

Можливості сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії в дітей дошкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів

О. В. Шарикадзе*^{A,B,C,D}, О. М. Охотнікова^{E,F}

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначення ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) у дітей дошкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів цвілевих грибів *Alternaria alternata*.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 447 дітей віком $4,1 \pm 0,9$ (від 3 до 7) року з верифікованими діагнозами алергічної бронхіальної астми та/або алергічного риніту. У 58 пацієнтів (I група) з доведеною сенсibiliзацією до мажорних алергенів *Alternaria alternata* оцінювали ефективність сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії, що тривала протягом 3 років, за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) і рівнем sIgE до мажорного компонента альтернативі Alt a1. 27 дітей (II група), які отримували тільки базисну терапію, увійшли у групу порівняння.

Результати. У пацієнтів першої групи, які протягом 3 років отримували СЛІТ, встановили вірогідне зниження носових симптомів: чхання – з 29 (26; 31) мм до 8 (6; 11) мм ($p = 0,008$); ринорея – з 29 (26; 34) мм до 5 (4; 6) мм ($p = 0,012$); свербіння – з 20 (17; 23) мм до 5 (4; 6) мм ($p = 0,002$); закладеність носа – з 29 (25; 35) мм до 7 (5; 9) мм ($p = 0,016$) порівняно з вихідним рівнем. Аналогічну динаміку визначили щодо неносових симптомів: свербіж очей, почервоніння очей і виділення з очей, – що вірогідно зменшилися (з 26 (23; 31) мм до 5 (3; 7) мм ($p = 0,007$), з 29 (26; 36) мм до 4 (3; 6) мм ($p = 0,014$) і з 29,5 мм до 5,0 (4; 7) мм ($p = 0,003$) відповідно) порівняно з вихідними значеннями. Крім того, встановили вірогідне зниження таких показників як кашель та утруднене дихання з 54 (46; 61) мм до 7 (6; 9) мм ($p = 0,013$) і з 50 (39; 57) мм до 7 (5; 9) мм ($p = 0,011$). Варто відзначити також, що на тлі 3-річної СЛІТ у пацієнтів I групи виявили вірогідно нижчі показники усіх симптомів алергопатології (за шкалою ВАШ) порівняно з пацієнтами, які були тільки на базисній терапії.

Висновки. Результати дослідження показали, що використання сублінгвальної імунотерапії в дітей із сенсibiliзацією до грибів роду *Alternaria alternata* та наявністю клінічних проявів алергічного риніту і/або алергічної бронхіальної астми є ефективним і безпечним методом лікування та дає змогу швидко (протягом перших 6 місяців) досягти контролю над симптомами захворювання.

Ключові слова:

сублінгвальна імунотерапія, алерген-специфічна імунотерапія, діти, алергічна астма, цвіль *Alternaria alternata*.

Патологія. 2020.

Т. 17, № 1(48).

С. 75-79

*E-mail:

sharikadzelena@gmail.com

Possibilities of sublingual allergen-specific immunotherapy in preschool children with sensitization to mold fungus allergens

O. V. Sharikadze, O. M. Okhotnikova

Purpose. Determination of the efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) in preschool children with sensitization to allergens of mold *Alternaria alternata*.

Materials and methods. The study involved 447 children aged 4.1 ± 0.9 years (from 3 to 7 years old), with verified diagnoses of allergic bronchial asthma and/or allergic rhinitis. In 58 patients with proven sensitization to *Alternaria alternata* major allergens, the efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) was assessed, which was carried out for 3 years and evaluated using a visual analogue scale (VAS) and the sIgE level to the major component of *Alternaria* Alt a1. 27 children (group II) who received exclusively basic therapy were included in the comparison group.

