

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ЛИКОВА МАР'ЯНА АНАТОЛІЇВНА

УДК:616-056.3;616:612.017.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ У
ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА
АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ: ПОШИРЕНІСТЬ,
СПЕЦИФІЧНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ М.А. Ликова

Науковий керівник – ЗАЙКОВ Сергій Вікторович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Ликова М.А - Гіперчутливість до алергенів собаки у пацієнтів з бронхіальною астмою та алергічним ринітом: поширеність, специфічна діагностика та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2024 р.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, на базі ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», м Київ.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної алергології – вивченню поширеності гіперчутливості (ГЧ) до алергенів собаки серед пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями (АЗ), визначенню спектру сенсibiliзації до окремих алергенних білків собаки, розробленню алгоритму діагностики до алергенних білків собаки та оцінці ефективності алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) у осіб з алергічним ринітом (АР) та/або бронхіальною астмою (БА) з ГЧ до алергенів собаки.

На першому етапі дослідження проведений ретроспективний аналіз профілів сенсibiliзації до алергенних білків, в тому числі й тварин, серед пацієнтів, що звернулися в клініку алергології та імунології з ознаками можливої респіраторної алергопатології. Проаналізовано результати мультиплексного тесту ISAC у 553 осіб, які були розподілені за віком на 3 групи: діти віком 0-6 років, діти віком 7-18 років та особи віком 19 років та старше. Серед пацієнтів з підтвердженою сенсibiliзацією до алергенів собаки встановлено залежність клінічних симптомів від профілю сенсibiliзації до окремих алергенних білків. На другому етапі дослідження здійснений проспективний аналіз спектру сенсibiliзації до окремих алергенних білків собаки серед 102 пацієнтів з БА та/або АР та ГЧ до алергенів собаки, підтвердженою за допомогою шкірного прик-тесту (ШПТ), та встановлення

відповідності тяжкості симптомів БА та/або АР від спектру сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки. На третьому етапі дослідження проведений аналіз ефективності АСІТ стандартизованими алергенами собаки у 23 осіб з БА та/або АР після 1-го року лікування за допомогою оцінки динаміки клінічних даних та рівня специфічних IgG_4 (sIgG₄) до екстракту собаки до лікування та через рік після його початку.

Переважає більшість пацієнтів з респіраторними АЗ (73,3 %) була сенсibilізована більш ніж до 3 алергенних білків проти 26,7 % осіб з сенсibilізацією від 1-го до 3-х компонентів, а 59,3% – більш ніж до 5 алергенних білків. При цьому більшість (63,4 %) обстежених була сенсibilізована одночасно і до інгаляційних, і до харчових алергенів. Сенсibilізацію до алергенів тварин, як правило, в поєднанні з ГЧ до інших компонентів інгаляційних алергенів виявлено у 46,1 % дітей віком 0-6 років, у 62,8 % дітей віком 7-18 років та у 42,6 % дорослих осіб. Важливе місце в структурі сенсibilізації до інгаляційних алергенів займала ГЧ до алергенів домашніх тварин. У всіх вікових групах переважала сенсibilізація до кількох видів тварин, у переважній більшості до кішок та собак одночасно. При цьому моносенсibilізація лише до алергенів домашніх тварин діагностувалася значно рідше в усіх групах обстежених, а саме: у 3,1 % дітей віком 0-6 років, у 5,3 % дітей віком 7-18 років та у 4,8 % осіб дорослого віку. Серед пацієнтів, сенсibilізованих лише до одного виду алергену тварин, у всіх групах обстежених переважала сенсibilізація до алергенів кішки, а саме: 44,6 % від усіх сенсibilізованих до тварин у групі 0-6 років, 43,4 % – у групі 7-18 років, та 42,7 % – у групі дорослих осіб над ГЧ до алергенів собаки – 12,3 %, 6,6 % та 17,7 % випадків, відповідно, хоча остання також була достатньо частою. У всіх вікових групах обстежених переважала сенсibilізація до алергенів кількох видів тварин, в переважній більшості до двох, що може бути свідченням перехресної реактивності між алергенними білками різних видів тварин. Серед обстежених нами осіб за частотою сенсibilізації до алергенних білків, у всіх вікових групах переважала сенсibilізація до головного алергену кішки Fel d1 (утероглобін), у дітей ліпокаліни також викликали високу частоту сенсibilізації, зокрема Can f1 та

