта здійснювали за ВАШ, запропонованою гайдлайнами EUFORA (Європейська організація з досліджень та освіти в алергії та захворюваннях дихальних шляхів), зокрема ARIA, де:

- 0 мм – відсутність скарг чи впливу на якість життя;
- 100 мм – найбільш виражені скарги чи найбільш виражений вплив на якість життя;
- для дітей до 6 років шкала дублювалась смайликами від усміхненого до засмученого.

Питання згідно з рекомендаціями EUFORA, викладеними в ARIA, стосувались основних назальних симптомів (ринорея, свербіж, чхання, закладеність носу) та оцінки якості життя (вплив назальних симптомів на сон, повсякденні активності, можливість навчання, рівень загального дискомфорту). Для оцінки якості життя застосовували рекомендований EUFORA опитувальник – PAEDIATRIC RHINOCONJUNCTIVITIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PRQLQ) у дітей до 12 років та RHINOCONJUNCTIVITIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE у дітей віком старше 12 років. Оцінювання показників, наведених в анкеті, проводили за шкалою ВАШ по 100 мм шкалі.

АСІТ включала підшкірне введення високополімеризованих екстрактів алергенів, адсорбованих на гелі з гідроксиду алюмінію (алергоїд), за стандартною рекомендованою гайдлайнами та виробником двоетапною схемою. На першому етапі пацієнт

отримував дозу алергену щотижнево з поступовим її збільшенням до рекомендованої терапевтичної дози. Другим етапом лікування була безперервна, за відсутності протипоказань, підтримувальна терапія протягом 3 років з інтервалом у 30 днів. Схема лікування: 1 доза – 400 ТО/мл, 2 доза (з інтервалом 7 днів) – 1000 ТО/мл, 3 доза (з інтервалом 7 днів) – 2000 ТО/мл, 4 доза (з інтервалом 7 днів) – 5000 ТО/мл, подальше лікування включало підтримувальну терапію – 5000 ТО/мл (з інтервалом у 30 днів).

Для аналізу отриманих даних застосовано наступні статистичні методи дослідження:

- для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро-Уїлка та Д'Агостіно-Пірсона;
- розподіл усіх даних був відмінним від нормального, тому для представлення даних визначалась  $Me(Q1:Q3)$ ;
- множинне порівняння варіаційних рядів відбувалось за допомогою однофакторного аналізу Крускала-Уолліса з використанням критерію Данна (Q).

Аналіз даних виконано в статистичних пакетах «MedStat v 5.2», «IBM SPSS Statistics Base v.22», «EZR v1.35» (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan, 2017).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Учасники дослідження з персистуючим АР та сенсibiliзацією до КДП були розподілені на дві групи залежно від отриманого лікування. На початку дослідження проводили порівняння основних клініко-анамнестичних та лабораторних показників.

Під час оцінювання основних скарг у пацієнтів обох груп статистично значущих відмінностей виявлено не було. Дані щодо частоти виявлення окремих клінічних симптомів у дітей з АР в обох групах наведені в табл. 1.

Таблиця 1

### Частота виявлення окремих клінічних симптомів у дітей з АР залежно від групи, % (95%ДІ)

Симптом	Перша група, n=71	Друга група, n=78
Ринорея	84,6 (73,8–94,2)	86,9 (66,8–85,7)
Свербіж у носі	67,7 (65,9–79,1)	61,3 (40,1–62,4)
Чхання	70,6 (58,8–81,1)	61,3 (40,1–62,4)
Закладеність носа	84,5 (75,1–92,0)	88,5 (80,3–94,6)
Порушення сну	83,1 (73,4–91,0)	79,5 (69,7–87,8)
Порушення якості життя*	77,5 (66,9–85,6)	79,5 (69,7–87,8)
Кашель	52,1 (40,3–63,8)	43,6 (32,7–54,8)
Утруднене дихання, візінг	18,3 (10,1–28,3)	12,8 (6,3–21,2)

Примітка: \* – інтегрований показник, що отриманий на основі оцінки якості життя за анкетой PRQLQ та RQLQ та включає в себе повсякденну активність, навчання, загальний настрій дитини.