Results. During three years, SLIT in patients of the first group showed a significant decrease in the frequency of nasal symptoms: sneezing from 29 (26; 31) mm to 8 (6; 11) mm ($P = 0.008$), rhinorrhea from 29 (26; 34) mm to 5 (4; 6) mm ($P = 0.012$), itching from 20 (17; 23) mm to 5 (4; 6) mm ($P = 0.002$) mm and nasal congestion from 29 (25; 35) mm to 7 (5; 9) mm ($P = 0.016$) compared with the initial level. Similar dynamics were observed with the nasal symptoms itching of the eyes, redness of the eyes and discharge from the eyes, which significantly decreased from 26 (23; 31) mm to 5 (3; 7) mm ($P = 0.007$), from 29 (26; 36) mm to 4 (3; 6) mm ($P = 0.014$) and from 29.5 mm to 5.0 (4; 7) mm ($P = 0.003$) in comparison with the initial values. Dynamics were also observed in relation to asthma symptoms, namely, the cough and shortness of breath indices reliably decreased from 54 (46; 61) mm to 7 (6; 9) mm ($P = 0.013$) and from 50 (39; 57) mm to 7 (5; 9) mm ($P = 0.011$) compared to baseline values. It should be noted that the indicators of VAS in children after the end of the SLIT course were significantly lower than those in children who received basic therapy.

Conclusions. The study showed that the use of sublingual immunotherapy in children with sensitization to mold *Alternaria alternata* and the presence of clinical manifestations of allergic rhinitis and / or allergic bronchial asthma, is an effective and safe treatment method and allows to gain control over symptoms of the disease quickly (within the first 6 months).

Key words:

sublingual immunotherapy, immunologic desensitization, children, allergic asthma, mold *Alternaria alternata*.

Pathologia

2020; 17 (1), 75-79

Ключевые слова:

сублингвальная
иммуноterapia,
аллерген-
специфическая
иммуноterapia,
дети,
аллергическая
астма, плесень
Alternaria alternata.

Патология. 2020.
Т. 17, № 1(48).
С. 75-79

Возможности сублингвальной алергенспецифической иммунотерапии у детей дошкольного возраста с сенсibilизацией к алергенам плесневых грибов

А. В. Шарикадзе, А. Н. Охотникова

Цель работы – определение эффективности сублингвальной алерген-специфической иммунотерапии (СПИТ) у детей дошкольного возраста с сенсibilизацией к алергенам плесневых грибов *Alternaria alternata*.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 447 детей в возрасте $4,1 \pm 0,9$ (от 3 до 7) года с верифицированными диагнозами аллергической бронхиальной астмы и/или аллергического ринита. У 58 пациентов с доказанной сенсibilизацией к мажорным алергенам *Alternaria alternata* оценивали эффективность сублингвальной алерген-специфической иммунотерапии, которую проводили в течение 3 лет, с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и по уровню sIgE к мажорному компоненту альтернэрии Alt a1. 27 детей (II группа), которые получали базисную терапию, вошли в группу сравнения.

Результаты. У пациентов первой группы, которые получали СПИТ в течение 3 лет, установлено достоверное снижение носовых симптомов: чихание – с 29 (26; 31) мм до 8 (6; 11) мм ($p = 0,008$), ринорея – с 29 (26; 34) мм до 5 (4; 6) мм ($p = 0,012$), зуд – с 20 (17; 23) мм до 5 (4; 6) мм ($p = 0,002$) мм и заложенность носа – с 29 (25; 35) мм до 7 (5; 9) мм ($p = 0,016$) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичная динамика отмечена относительно неносовых симптомов: зуд глаз, покраснение глаз и выделения из глаз, которые достоверно уменьшились (с 26 (23; 31) мм до 5 (3; 7) мм ($p = 0,007$), с 29 (26; 36) мм до 4 (3; 6) мм ($p = 0,014$) и с 29,5 мм до 5,0 (4; 7) мм ($p = 0,003$) соответственно) по сравнению с исходными значениями.

Кроме того, определено достоверное снижение таких показателей, как кашель и затрудненное дыхание с 54 (46; 61) мм до 7 (6; 9) мм ($p = 0,013$) и с 50 (39; 57) мм до 7 (5; 9) мм ($p = 0,011$). Стоит отметить, что показатели ВАШ у детей после окончания курса СПИТ были достоверно ниже аналогичных показателей у детей, которые получали базисную терапию.

Выводы. Результаты исследования показали, что использование сублингвальной иммунотерапии у детей с сенсibilизацией к грибам рода *Alternaria alternata* и наличием клинических проявлений аллергического ринита и/или аллергической бронхиальной астмы – эффективный и безопасный метод лечения, позволяющий быстро (в течение первых 6 месяцев) достичь контроля над симптомами заболевания.