Fel d4, тоді як у групі дорослих осіб частота сенсibilізації до простатичного калікреїну собаки Can f5 займала друге місце (у 20.2% обстежених) за частотою після сенсibilізації до Fel d1 (40.3% пацієнтів). Слід також відзначити, що у молодшій (0-6 років) групі дітей, достатньо важливе місце посіла сенсibilізація до сироваткових глобулінів (Fel d2, Can f3, Equ c3), що могло бути пов'язаним з перехресною реактивністю до сироваткових альбумінів, що містяться в м'ясі та молоці ссавців, сенсibilізація до яких, як правило, частіше зустрічається у дітей молодшого віку. В структурі сенсibilізації до інших інгаляційних та харчових алергенних білків серед дорослих пацієнтів з БА та/або АР важливу роль відігравали головні компоненти пилоквих алергенів весняних дерев (Bet v1), лугових трав (Phl p1) та амброзії (Amb a1), а серед цілорічних алергенів – алергени кішки (Fel d1), кліщів побутового пилу (Der d1, Der f1 Der p2, Der f2) та цвілі *Alternaria alternata* (Alt a1). Серед алергенів кліщів побутового пилу важливо звернути увагу на визначення специфічних антитіл IgE до алергенного білка Der p23, оскільки відсутні дані про стандартизацію вакцин для АСІТ за цим білком.

У наступному етапі дослідження прийняли участь 85 осіб (83.3% від усіх обстежених цієї групи) з АР, 17 (16.7%) пацієнтів з БА, а у 12 (11.7% від усіх обстежених цієї групи) з 102 обстежених мало місце їх поєднання між собою. Більшість пацієнтів з легким перебігом АР були моносенсibilізовані до одного з головних алергенних білків собаки Can f1 (50 % випадків) або Can f5 (33,3 % осіб). Тоді як сенсibilізація до двох алергенних білків одночасно зустрічалась у цієї категорії пацієнтів значно рідше (4,2-12,5 % обстежених). У пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою формою АР профіль сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів виявився дещо іншим, оскільки у них переважала одночасна ГЧ до двох молекулярних компонентів (Can f1 та Can f5) у випадку АР середньої тяжкості (39,3 % осіб) та сенсibilізація до трьох компонентів (Can f1, Can f5 та Can f3) у пацієнтів з тяжкою формою АР (50 % спостережень). Серед обстежених пацієнтів з БА найчастішими компонентами, до яких виявлялася сенсibilізація, були головні алергени собаки Can f1 та Can f5, які зустрічалися в

якості моно- чи ко-сенсibilізації у всіх пацієнтів даної групи. При цьому частота моносенсibilізації до Can f1 та Can f5 майже однаково часто реєструвалася у пацієнтів з інтермітуючою та легкою персистуючою БА (у 50,0 % осіб та у 33,3 % осіб), одночасна сенсibilізація до Can f1 та Can f5 також майже однаково часто (у 50,0 % та у 33,3 % осіб) мала місце у осіб з інтермітуючою та середньотяжкою персистуючою БА, але рідше при легкій персистуючій астмі. Ко-сенсibilізація до Can f1 та Can f3 виявлялася з майже однаковою частотою лише у пацієнтів персистуючою легкою та середньотяжкою БА.

З метою оптимізації діагностики ГЧ до алергенів собаки у пацієнтів з БА та/або АР запропонований алгоритм, що розпочинається з ретельного збору скарг та анамнезу захворювання, а наступним етапом діагностики є ШПТ з алергеном лупи собаки, але при неможливості його виконання або наявності протипоказів для проведення шкірних тестів для виявлення сенсibilізації до відповідних алергенів доцільно застосувати визначення sIgE до екстракту лупи собаки. У випадку позитивного результату прик-тестування або виявлення специфічних sIgE до екстракту лупи собаки сенсibilізація до алергенів собаки є достовірно підтвердженою. Наступним діагностичним кроком для підтвердження істинної чи перехресної сенсibilізації до алергенів собаки є компонентна (молекулярна) діагностика за допомогою методу ImmunoCAP. З цією метою слід визначити наявність sIgE до головних (мажорних) Can f1, Can f5 та мінорного (перехресного) Can f3 алергенних компонентів собаки. У випадку виявлення сенсibilізації до ліпокаліну Can f1 істинна сенсibilізація до білків собаки вважається підтвердженою та у даної категорії пацієнтів можна прогнозувати високу ефективність АСІТ. У випадку позитивного результату тесту на sIgE до Can f5 підтверджується істинна сенсibilізація до алергенів собак-самців. При наявності моносенсibilізації до цього алергенного компоненту пацієнти можуть нормально переносити контакт з самками собаки, однак ефективність АСІТ у цьому випадку поки що не доведена. Одночасна ж сенсibilізація до Can f1 та Can f5 є прогностичним маркером більш тяжкого перебігу БА та/або АР і нижчої ефективності АСІТ. Позитивні результати тестування на sIgE до Can f3 свідчать

про перехресну сенсibiliзацію з сироватковими альбумінами інших ссавців та/або з продуктами харчування тваринного походження. У такому випадку АСИТ не буде ефективною. Для пацієнтів з негативним результатом ШПТ, але переконливими скаргами на симптоми БА та/або АР, розвиток та посилення яких спричинені контактом з собакою, пропонується використати можливості молекулярної діагностики, як наступний крок алергодіагностики, оскільки екстракти для шкірного тестування можуть не містити всіх клінічно значущих алергенних білків, що призведе до виникнення хибнонегативних результатів шкірного тестування з алергенами.