Таблиця 2

**Частота виявлення сенсibiliзації до окремих молекул КДП в обстежених дітей**

Назва молекули	Перша група 1, n=71		Друга група 2, n=78	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Der f 1	51	71,8	49	62,8
Der f 2	59	83,1	54	69,2
Der p 1	50	70,4	50	64,1
Der p 2	60	84,5	52	66,7
Der p 5	23	32,4	36	46,2
Der p 7	17	23,9	21	26,9
Der p 10	9	12,7	12	15,4
Der p 11	1	1,4	0	0,0
Der p 20	9	12,7	11	14,1
Der p 21	25	35,2	21	26,9
Der p 23	48	67,6	51	65,4

За даними, наведеними у табл. 1, у дітей обох груп найбільш поширеними скаргами були ринорея (84,6–86,9%), закладеність носа (84,5–88,5%), порушення якості сну (79,5–83,1%). Рідше зустрічались скарги на кашель (52,1–43,6%) та утруднене дихання чи візинг (18,3–12,8%).

Усім обстеженим пацієнтам проведено оцінку профілів сенсibiliзації до КДП (табл. 2).

При вивченні профілів сенсibiliзації дітей з персисуючим АР до окремих молекул алергенів КДП статистично значущої різниці між групами не відзначали.

Моносенсибилізація до КДП у першій групі була у 32 (45,1%) пацієнтів, полісенсibiliзація – у 38 (53,5%) дітей, у другій групі моносенсибилізація зареєстрована у 31 (39,7%) пацієнта та полісенсibiliзація – у 47 (60,3%) дітей.

Найбільш поширеними косенсибилізуючими алергенами у дітей з полісенсibiliзацією в обох групах були:

- шерсть тварин (78,9–80,9%),
- лугові трави (46,8–50%),
- пилок весняних дерев (53,2–60,5%),
- чагарники (50–55,3%),
- пліснява (25,5–28,9%).

Динаміка вираженості назальних проявів АР у дітей із сенсibiliзацією до алергенів КДП наведена у табл. 3.

За даними табл. 3, через 6 та 12 міс від початку лікування спостерігали схожу динаміку клінічних симптомів в обох групах, що проявлялось послабленням вираженості клінічних проявів. На нашу думку, це було пов'язано з проведеними пацієнтами елімінаційними заходами, а також із застосуванням базисної протиалергійної терапії. Статистично значущих відмінностей між клінічними проявами в обох групах на даному етапі виявлено не було.

Через 2 роки від початку лікування і спостереження за пацієнтами вираженість симптомів продовжувала знижуватись у першій групі, тоді як у другій групі статистично значущих відмінностей не фіксували, а вираженість окремих симптомів мала тенденцію до посилення. На даному етапі дослідження при оцінюванні окремих симптомів почали відзначатись статистично значущі відмінності між

Таблиця 3

**Динаміка вираженості назальних проявів АР у дітей із сенсibiliзацією до алергенів КДП під час проведення лікування (ВАШ, мм, МЕ (Q1:Q3))**