Цвілеві гриби існують майже 200 млн років. Це еукаріотичні організми, які живуть як сапрофіти, паразити або симбіонти у своїх рослинних або тваринних господарях. Поширеність цвілевих грибів у природі пов'язана з їхніми необмеженими можливостями пристосування до факторів зовнішнього середовища. Вони ростуть усередині та ззовні будинків, майже в будь-якому субстраті; оптимальні умови – за температури від 18 °C до 32 °C. Цвілеві гриби відрізняються невибагливістю до середовища проживання та їжі [2,6,7].

Серед грибів, які паразитують на тваринах і людині, більшість – аскоміцети. Це цвіль, що пошкоджує рослини та харчові продукти, є біодеструктором. Крім того, аскоміцети викликають IgE-залежні алергічні реакції.

Гриби роду *Alternaria* – найпоширеніші грибні аероалергени, що характеризуються розвитком сезонних піків, насамперед під час дощового сезону і з квітня до жовтня [2–4,11]. Група вчених під керівництвом David Denning показала, що понад 6,5 млн людей мають важку астму з грибковою сенсibilізацією [5]. В останні роки на території України також відзначають збільшення рівня сенсibilізації до цвілі. За даними оглядів літератури, це доведений фактор ризику розвитку алергічного риніту й астми [1].

Доведено, що підвищені рівні спорів *Alternaria* в атмосфері корелюють зі збільшенням кількості госпіталізацій і смертності від астми [9]. Незважаючи на підвищений інтерес до проблеми, досі недостатньо інформації щодо визначення рівня сенсibilізації в дітей і підлітків з астмою, ринітом та/або екземою, а також можливості використання алерген-специфічної імунотерапії в цих пацієнтів.

Мета роботи

Визначити ефективність сублингвальної алерген-специфічної імунотерапії в дітей дошкольного віку з сенсibilізацією до алергенів цвілевих грибів *Alternaria alternate*.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне когортне дослідження 447 дітей віком $4,1 \pm 0,9$ (від 3 до 7) роки з верифікованими за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016–2017) діагнозами алергічної бронхіальної астми та/або алергічного риніту протягом 3 років (2015–2017).

На кафедрі педіатрії № 1 НМАПО імені П. Л. Шупика всім дітям виконали дослідження за допомогою шкірного прик-тесту (ШПТ), використовуючи алергенні екстракти європейської панелі респіраторних алергенів Діатер (Іспанія). Сенсibilізація до *Alternaria alternata* підтверджена наявністю пухиря з діаметром понад 3 мм за наявності позитивного (понад 3 мм) тесту з гістаміном і негативного (менше ніж 3 мм) тесту з фізіологічним розчином.

Визначення специфічного IgE до мажорних алергенів *Alternaria alternata* – Alt a1 здійснювали за допомогою імунофлуоресцентного методу на базі автоматизованого аналізатора ImmunoCAP-200 в МЛ «Діла» (Київ). З метою лікування використовували лікувальні екстракти Діатер (Іспанія) для під'язикового введення, які містили алерген *Alternaria alternata* 0,175 НЕР₀ алергена в 1 мл.

Ефективність лікування оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), показники якої

Таблиця 1. Алгоритм прогнозу сублінгвальної алерген-специфічної терапії в дітей дошкільного віку з сенсibilізацією до цвілевих грибів *Alternaria alternata*

ШПТ «+»	ШПТ «+»	ШПТ «+»/«-»
Alt a1 «+»	–	Alt a1 «-»
Висока	Середня	Низька

Таблиця 2. Показники ВАШ у дітей на тлі сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії та дітей групи порівняння з сенсibilізацією до цвілевих грибів