Метою заключного етапу нашого дослідження було оцінити ефективність АСИТ алергенами собаки після першого року лікування у пацієнтів з доведеною ГЧ до алергенів собаки. У дослідженні прийняли участь 23 особи з діагнозом АР і/або БА. АСИТ всім пацієнтам проводилась алергенним екстрактом – неінфекційні епідермальні алергени – алерген із шерсті собаки (ТОВ «Імунолог», Вінниця, Україна, реєстраційне посвідчення № UA/15012/01/01). Ефективність лікування оцінювали згідно вираженості симптомів та контролю над ними та порівняння рівнів специфічного IgG₄ (sIgG₄) до екстракту алергену собаки до початку та через рік від початку проведення АСИТ.

Вираженість симптомів АР у пацієнтів до лікування склала в середньому $10,9 \pm 1,2$ балів, що вказувало на середню вираженість симптомів захворювання, а після лікування – $6,6 \pm 0,7$ балів, тобто тяжкість симптомів зменшилась в цілому у 1,6 разів і змістилась з категорії “середня вираженість симптомів” у категорію “легкий ступінь симптомів”. Рівень контролю симптомів БА у пацієнтів змінився в середньому з $17,3 \pm 2,1$ балів до лікування до $21,0 \pm 2,5$ балів після лікування, тобто тяжкість симптомів зменшилась в цілому у 1,2 рази і змістилась з категорії “знижений контроль астми” у категорію “нормальний контроль астми”.

При визначенні рівнів sIgG₄ до екстракту собаки у пацієнтів з АР до лікування та через 1 рік після його початку з’ясувалося, що рівень блокуючих антитіл класу IgG₄ у обстежених цієї групи зріс у 6,5 разів (від 0,74 mg/l до 4,81

mg/l), а у осіб з БА – у 4,3 рази (від 1,03 mg/l до 4,4 mg/l), що корелювало з клінічною ефективністю АСІТ.

Після першого року застосування АСІТ виявилася ефективною у 78,3 % пацієнтів з БА та/або АР, але оскільки пацієнти продовжують лікування, то остаточні висновки щодо ефективності АСІТ можна буде зробити пізніше (через 3-5 років).

Наукова новизна одержаних результатів.

Отримані нові наукові дані щодо структуру сенсibilізації до алергенних білків тварин серед різних вікових категорій пацієнтів алергологічної клініки.

Визначено, що серед обстежених пацієнтів з АР та БА найчастіше сенсibilізацію викликали головні алергени собаки Can f1 та Can f5, причому у частини пацієнтів мала місце сенсibilізація до обох мажорних компонентів собаки.

Доведено, що одночасна сенсibilізація до 2 та більше алергенних білків собаки, асоціюється, з більш тяжким перебігом БА та/або АР.

Розроблено алгоритм ведення пацієнтів з БА та АР з ГЧ до алергенів собаки.

Визначено ефективність та безпечність АСІТ серед пацієнтів з БА та АР, сенсibilізованих до головних алергенних компонентів собаки Can f1 і Can f5.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення поширеності алергії до собак дає змогу посилити увагу до цієї важливої проблеми і покращити виявлення відповідних категорій пацієнтів.

Доведена залежність тяжкості перебігу БА та АР від молекулярного профілю сенсibilізації пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки, що дозволяє прогнозувати подальший перебіг цих захворювань та оптимізувати ведення пацієнтів.

Запропонована необхідність визначення молекулярного профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки для вибору тактики лікування пацієнтів, зокрема призначення їм АСІТ.

Доведена ефективність та безпечність АСІТ алергенами собаки у пацієнтів, сенсibilізованих до мажорних білків собаки.

Розроблено алгоритм діагностики ГЧ до алергенів собаки, який сприятиме підвищенню ефективності діагностики та лікування осіб з БА та АР, особливо з наявністю ГЧ до алергенів домашніх тварин.

Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів), кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро), кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль).