Термін лікування	Перша група, n=71					Друга група, n=78				
	До лікування	6 міс	12 міс	24 міс	36 міс	До лікування	6 міс	12 міс	24 міс	36 міс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ринорея	63 (36:84) <sup>2,3,4,5</sup>	38 (12:62) <sup>1,4,5</sup>	28 (0:43) <sup>1</sup>	12 (0:30) <sup>1,2,9</sup>	9 (0:32) <sup>1,2,10</sup>	56(31:81) 7,8,9,10	31 (5:59) <sup>6</sup>	28 (7:53) <sup>6</sup>	37 (12:69) <sup>4,6</sup>	38 (5:56) <sup>5,6</sup>
Свербіж у носі	58 (35:84) <sup>3,4,5</sup>	43 (15:68) <sup>4,5</sup>	27 (0:52) <sup>1</sup>	18 (0:33) <sup>1,2,9</sup>	9 (0:30) <sup>1,2,10</sup>	55(32:85) 7,8,9,10	32 (0:53) <sup>6</sup>	21 (0:59) <sup>6</sup>	28 (0:46) <sup>4,6</sup>	28 (0:48) <sup>5,6</sup>
Чханья	45 (31:86) <sup>3,4,5</sup>	45 (20:70) <sup>4,5</sup>	29 (4:54) <sup>5</sup>	27 (0:47) <sup>5</sup>	5 (0:17) <sup>1,10</sup>	40 (29:47) 7,8,9,10	21 (18:35) <sup>6</sup>	23 (15:34) <sup>6</sup>	29 (17:40) <sup>6</sup>	26 (0:39) <sup>5,6</sup>
Закладеність носа	54 (31:80) <sup>3,4,5</sup>	50 (24:65) <sup>4,5</sup>	29 (4:55) <sup>1,5</sup>	28 (0:54) <sup>1,5</sup>	3 (0:26) <sup>1,2,3,4,10</sup>	62(37:89) 7,8,9,10	36 (14:67) <sup>6,10</sup>	27 (2:53) <sup>6</sup>	24 (0:60) <sup>6</sup>	14 (0:40) <sup>6,7,5</sup>
Назальні симптоми загалом	55,5 (32:82) <sup>2,3,4,5</sup>	44,5 (18:69) <sup>1,3,4,5</sup>	29 (3:51) <sup>1,2,5</sup>	19,5 (0:41) <sup>1,2,5</sup>	6 (0:28) <sup>1,2,3,4,10</sup>	53,5 (30:81,5) 7,8,9,10	31 (2,5:53,5) <sup>6</sup>	27,5 (3:53,5) <sup>6</sup>	28 (5:48) <sup>6</sup>	23 (0:47) <sup>5,6</sup>

Примітки: від 1 до 10 – відмінності достовірні (p<0,05) між зазначеним етапом лікування з даними у відповідній колонці, позначеній вказаною цифрою.



Динаміка оцінки якості життя дітей з АР та сенсibiliзацією до КДП протягом лікування (мм, МЕ (Q1:Q3))

Термін лікування Симптом	Перша група, n=71					Друга група, n=78				
	До лікування	6 міс	12 міс	24 міс	36 міс	До лікування	6 міс	12 міс	24 міс	36 міс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Якість сну	60 (36:81) 2,3,4,5	25 (4:56) <sup>1,5</sup>	20 (0:33) <sup>1</sup>	10 (0:34) <sup>1,9</sup>	1 (0:29) 1,2,10	67 (35:85) 8,9,10	49 (15:69)	24 (1:54) <sup>6</sup>	26 (3:51) 4,6	34 (13:57) 6
Повсякденна діяльність (навчання, ігри, концентрація уваги)	53 (25:80) 2,3,4,5	31 (9:49) 1,4,5	22 (0:48) <sup>1</sup>	1 (0:28) 1,2,9	1 (0:19) 1,2,10	55 (27:79) 7,9,10	41 (9:58)	31 (11:55) 6	36 (7:54) 4,6	36 (14:59) 5,6
Емоційний стан	66 (48:99) 2,3,4,5	47 (23:78) 1,3,4,5	29 (0:53) <sup>1,2</sup>	21 (0:45) <sup>1,2</sup>	9 (0:33) 1,2,10	74 (35:93) 7,8,9,10	36 (14:69) 6	27 (5:49) <sup>6</sup>	36 (9:64) <sup>6</sup>	19 (0:52) 5,6
Якість життя загалом	61 (36:84) 2,3,4,5	35 (16:57) 1,3,4,5	22 (0:46) 1,2,5	13 (0:33) 1,2,9	4 (0:26) 1,2,3,10	63 (34:84) 7,8,9,10	44 (14:64) 6,8	26 (7:52) 6,7	31 (7:56) 4,6	32 (8:55) 5,6

Примітки: від 1 до 10 – відмінності достовірні (p<0,05) між зазначеним етапом лікування з даними у відповідній колонці, позначений вказаною цифрою.

першою і другою групою пацієнтів. Так, ринорея (Q=4,73) та свербіж у носі (Q=3,34) були достовірні (p<0,05) менш вираженими у групі пацієнтів, які отримували АСІТ, а медіана оцінки їх вираженості становила 12 мм та 18 мм відповідно.