Ознака, мм (0–100)	1 група (n = 58)					2 група (n = 27)				
	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Верхні симптоми										
Чхання ¹	29 (26; 31)	17 (14; 19)*	10 (8; 13)*	8 (6; 11)*	5 (4; 7)*	30 (27; 34)	23 (18; 25)*	19 (16; 21)*	20 (16; 23)	21 (19; 25) [^]
Ринорея ¹	29 (26; 34)	24 (20; 27)*	19 (17; 22)*	12 (10; 14)*	5 (4; 6)*	28 (22; 35)	22 (18; 26)*	17 (15; 22)*	24 (21; 29)	26 (23; 29) [^]
Свербіж носа ¹	20 (17; 23)	12 (9; 14)*	10 (8; 12)*	6 (4; 7)*	5 (4; 6)*	20 (17; 22)	14 (11; 16)	13 (11; 16)*	13 (12; 16)*	15 (11; 18) [^]
Закладеність носа ¹	29 (25; 35)	26 (22; 28)	20 (16; 25)*	11 (9; 14)*	7 (5; 9)*	27 (24; 30)	21 (17; 23)	18 (15; 20)	25 (20; 28)	21 (18; 23) [^]
Свербіж очей ²	26 (23; 31)	16 (14; 18)*	12 (9; 14)*	9,5 (8; 11)*	5 (3; 7)*	23 (20; 28)	16 (12; 19)	14 (11; 15)	22 (19; 23)	19 (16; 23) [^]
Почервоніння очей ²	29 (26; 36)	20,5 (17; 25)	14 (12; 17)*	11 (9; 14)*	4 (3; 6)*	29 (22; 33)	22 (16; 28)	14 (13; 18)*	23 (18; 26)	26 (21; 33) [^]
Виділення з очей ²	29,5 (26; 34)	20 (17; 26)	14 (12; 17)*	8 (7; 10)*	5 (4; 7)*	31 (25; 35)	22 (18; 25)	18 (15; 23)*	22 (17; 25)	29 (24; 33) [^]
Нижні симптоми (симптоми астми)										
Утруднене дихання	54 (46; 61)	35 (30; 41)*	14 (11; 17)*	9 (7; 11)*	7 (6; 9)*	45 (41; 51)	33 (26; 37)	28 (23; 36)*	32 (28; 47)*	40 (32; 44) [^]
Кашель	50 (39; 57)	34,5 (25; 41)*	22 (16; 26)*	13,5 (10; 16)*	7 (5; 9)*	55 (47; 67)	36 (33; 40)*	26 (20; 30)*	33 (29; 36)*	37 (33; 42) [^]

*: $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями; [^]: $p < 0,05$ – різниця між групами дослідження на 36 місяці терапії; **1**: носові симптоми, **2**: неносові симптоми.

перераховані у відповідні бали, та за динамікою рівня специфічних IgE Alt a1.

Батьки хворих і практично здорових дітей дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали, застосовуючи пакет програм Statistica 10.0.228.8 (ліцензійний № 999K347150-W) та Excel версії 14.0.7237.5000 (Microsoft Corp., USA). Непараметричний тест Wilcoxon's використовували для порівняння показників у зв'язаних групах з розподілом, що відрізнявся від нормального, і наводили як $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для порівняння в незалежних групах використовували критерій Мана-Уїтні. Т-критерій Стьюдента застосовували для аналізу показників з нормальним розподілом, які наведені як середнє арифметичне (M) за результатами кожного дослідження \pm стандартне відхилення (SD). Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати

За результатами ШПТ, сенсibilізація до екстракту цвілевих грибів *Alternaria alternata* виявлена у 447 дітей. Більшість обстежених (91,1 %) мала ко-сенсibilізацію, що пов'язана з побутовими алергенами кліщів домашнього пилу, алергенами домашніх тварин, менше – з пилоквитами алергенами. Серед усіх обстежених моносенсibilізація виявлена лише в 40 (8,9 %) дітей.

Для визначення пацієнтів, яким необхідне призначення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ), використовували алгоритм, що наведений у таблиці 1.

За результатами молекулярної алергодіагностики, СЛІТ рекомендована 85 пацієнтам із високим (100,0 % осіб) прогнозом ефективності, з-поміж яких 58 (71,6 %) пацієнтів розпочали СЛІТ екстрактом

Alternaria alternata та увійшли в 1 групу дослідження; 27 (28,4%) пацієнтів відмовилися від СЛІТ та утворили групу порівняння (2 група).