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), поліклінічного відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (місто Київ), клініки алергології та імунології «Форпост» (місто Київ), Київського міського алергоцентру комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №8 (місто Київ), медичного центру ТОВ «ЕЙРДОК» (місто Київ), алергоцентру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (місто Київ), обласного центру клінічної імунології та алергології Тернопільської обласної клінічної лікарні (місто Тернопіль), комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» Подільського району м. Києва, Центру алергічних захворювань

верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (місто Київ).

Публікації. Основні результати дослідження відображені у 9 наукових працях, зокрема у 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 – одноосібно), 3 тезах доповідей у матеріалах міжнародних конгресів.

Ключові слова: алергічні захворювання, бронхіальна астма, алергічний риніт, гіперчутливість, домашні тварини, сенсibiliзація, молекулярна діагностика, лікування алергічних захворювань, алергенспецифічна імунотерапія

ABSTRACT

Lykova M.A. - Hypersensitivity to dog allergens in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis: prevalence, specific diagnosis and treatment. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy field of knowledge - 22 "Health care", specialty - 222 "Medicine". – Ministry of Health of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2024

The dissertation work was completed at the department of phthiology and pulmonology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, in the clinic "Immunology and Allergology Forpost " LLC, Kyiv.

The dissertation was devoted to solving the current problem of modern allergology - studying the prevalence of hypersensitivity (HS) to dog allergens among patients with respiratory allergic diseases (RA), determining the spectrum of sensitization to individual dog allergen proteins, developing a diagnostic algorithm for dog allergen proteins and evaluating the effectiveness of allergen-specific immunotherapy (AIT) in persons with allergic rhinitis (AR) and/or bronchial asthma (BA) with HS to dog allergens.

At the first stage of the study, a retrospective analysis of sensitization profiles to allergenic proteins, including animals, among patients who applied to the clinic of allergology and immunology with signs of possible respiratory allergy pathology was carried out. The results of the ISAC multiplex test were analyzed in 553 people, who were divided by age into 3 groups: children aged 0-6 years, children aged 7-18 years and adult aged 19 years and older. Among patients with confirmed sensitization to dog allergens, the dependence of clinical symptoms on the profile of sensitization to individual allergenic proteins was established. At the second stage of the study, a prospective analysis of the spectrum of sensitization to individual dog allergenic proteins was performed among 102 patients with BA and/or AR and HS to dog allergens, confirmed by a skin prick test (SPT), and establishing the correspondence of the severity of BA and/or AR symptoms from the spectrum of sensitization to individual allergenic proteins of the dog. At the third stage of the study, an analysis of the

effectiveness of AIT with standardized dog allergens was performed in 23 people with BA and/or AR after the 1st year of treatment by evaluating the dynamics of clinical data and the level of specific IgG₄ (sIgG₄) to dog extract before treatment and one year after its initiation.

The vast majority of patients with respiratory allergic diseases (73.3%) were sensitized to more than 3 allergenic proteins, 26.7% of people with sensitization from 1 to 3 components, and 59.3% - to more than 5 allergenic proteins. At the same time, the majority (63.4%) of the examinees were simultaneously sensitized to inhalation and food allergens. Sensitization to animal allergens, as a rule, in combination with HS to other components of inhaled allergens was found in 46.1% of children aged 0-6 years, in 62.8% of children aged 7-18 years and in 42.6% of adults. An important place in the structure of sensitization to inhalant allergens was occupied by HS to allergens of domestic animals. In all age groups, sensitization to several species of animals prevailed, mostly to cats and dogs at the same time. At the same time, monosensitization only to pet allergens was diagnosed much less often in all groups of examined, namely: in 3.1% of children aged 0-6 years, in 5.3% of children aged 7-18 years and in 4.8% of adults age. Among patients sensitized to only one type of animal allergen, sensitization to cat allergens predominated in all groups examined, namely: 44.6% of all sensitized to animals in the 0-6 year group, 43.4% in the 7-18 group years, and 42.7% - in the group of adults over HG to dog allergens - 12.3%, 6.6% and 17.7% of cases, respectively, although the latter was also quite frequent. In all age groups of the examinees, sensitization to allergens of several species of animals prevailed, in the vast majority up to two, which may be evidence of cross-reactivity between allergenic proteins of different species of animals. Among the persons examined by us according to the frequency of sensitization to allergenic proteins, in all age groups sensitization to the main cat allergen Fel d1 (uteroglobin) prevailed, in children, lipocalins also caused a high frequency of sensitization, in particular San f1 and Fel d4, while in the group of adults the frequency sensitization to prostatic kallikrein of the dog Can f5 rank second in frequency after sensitization to Fel d1. It should also be noted that in the younger (0-6 years) group of children, sensitization to serum globulins (Fel d2, Can f3, Equ c3) took

a rather important place, which could be associated with cross-reactivity to serum albumins contained in the meat and milk of mammals, sensitization to which, as a rule, is more common in younger children. In the structure of sensitization to other inhaled and food-allergenic proteins among adult patients with BA and/or AR, the main components of spring tree pollen allergens (Bet v1), grasses (Phl p1) and ragweed (Amb a1) played an important role, and among year-round allergens – cat allergens (Fel d1), household dust mites (Der d1, Der f1 Der p2, Der f2) and *Alternaria alternata* mold (Alt a1). Among house dust mite allergens, it is important to pay attention to the determination of specific IgE antibodies to the allergenic protein Der p23, since there is no data on the standardization of vaccines for ASIT based on this protein.