На заключному етапі дослідження, через 36 міс від початку лікування, медіана оцінки вираженості основних назальних симптомів була статистично достовірно (p<0,05) нижчою у першій групі порівняно з другою групою (Q=5,45), як і при порівнянні з показниками на попередніх етапах дослідження (Q=4,35–17,30).

Динаміка оцінки якості життя дітей з АР та сенсibiliзацією до КДП протягом лікування наведена в табл. 4.

Згідно з даними табл. 4, у пацієнтів першої групи протягом лікування АСІТ відзначалась стійка динаміка покращення оцінки якості життя за ключовими параметрами. Статистично значущі відмінності (Q=5,75, p<0,05) між групами почали фіксуватись,

починаючи з 24-го місяця лікування. В обох групах через 36 міс після лікування відзначалось покращення якості життя, проте у другій групі цей показник суттєво не змінювався з 12-го місяця лікування.

Відповідно до даних табл. 5, у пацієнтів, що отримували АСІТ, спостерігали достовірне зниження (p<0,05) вираженості кашлю через 24 міс від початку лікування порівняно з початком лікування та другою групою. Відзначали посилення тенденції вираженості проявів кашлю, утрудненого дихання та візингу у другій групі, проте статистично значущих відмінностей протягом лікування виявлено не було. Отримані дані можуть свідчити про вищий ризик розвитку БА у дітей із АР, які не отримують АСІТ.

Значення медіани оцінки вираженості скарг за шкалою ВАШ з урахуванням 95%ДІ, всіх оцінених ознак (назальні, позаназальні та якість життя) представлено на рисунку.

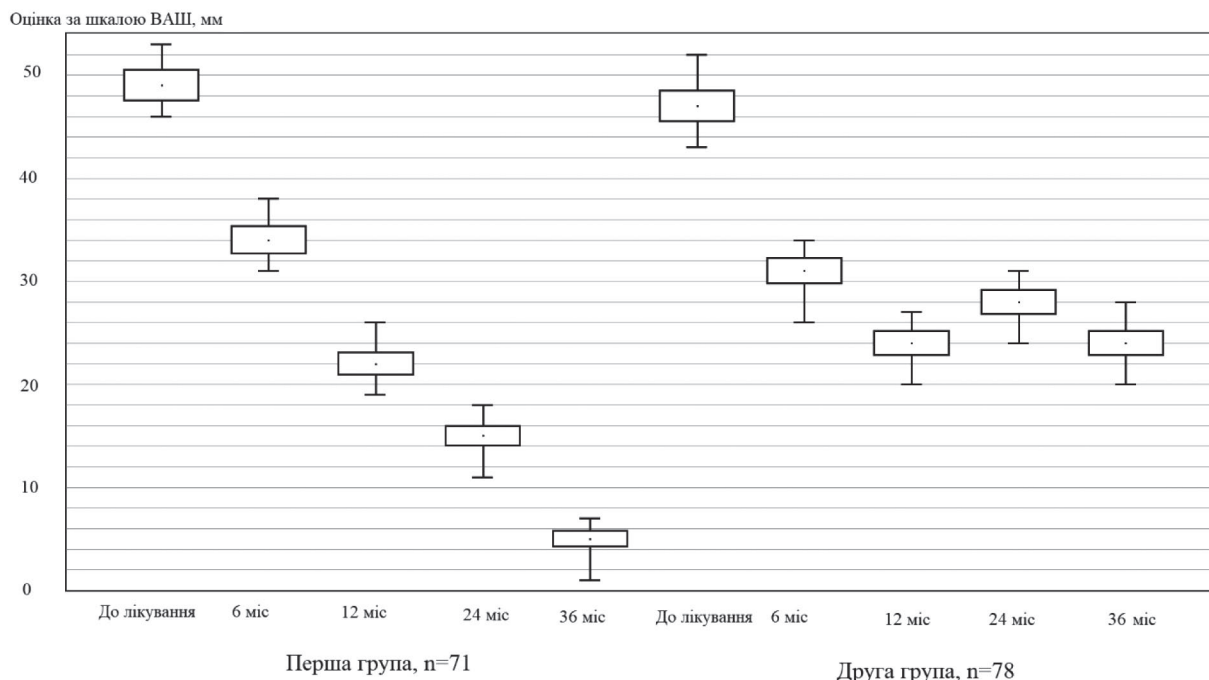
У дітей, що отримували АСІТ, відзначали достовірно (p<0,05) стійке зменшення вираженості про-