Між групами дослідження не було вірогідної різниці за клініко-лабораторними показниками. У дітей обох груп дослідження з сенсibilізацією до *Alternaria alternata* найчастіше спостерігали симптоми ринореї і закладеності носа, рідше – утруднене дихання та кашель, які виявляли здебільшого в моносенсibilізованих дітей. Цей факт можна пояснити наявністю великої кількості полісенсibilізованих дітей до різних груп алергенів. Відомості фахової літератури підтверджують наші спостереження, що моносенсibilізація до *Alternaria alternata* частіше асоційована з симптоматикою бронхіальної астми [9–11]. Результати трирічного оцінювання клінічної ефективності СЛІТ за показниками ВАШ наведені в таблиці 2.

За даними таблиці 2, СЛІТ тривалістю 3 роки в пацієнтів першої групи в результаті показала вірогідне зниження носових симптомів: чхання – з 29 (26; 31) мм до 8 (6; 11) мм ($p = 0,008$); ринореї – з 29 (26; 34) мм до 5 (4; 6) мм ($p = 0,012$); свербіж – з 20 (17; 23) мм до 5 (4; 6) мм ($p = 0,002$); закладеності носа – з 29 (25; 35) мм до 7 (5; 9) мм ($p = 0,016$) порівняно з вихідним рівнем.

Аналогічна динаміка виявлена щодо неносових симптомів: свербіж очей, почервоніння очей і виділення з очей, – які вірогідно зменшилися з 26 (23; 31) мм до 5 (3; 7) мм ($p = 0,007$), з 29 (26; 36) мм до 4 (3; 6) мм ($p = 0,014$) та з 29,5 мм до 5 (4; 7) мм ($p = 0,003$) відповідно порівняно з вихідними значеннями.

Негативну динаміку спостерігали також щодо симптомів астми, як-от вірогідне зниження таких показників, як кашель та утруднене дихання з 54 (46; 61) мм до 7 (6; 9) мм ($p = 0,013$) та з 50 (39; 57) мм до 7 (5; 9) мм ($p = 0,011$) відповідно порівняно з початковими значеннями (табл. 2).

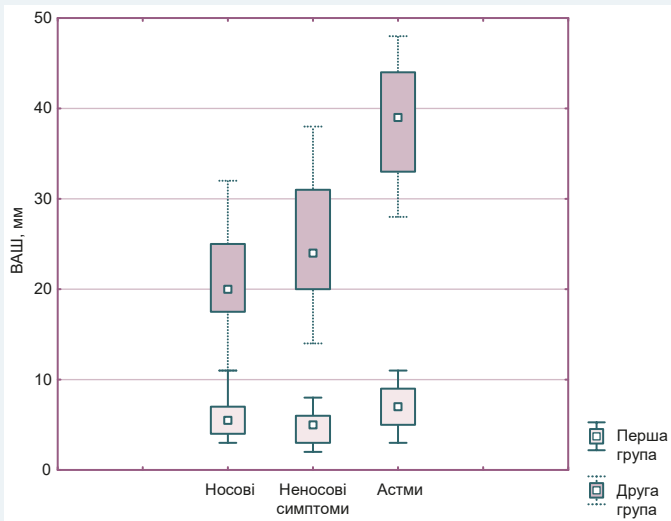


Рис. 1. Порівняльна характеристика результатів 3-річного лікування у групах дослідження з сенсibilізацією до алергенів цвілевих грибів за показниками ВАШ.

Варто відзначити, що на тлі 3-річної СЛІТ у пацієнтів 1 групи виявили вірогідно нижчі показники усіх симптомів алергопатології (за шкалою ВАШ) порівняно з пацієнтами, які були тільки на базисній терапії (рис. 1).

Так, через 3 роки лікування в пацієнтів 1 групи носові симптоми були вірогідно меншими порівняно з 2 групою – 5,5 (4; 7) проти 20 (17,5; 25), $p = 0,011$, як і неносові симптоми – 5 (3; 6) проти 24 (20; 31), $p = 0,027$ (рис. 1).

Подібну динаміку відмінностей між групами дослідження встановили також щодо симптомів астми, які виявлялись вірогідно меншими в пацієнтів першої групи – 7 (5; 9) проти 39 (33; 44), $p = 0,008$ (рис. 1).

На відміну від 1 групи, в пацієнтів 2 групи впродовж 3 років симптоматика періодично відновлювалась, що потребувало повторних курсів базисної терапії.