In the next stage of the study, 85 people with AR, 17 patients with BA took part, and 12 of the 102 examined had a combination of them. The majority of patients with mild AR were monosensitized to one of the main dog allergen proteins Can f1 (50% of cases) or Can f5 (33.3% of people). Whereas sensitization to two allergenic proteins simultaneously occurred in this category of patients much less often (4.2-12.5% of the examined). In patients with moderate and severe AR, the profile of sensitization to molecular components of allergens turned out to be somewhat different, as simultaneous HC to two molecular components (Can f1 and Can f5) prevailed in the case of moderate AR (39.3% of people) and sensitization to of three components (Can f1, Can f5 and Can f3) in patients with a severe form of AR (50% of observations). Among the examined patients with BA, the most frequent components to which sensitization was detected were the main dog allergens Can f1 and Can f5, which occurred as mono- or co-sensitization in all patients of this group. At the same time, the frequency of monosensitization to Can f1 and Can f5 was almost equally often recorded in patients with intermittent and mild persistent AD (in 50.0% of people and in 33.3% of people), simultaneous sensitization to Can f1 and Can f5 was also almost equally often (in 50.0% and in 33.3% of people) occurred in people with intermittent and moderately severe persistent asthma, but less often in mild persistent asthma. Co-sensitization to Can f1 and Can f3 was detected with almost the same frequency only in patients with persistent mild and moderate BA. To optimize the diagnosis of HS to dog allergens in patients

with BA and/or AR, an algorithm is proposed, which begins with a careful collection of complaints and an anamnesis of the disease, and the next stage of diagnosis is SPT with the dog dander allergen, but if it is impossible to perform it or if there are contraindications for conducting skin tests to detect sensitization to relevant allergens, it is advisable to apply the definition of sIgE to the extract of dog dander. In the case of a positive result of the prick test or the detection of specific sIgE to the extract of dander of the dog, sensitization to allergens of the dog is reliably confirmed. The next diagnostic step to confirm true or cross-sensitization to dog allergens is component (molecular) diagnosis using the ImmunoCAP method. For this purpose, the presence of sIgE to the main (major) Can f1, Can f5 and minor (cross) Can f3 allergenic components of the dog should be determined. In the case of detection of sensitization to Can f1 lipocalin, true sensitization to dog proteins is considered confirmed and high efficiency of AIT can be predicted in this category of patients. In the case of a positive result of the sIgE test to Can f5, true sensitization to male dog allergens is confirmed. In the presence of monosensitization to this allergenic component, patients can normally tolerate contact with female dogs, but the effectiveness of AIT in this case has not yet been proven. Simultaneous sensitization to Can f1 and Can f5 is a prognostic marker of a more severe course of BA and/or AR and lower effectiveness of AIT.

Positive test results for sIgE to Can f3 indicate cross-sensitization with serum albumins of other mammals and/or with food products of animal origin. In this case, AIT will not be effective. For patients with negative SPT results, but convincing complaints of BA and/or AR symptoms, the development and exacerbation of which are caused by contact with a dog, it is suggested to use the possibilities of molecular diagnostics as the next step in allergy diagnosis, since extracts for skin testing may not contain all clinically significant allergens proteins, which will lead to false-negative results of skin testing with allergens.

The final stage of our study aimed to evaluate the effectiveness of AIT with dog allergens after the first year of treatment in patients with proven HS to dog allergens. 23 people with a diagnosis of RA and/or BA took part in the study. AIT was performed on all patients with an allergen extract - non-infectious epidermal allergens - an allergen

from dog fur ("Imunolog", Vinnytsia, Ukraine, registration certificate No. UA/15012/01/01). The effectiveness of the treatment was evaluated according to the severity of symptoms and their control, and a comparison of the levels of specific IgG₄ (sIgG₄) to the dog allergen extract before and one year after the start of AIT.

The severity of AR symptoms in patients before treatment was on average 10.9+1.2 points, which indicated the average severity of disease symptoms, and after treatment – 6.6+0.7 points, that is, the severity of symptoms decreased by a total of 1.6 times and shifted from the category of "average severity of symptoms" to the category of "mild degree of symptoms". The level of control of BA symptoms in patients changed on average from 17.3+2.1 points before treatment to 21.0+2.5 points after treatment, that is, the severity of symptoms decreased by a total of 1.2 times and shifted from the category of "reduced control asthma" to the category "normal asthma control".