Таблиця 5

Динаміка оцінки супутніх скарг у дітей з АР та сенсibiliзацією до КДП протягом лікування (мм, МЕ (Q1:Q3))

Термін лікування Симптом	Перша група, n=71					Друга група, n=78				
	До лікування	6 міс	12 міс	24 міс	36 міс	До лікування	6 міс	12 міс	24 міс	36 міс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кашель	25 (0:44) <sup>4,5</sup>	15 (0:41)	8 (0:31)	1 (0:20) <sup>1,9</sup>	1 (0:24) <sup>1,10</sup>	15 (0:45)	18 (0:45)	9 (0:47)	31 (7:61) <sup>4</sup>	22 (0:51) <sup>5</sup>
Утруднене дихання, візинг	1 (0:32)	2 (0:22)	4 (0:28)	7 (0:25)	2 (0:25)	6 (0:29)	4 (0:30)	8 (0:29)	1 (0:32)	9 (0:26)

Примітки: від 1 до 10 – відмінності достовірні (p<0,05) між зазначеним етапом лікування з даними у відповідній колонці, позначений вказаною цифрою.



**Значення медіани оцінки вираженості скарг за шкалою ВАШ з урахуванням 95%ДІ для всіх оцінених ознак (назальні симптоми, позаназальні симптоми та оцінка якості життя)**

явів АР протягом усього періоду лікування, тоді як у групі контролю найбільш виражений ефект був досягнутий на першому році лікування, після чого статистично значущих відмінностей не зафіксовано.

Частота загострень АР в обстежених дітей із сенсibilізацією до КДП наведена у табл. 6.

Згідно з даними табл. 6, пацієнти, що отримували АСИТ, починаючи з третього року лікування, рідше звертались зі скаргами на АР до лікарів порівняно з контрольною групою. В обох групах фіксували зниження кількості загострень АР, починаючи з другого року лікування.

Проведені дослідження дозволили визначити переваги та ефективність поєднаного застосування АСИТ із базисною терапією у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП. Перевагами даного методу є прогресуюче покращення клінічного стану пацієнтів, що проявлялось зниженням вираженості клінічних симптом, покращенням якості життя та зниженням частоти загострень. При використанні лише базисної терапії у поєднанні з елімінаційними заходами, динаміка покращення стану пацієнтів ві-

значалась лише в перший рік з певною тенденцією до покращення, а за окремими симптомами – і до погіршення, в наступні роки без статистично достовірних відмінностей.

За даними досліджень щодо ефективності застосування АСИТ у пацієнтів із сенсibilізацією до КДП, термін появи позитивного клінічного ефекту залежить від типу екстракту, що застосовувався для лікування, та в середньому становив 3–5 років. При використанні нативних алергенів, що не були полімеризовані та адсорбовані на окремому носії, тривалість досягнення клінічного ефекту становила від 5 до 9 років в окремих випадках [8, 12, 22]. У нашому дослідженні з використанням сучасних високополімеризованих екстрактів статистично значущі відмінності між групами пацієнтів почали спостерігатись з 24-го місяця лікування, проте для забезпечення більш вираженого і стійкого позитивного ефекту лікування має проводитись не менше ніж 36 міс.

У дослідженнях, де вивчали динаміку вираженості проявів окремих симптомів у дітей із АР, які отримували лікування АСИТ, найбільш вираженими симпто-

Таблиця 6

**Частота загострень АР в обстежених дітей із сенсibilізацією до КДП**

Термін лікування / Симптоми	Перша група, n=71				Друга група, n=78			
	До лікування	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	12 міс.	24 міс.	36 міс.
	1	2	3	4	5	6	7	8
Кількість загострень на рік	7 (4:11) <sup>3,4,5</sup>	5 (1:8) <sup>1,5</sup>	4 (1:7) <sup>1</sup>	2 (1:4) <sub>1,3,10</sub>	7 (4:10) <sup>9,10</sup>	4 (1:10)	4 (1:7) <sup>6</sup>	4 (1:7) <sup>5,6</sup>

Примітки: від 1 до 10 – відмінності достовірні (p<0,05) між зазначеним етапом лікування з даними у відповідній колонці, позначеній вказаною цифрою.