Ефективність лікування підтверджена також показником рівня специфічних IgE Alt a1 до початку та після завершення лікування. Так, до початку лікування у дітей 1 групи середній показник IgE Alt a1 становив $59,1 \pm 4,1$ kU/l, у дітей 2 групи – $64,27 \pm 7,40$ kU/l. Контроль показників після завершення терапії СЛІТ показав вірогідне ($p < 0,05$) зниження показника в 1 групі – $24,27 \pm 8,40$ kU/l, у групі порівняння – $89,6 \pm 8,1$ kU/l.

Безпека лікування в дітей має пріоритетне значення. Тому в першій групі дітей проаналізували розвиток побічних симптомів під час СЛІТ, який показав, що за весь час спостереження жодних несприятливих подій, пов'язаних із прийманням препарату, не зафіксовано.

Обговорення

Необхідність використання алерген-специфічної імунотерапії в дітей з алергічним ринітом і бронхіальною астмою для досягнення контролю, зменшення медикаментозного навантаження та профілактики ускладнень доведена в численних дослідженнях.

Так, у статті [8] обговорюються можливі наслідки та побічні дії проведення АСІТ, зокрема з використанням алергенів цвілі. Висновки свідчать про безпечність такої форми лікування.

Можливості сублінгвального методу АСІТ як менш травматичного та дозволеного до використання у дітей, починаючи з 3 років, ще вивчають. Водночас відкритими залишаються питання, що стосуються лікування грибковими алергенами: можливості профілактики розвитку бронхіальної астми, тривалості ефекту після завершення терапії.

У статті [4] обговорюються питання якості та ефективності вакцин, які використовують для лікування, а також ідеться про необхідність призначення моновакцин для запобігання протеолізу та зниженню ефективності лікування. Незважаючи на це, роботи, котрі стосуються СЛІТ, і результати нашого дослідження свідчать про її високу ефективність у дітей із сенсibilізацією до алергенів плісняви (*Alternaria alternata*). Особливе значення має своєчасність призначення, що може запобігти прогресуванню захворювання та розвитку ускладнень. Використання алгоритмів для призначення СЛІТ, що базуються на показниках молекулярної діагностики, поліпшує ефективність лікування. Зменшення показника sIgE Alt a1 із $59,1 \pm 4,1$ kU/l до $24,27 \pm 8,40$ kU/l після завершення проведення СЛІТ доводить необхідність своєчасного призначення імунотерапії дітям віком від 3 років.

У дітей, які отримували СЛІТ, показники ВАШ вірогідно поліпшилися порівняно з групою дітей, яким СЛІТ не призначали.

Висновки

1. У дітей дошкільного віку, які хворі на бронхіальну астму та/або алергічний риніт і сенсibilізовані до алергенів цвілі *Alternaria alternata*, використання сублінгвальної імунотерапії стандартизованими лікувальними екстрактами є ефективним і безпечним методом лікування.

2. Умовою ефективною терапії є необхідність використання сучасних алгоритмів діагностики з визначенням мажорних компонентів алергенів для виключення ризику перехресних реакцій на споріднені види цвілі.

3. Результати дослідження показали, що СЛІТ знижує частоту супутньої інфекційної патології в дітей, сенсibilізованих до алергенів *Alternaria alternata*, та запобігає розвитку бронхіальної астми в дітей із клінічними проявами алергічного риніту.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити вивчення ефективності СЛІТ алергенними екстрактами *Alternaria alternata* шляхом спостереження та контролю показників сенсibilізації для визначення ступеня досягнення толерантності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 16.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 13.01.2020

Відомості про авторів:

Шарикадзе О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Охотнікова О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Information about authors:

Sharikadze O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric No.1, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Okhotnikova O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head