When determining the levels of sIgG₄ to dog extract in patients with AR before treatment and 1 year after its initiation, it was found that the level of blocking antibodies of the IgG₄ class in the examined subjects of this group increased 6.5 times (from 0.74 mg/l to 4.81 mg/l), and in people with BA - 4.3 times (from 1.03 mg/l to 4.4 mg/l), which correlated with the clinical effectiveness of AIT.

After the first year of use, AIT was found to be effective in 78.3% of patients with AD and/or RA, but since patients continue treatment, final conclusions about the effectiveness of AIT can be made later (after 3-5 years).

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time in Ukraine, the structure of sensitization to allergenic animal proteins among different age categories of patients of an allergy clinic was determined.

It was determined that among the examined patients with AR and BA, sensitization was most often caused by the major dog allergens Can f1 and Can f5, and some patients had sensitization to both major dog components.

It has been proven that simultaneous sensitization to 2 or more dog allergenic proteins is usually associated with a more severe course of BA and/or AR.

An algorithm for the treatment of patients with BA and AR with HG to dog allergens has been developed.

The effectiveness and safety of ASIT among patients with BA and AR sensitized to the main allergenic components of dogs Can f1 and Can f5 were determined.

Practical significance of the obtained results Determining the prevalence of allergy to dogs makes it possible to increase attention to this important problem and improve identification of the appropriate categories of patients.

The dependence of the severity of the course of BA and AR on the molecular profile of sensitization of patients with HS to dog allergens has been proven, which allows predicting the further course of these diseases and optimizing patient management.

The need to determine the molecular profile of sensitization to dog allergenic proteins for the selection of treatment tactics for patients, in particular the appointment of AIT, is proposed.

Proven effectiveness and safety of AIT with dog allergens in patients sensitized to major dog proteins.

An algorithm for the diagnosis of HS to dog allergens has been developed, which will contribute to increasing the efficiency of diagnosis and treatment of people with BA and AR, especially with the presence of HS to pet allergens.

The scientific provisions of the dissertation: are implemented and used in the scientific and pedagogical process of the Department of Phthysiology and Pulmonology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv), department of Phthysiology with a course of clinical Immunology of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya), the Department of Clinical Immunology and Allergology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv), the Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology of the Dnipro State Medical University (Dnipro), the Department of Clinical Immunology, Allergology and general patient care of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil).

The practical provisions of the dissertation are implemented and used in the treatment-diagnostic process of the city allergy center of the Communal non-profit enterprise "Clinical hospital of Emergency Medical Care" of the Dnipro City

Council (Dnipro), outpatients department of the State University " National institute of phthysiology and pulmonology F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine, (Kyiv city), Clinic of the allergology and immunology "Forpost" (Kyiv), Kyiv City Allergy Center of the communal non-profit enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 8 (Kyiv), "AIRDOK" LLC medical center (Kyiv), Allergy center with diagnosis of drug allergy in children of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine " (Kyiv), the regional center of clinical immunology and allergology of the Ternopil regional clinical hospital (Ternopil), the communal non-commercial enterprise "Primary health care center No. 1" of the Podilsky district of Kyiv, the Center for Allergic Diseases of the Upper Respiratory Tracts of the State Institute of Otolaryngology. prof. O.S. Kolomiychenko National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv city).

Publications.

The main results of the research are reflected in 9 scientific works, in particular in 5 - in specialized publications recommended by the Ministry of Education and Culture of Ukraine (3 - individually), 3 theses of reports in the materials of international congresses.

Key words: allergic diseases, bronchial asthma, allergic rhinitis, hypersensitivity, sensitization, pets, molecular diagnostics, treatment of allergic diseases, allergen-specific immunotherapy

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ликова МА. Сенсibiliзація до алергенів домашніх тварин серед пацієнтів алергологічної клініки. Астма та алергія. 2021;3:43–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-3-43-49.
2. Ликова МА. Гіперчутливість до алергенів собаки (клінічні випадки). Астма та алергія. 2021;4:64-68. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-64-68.
3. Ликова МА. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022;4:51-55. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-4-51-55
4. Ликова МА, Зайков СВ. Профіль сенсibiliзації до алергенних компонентів собаки у пацієнтів з респіраторною алергічною патологією. Астма та алергія. 2023;2:23-29. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-23-29 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
5. Ликова МА, Зайков СВ. Ефективність алергенспецифічної імунотерапії пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою з гіперчутливістю до алергенів собаки. Дані першого року спостереження. Астма та алергія. 2023;3:42-48. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-3-42-48 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
6. Ликова МА. Клінічні випадки гіперчутливості до алергенів собаки: роль молекулярної діагностики в установленні правильного діагнозу та виборі тактики лікування. Allergy practice, 2023;1:31-33.
7. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Sensitization profile to dog allergen components among patients with allergic rhinitis and / or bronchial asthma. Allergy. 2023;78(Suppl. 111):114-115. DOI: 10.1111/all.15616

8. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Sensitization profile to components of pet allergens in persons with respiratory allergopathology. *Allergy*. 2023;78(Suppl. 111):115. DOI: 10.1111/all.15616
9. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Hypersensitivity to dog allergens: Dependence of the severity of symptoms of allergic rhinitis and/or asthma on sensitization to allergenic proteins of the dog. *Allergy*. 2023;78(Suppl. 112):352. DOI: 10.1111/all.15925

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ У ОСІБ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1 Поширеність гіперчутливості до алергенів тварин	31
1.2 Діагностика гіперчутливості до алергенів собаки	35
1.3 Тактика ведення пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою і гіперчутливістю до алергенів собак.....	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	50
2.1 Дизайн дослідження.....	50
2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження.....	53
2.3 Методи досліджень.....	54
2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження.....	54
2.3.2 Опитування пацієнтів	54
2.3.3 Функціональні методи дослідження.....	56
2.3.4 Постановка шкірних прик-тестів.....	57
2.3.5 Лабораторні методи дослідження.....	58
2.4 Методи статистичної обробки матеріалу.....	59
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРА ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО АЛЕРГЕНІВ ДОМАШНІХ ТВАРИН, ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО АЛЕРГЕННИХ КОМПОНЕНТІВ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА/АБО АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ	61
3.1 Поширеність та структура гіперчутливості до алергенів домашніх тварин у пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом	61
3.2 Профіль сенсibilізації до алергенних компонентів у пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом.....	69
3.3 Узагальнення результатів дослідження.....	77
РОЗДІЛ 4 ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО МОЛЕКУЛЯРНИХ АЛЕРГЕННИХ КОМПОНЕНТІВ СОБАКИ ТА АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ	

ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА/АБО АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ І ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ	80
4.1 Профіль сенсibiliзації до молекулярних алергенних компонентів собаки у пацієнтів з різним ступенем тяжкості бронхіальної астми та алергічного риніту	80
4.2 Алгоритм ведення пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з гіперчутливістю до алергенів собаки.....	84
4.3 Узагальнення результатів дослідження.....	91
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА/АБО АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ З ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ.....	93
5.1 Характеристика пацієнтів, відібраних для алергенспецифічної імунотерапії алергенами собаки, та методика її проведення.....	93
5.2 Оцінка ефективності алергенспецифічної імунотерапії алергенами собаки.....	96
5.3 Узагальнення результатів дослідження.....	103
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	105
ВИСНОВКИ.....	115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119
ДОДАТКИ.....	136

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

- АД – атопічний дерматит
- АЗ – алергічні захворювання
- АР – алергічний риніт
- АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія
- АТ – артеріальний тиск
- БА – бронхіальна астма
- ГЧ – гіперчутливість
- ІКС – інтраназальні кортикостероїди
- ІнКС – інгаляційні кортикостероїди
- МОШ25% – максимальна об'ємна швидкість видиху при 25% життєвої ємності легень
- МОШ50% – максимальна об'ємна швидкість видиху при 50% життєвої ємності легень
- МОШ75% – максимальна об'ємна швидкість видиху при 75% життєвої ємності легень
- НУОЗУ – Національний університет охорони здоров'я України
- ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду
- ПАР – персистуючий алергічний риніт
- ПШВ – пікова швидкість видиху
- пшАСІТ – підшкірна алергенспецифічна імунотерапія
- слАСІТ – сублінгвальна алергенспецифічна імунотерапія
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
- ЧСС – частота серцевих скорочень
- ШПТ – шкірний прик-тест
- VAMSE – Шведська аббревіатура: діти, алергія, середовище, Стокгольм, епідеміологія (Baby, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology)
- Bregs – регуляторна В-клітина
- CCD – перехресно-реактивні карбогідратні детермінанти

- EMA – Європейське агентство з лікарських засобів
- FDA – Управлінням з контролю за продуктами й ліками
- FEDIAF – European Pet Food Industry Federation
- IgE – імуноглобулін E
- IgG – імуноглобулін G
- IgG₄ – імуноглобулін G₄
- IL-10 – інтерлейкін 10
- LABA – бета-агоністи тривалої дії
- sIgE – специфічний імуноглобулін E
- sIgG – специфічний імуноглобулін G
- TGF- β – трансформуючий фактор росту-бета
- tIgE – загальний імуноглобулін E
- Th2 – Т-хелпери 2-го типу
- Tregs – регуляторна Т-клітина
- WHO/IUIS – World Health Organization та International Union of Immunological Societies