мами, що турбували пацієнтів до початку лікування, була ринорея і закладеність носа. Через 1 рік після лікування найменше пацієнтів турбувало утруднення носового дихання та чхання, проте зберігався свербіж у носі [23, 24]. У цьому дослідженні скарги у пацієнтів з АР до початку лікування відповідали іншим дослідженням, проте діти значно швидше отримували покращення з приводу таких симптомів, як ринорея і свербіж у носі, тоді як закладеність носа і чхання залишалися більш помітними до 2-го року лікування.

Кількість загострень у пацієнтів із персистуючим алергічним ринітом та сенсibilізацією до КДП може суттєво коливатись та залежить від низки супутніх факторів, зокрема інших захворювань, умов проживання та епідеміологічної ситуації щодо окремих інфекційних хвороб. Згідно з результатами дослідження, цей показник становить від 6 до 11 загострень на рік [8]. Показник медіани кількості загострень в обстежених дітей становив 7 (4:11) загострень на рік до початку лікування. Через 36 міс цей показник становив 2 (1:4) загострення на рік у пацієнтів, що отримували АСИТ у поєднанні з базисною терапією, та 4 (1:7) загострень у дітей, що отримували лише базисну терапію.

Результати окремих досліджень [25] свідчать, що значно частіше звернення пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів КДП відбувається при погіршенні якості життя. Дослідники зазначають, що цей показник є важливим під час оцінювання ефективності лікування, адже значна частина пацієнтів очікує від лікування насамперед покращення якості життя. У проведеному нами дослідженні застосування АСИТ у поєднанні з базисною терапією ефективніше покращувало якість життя дітей порівняно з ізольованим використанням базисної терапії, починаючи з 24-го місяця лікування, що має важливе значення для прихильності до лікування.

За результатами проведеного дослідження була виявлена висока ефективність застосування високополімеризованих екстрактів алергенів, що адсорбовані на гелі з гідроксиду алюмінію для АСИТ у поєднанні з базисною терапією та заходами з ерадикації алергенів КДП. Під час проведення АСИТ та базисної терапії відзначалась позитивна динаміка вираженості основних скарг, починаючи з 6-го місяця лікування. Після 24 міс лікування зареєстроване статистично достовірне зменшення вираженості основних скарг та покращення якості життя у пацієнтів із застосуванням АСИТ порівняно з групою, що отримувала лише базисну терапію.

## ВИСНОВКИ

1. У дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП при проведенні АСИТ та базисної терапії відзначалась позитивна динаміка вираженості основних скарг за шкалою ВАШ, починаючи з 6-го місяця лікування. Після 24 міс лікування зареєстроване статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення вираженості основних скарг у пацієнтів, що отримували АСИТ, порівняно з групою, якій призначали тільки базисну терапію.

2. У пацієнтів із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП на тлі базисної терапії із застосуванням АСИТ відзначали статистично достовірну ( $p < 0,05$ ) позитивну динаміку покращення показників якості життя протягом усього періоду лікування.

3. При застосуванні АСИТ та базисної терапії у дітей із персистуючим АР та сенсibilізацією до алергенів КДП на третьому році лікування спостерігалось статистичне достовірне зменшення частоти загострень АР порівняно з групою, що отримувала тільки базисну терапію.