of the Department of Pediatric No.1, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Шарикадзе Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 1, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Охотникова Е. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 1, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Рекалова О. М., Петренко Л. В. Фунгальна алергія у хворих на легку та середньої тяжкості бронхіальну астму: клінічні, функціональні, алергологічні, лабораторні особливості. *Український пульмонологічний журнал*. 2017. № 2. С. 19-22.
- [2] Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision / F. Bongomin, S. Gago, R. O. Oladele, D. W. Denning. *Journal of Fungi*. 2017. Vol. 3, Iss. 4. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
- [3] Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33 / S. Castanhinha, R. Sherburn, S. Walker et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136, Iss. 2. P. 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.016>
- [4] Coop C. A. Immunotherapy for Mold Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2014. Vol. 47, Iss. 3. P. 289-298. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8389-4>
- [5] Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs / D. W. Denning, C. Pashley, D. Hartl et al. *Clinical and Translational Allergy*. 2014. Vol. 4, Article 14. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-14>
- [6] Fungi: the neglected allergenic sources / R. Cramer, M. Garbani, C. Rhyner, C. Huitema. *Allergy*. 2014. Vol. 69, Iss. 2. P. 176-185. <https://doi.org/10.1111/all.12325>
- [7] Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergology International*. 2015. Vol. 64, Iss. 4. P. 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.007>
- [8] The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment / P. R. del Rio, C. Vidal, J. Just et al. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017. Vol. 28, Iss. 1. P. 60-70. <https://doi.org/10.1111/pai.12660>
- [9] Indoor Air Quality / J. M. Seguel, R. Merrill, D. Seguel, A. C. Campagna. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2017. Vol. 11, Iss. 4. P. 284-295. <https://doi.org/10.1177/1559827616653343>
- [10] Mold allergens in respiratory allergy: From structure to therapy / T. E. Twaroch, M. Curin, R. Valenta, I. Swoboda. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2015. Vol. 7, Iss. 3. P. 205-220. <https://doi.org/10.4168/air.2015.7.3.205>
- [11] Allergy in severe asthma / S. R. Del Giacco, A. Bakirtas, E. Bel et al. *Allergy*. 2017. Vol. 72, Iss. 2. P. 207-220. <https://doi.org/10.1111/all.13072>

References

- [1] Rekalova, E. M., & Petrenko, L. V. (2017). Funhalna alerhiia u khvorykh na lehkyy ta serednoy vazhkosti bronkhialnu astmu: klinichni, funktsionalni, alerholohichni, laboratorni osoblyvosti [Fungal allergy in patients with mild and moderate asthma: clinical, functional, allergic, laboratory features]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (2), 19-22. [in Ukrainian].
- [2] Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W. (2017). Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *Journal of Fungi*, 3(4), Article Unsp 57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
- [3] Castanhinha, S., Sherburn, R., Walker, S., Gupta, A., Bossley, C. J., Buckley, J., Ullmann, N., Grychtol, R., Campbell, G., Maglione, M., Koo, S., Fleming, L., Gregory, L., Snelgrove, R. J., Bush, A., Lloyd, C. M., & Saglani, S. (2015). Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(2), 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.016>

- [4] Coop, C. A. (2014). Immunotherapy for Mold Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 47(3), 289-298. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8389-4>
- [5] Denning, D. W., Pashley, C., Hartl, D., Wardlaw, A., Godet, C., Del Giacco, S., Delhaes, L., & Sergejeva, S. (2014). Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clinical and Translational Allergy*, 4, Article 14. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-14>
- [6] Cramer, R., Garbani, M., Rhyner, C., & Huitema, C. (2014). Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*, 69(2), 176-185. <https://doi.org/10.1111/all.12325>
- [7] Fukutomi, Y., & Taniguchi, M. (2015). Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergology International*, 64(4), 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.007>
- [8] del Rio, P. R., Vidal, C., Just, J., Tabar, A. I., Sanchez-Machin, I., Eberle, P., Borja, J., Bubel, P., Pfaar, O., Demoly, P., & Calderon, M. A. (2017). The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(1), 60-70. <https://doi.org/10.1111/pai.12660>
- [9] Seguel, J. M., Merrill, R., Seguel, D., & Campagna, A. C. (2017). Indoor Air Quality. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 11(4), 284-295. <https://doi.org/10.1177/1559827616653343>
- [10] Twaroch, T. E., Curin, M., Valenta, R., & Swoboda, I. (2015). Mold allergens in respiratory allergy: From structure to therapy. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 7(3), 205-220. doi:10.4168/air.2015.7.3.205
- [11] Del Giacco, S. R., Bakirtas, A., Bel, E., Custovic, A., Diamant, Z., Hamelmann, E., Heffler, E., Kalayci, O., Saglani, S., Sergejeva, S., Seys, S., Simpson, A., & Bjermer, L. (2017). Allergy in severe asthma. *Allergy*, 72(2), 207-220. <https://doi.org/10.1111/all.13072>