## Відомості про авторів

**Марушко Юрій Володимирович** – д-р. мед. наук, проф., завідувач, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (068) 024-22-39. E-mail: iurii.marushko@gmail.com  
ORCID:0000-0001-8066-9369

**Галушко Богдан Леонідович** – асистент, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (063) 304-77-20. E-mail: gallushko@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7899-5309

## Information about authors

**Marushko Yuri V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Postgraduate Pediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (068) 024-22-39. E-mail: iurii.marushko@gmail.com  
ORCID:0000-0001-8066-9369

**Halushko Bogdan L.** – MD, Assistant of Professor, Department of Postgraduate Pediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (063) 304-77-20. E-mail: gallushko@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7899-5309

## ПОСИЛАННЯ

- Song M, Hwang S, Son E, Yeo HJ, Cho WH, Kim TW, et al. Geographical Differences of Risk of Asthma and Allergic Rhinitis according to Urban/Rural Area: a Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Urban Health.* 2023;100(3):478-92. doi: 10.1007/s11524-023-00735-w.
- Shweta A, House SA. Allergic Rhinitis [Internet]. *StatPearls*; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538186/>.
- Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):261-78. doi: 10.1016/j.iacl.2015.12.004.
- Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(2):51. doi: 10.1186/s13223-018-0280-7.
- Asaria M, Dhami S, van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy.* 2018;73(2):269-83. doi: 10.1111/all.13254.
- Diamant Z, van Maaren M, Muraro A, Jesenak M, Striz I. Allergen immunotherapy for allergic asthma: The future seems bright. *Respir Med.* 2023;210:107125. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107125.
- Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinocconjunctivitis. *Curr Treat*

- Options Allergy. 2018;5(3):275-90. doi: 10.1007/s40521-018-0176-2.
8. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;13:100275. doi: 10.1016/j.lanep.2021.100275.
9. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):317-28. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1.
10. Jakalski M, Bozek A, Canonica GW. Responders and nonresponders to pharmacotherapy and allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2896-902. doi: 10.1080/21645515.2019.1614397.
11. Gerth van Wijk R. Positive and negative AIT trials: What makes the difference? *Allergo J Int.* 2018;27(6):167-72. doi: 10.1007/s40629-018-0058-y.
12. Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N, Fritzsche B. Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(2):445-52.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.024.
13. Rodriguez-Dominguez A, Berings M, Rohrbach A, Huang HJ, Curin M, Gevaert P, et al. Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1097-108. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.029.
14. Walsemann T, Buttger M, Traidl S, Schwager C, Gelsen A, Freimooser S, et al. Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases. *Allergy.* 2023;78(3):731-42. doi: 10.1111/all.15553.
15. Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. *Mod Pediatr. Ukr.* 2022;126(6):30-6. doi: 10.15574/SP.2022.126.30.
16. Yuriev S, Rodinkova V, Mokin V, Varchuk I, Sharikadze O, Marushko Y, et al. Molecular sensitization pattern to house dust mites is formed from the first years of life and includes group 1, 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7 and Der p 21 allergens. *Clin Mol Allergy.* 2023;21(1):1. doi: 10.1186/s12948-022-00182-z.
17. Carnes J, Gallego MT, Moya R, Iraola V. Allergoids for Allergy Treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):110-19. doi: 10.2174/1872213X12666180221155908.
18. Compalati E, Incorvaia C, Cavaliere C, Masieri S, Gargiulo A, Mistrello G, et al. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(5):195-204. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142.
19. Klimek L, Schmidt-Weber CB, Kramer MF, Skinner MA, Heath MD. Clinical use of adjuvants in allergen immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):599-610. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292133.
20. Bousquet J, Schynemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
21. Priya V. GINA report for asthma. *Lancet.* 2023;11(7):589. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00230-8.
22. Nelson HS. Immunotherapy for house-dust mite allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):264-72. doi: 10.2500/aap.2018.39.4145.
23. Zubchenko S. Study of the effectiveness of allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Acta Probl Mod Med: Bul Ukr M Stomatol Acad.* 2020;20(4):48-53. doi: 10.31718/2077-1096.20.4.48.
24. Sharikadze EV. Effectiveness of modern allergy diagnostics and allergen-specific therapy in children of the first 5 years of life. *Clin Immunol Allergy Infect Dis.* 2015;(3):47.
25. Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;(13):36. doi: 10.1186/s13223-017-0208-7.

*Стаття надійшла до редакції 17.11.2023. – Дата першого рішення 24.11.2023. – Стаття подана до друку 25.12.2023*