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Алергени собак є поширеною причиною алергічної сенсibiliзації та викликають респіраторні алергічні захворювання (АЗ) у всьому світі. Вплив алергенів для собак особливо актуальний у географічних районах, що характеризуються високим рівнем утримання домашніх тварин, таких як США та Північна Європа [1]. Основними клінічними проявами гіперчутливості (ГЧ) до алергенів собак є алергічний риніт (АР), кон'юнктивіт та бронхіальна астма (БА) [2]. Так, в ряді досліджень доведено, що білки, які містяться в лупі домашніх тварин, лусочках шкіри, слині та сечі, сім'яній рідині, здатні викликати сенсibiliзацію, розвиток та подальше прогресування АР та БА [2].

Зі зростанням кількості домашніх тварин в домоволодіннях у всьому світі, зростає і поширеність сенсibiliзації до їх алергенів [3]. Проте результати досліджень [2, 4] доводять, що навіть у сім'ях без домашніх тварин рівень алергенів тварин в домівках може бути достатньо високим, щоб викликати розвиток ГЧ у людей.

Тому присутність у приміщенні домашньої тварини не слід вважати єдиним та головним критерієм оцінки її впливу на організм людини. Використання цього критерію є потенційно помилковим у клінічній практиці та у великих епідеміологічних дослідженнях. Так, вплив собак і котів (навіть на неконтактуючих з ними людей) може відбуватися також непрямыми способами, наприклад, через забруднення алергенами домашніх тварин житлових та нежитлових приміщень, які можуть тривалий час зберігатися в них після й нетривалого перебування в приміщеннях тварин. Такий непрямий спосіб впливу може пояснити той факт, що алергени собак (Can f 1 та Can f 2) можуть бути виявлені в приміщеннях, де собаки на даний час відсутні [4].

Результати одного з Європейських досліджень [5], в якому вивчалась поширеність сенсibiliзації до інгаляційних алергенів серед пацієнтів з алергопатологією, показало, що близько 26 % і 27 % обстежених були сенсibiliзовані до алергенів кішок і собак, відповідно. Схожий рівень

сенсibilізації до алергенів тварин (у 23 % випадків) був виявлений серед пацієнтів з АР та БА в провінції Гуанчжоу (Китай) [6].

Дослідження проблеми поширеності гіперчутливості до домашніх тварин в Україні проводились доволі давно. Так, за даними Г.М. Дранніка [7], частота алергії до алергенів тварин (кішок і собак) була в межах від 1 до 4 % серед дорослого населення, а серед дітей з респіраторними проявами алергії дітей становила 11 %. Слід зазначити, що особливо часто гіперчутливість до алергенів домашніх тварин зустрічалась у дітей, яким було встановлено діагноз БА та/або АР (60-70 % випадків). Результати досліджень, проведені в Запоріжжі [8, 9], довели, що ГЧ до алергенів тварин у дітей з БА займала чинне місце в структурі сенсibilізації, разом з сенсibilізацією до кліщів побутового пилу. При цьому в структурі сенсibilізації до епідермальних алергенів лідерами (56,6 % випадків) були алергени котів і собак.

Слід відзначити, що алергени для собак належать до сімейств білків ліпокалінів (Can f 1, Can f 2, Can f 4, а також Can f 6) або альбумінів (Can f 3). У 2009 році був виявлений новий алерген собаки під назвою Can f 5 – простатичний калікреїн, який є андроген-регульованим білком, що експресується в передміхуровій залозі і виявляється лише у собак чоловічої статі (невеликі кількості можуть також бути в епітелії собак-самців). Специфічні IgE до Can f 5, який був визнаний ексклюзивним алергеном, виявляють приблизно у третини (до 37%) сенсibilізованих до алергенів собак. Головними (видоспецифічними, мажорними) алергенами собаки є ліпокаліни Can f 1 та Can f 2 та простатичний калікреїн Can f 5 [10], а сироватковий альбумін Can f 3 є перехресним (мінорним компонентом) [11].

Специфічна алергодіагностика цього виду ГЧ базується на даних скарг, анамнезу захворювання, шкірних чи інших провокаційних проб та лабораторних тестів з відповідними алергенами [12]. В останні роки суттєво розширилися можливості діагностики алергії до різноманітних алергенів, в тому числі й до домашніх тварин, з використанням молекулярної алергодіагностики, яка дає

можливість більш цілеспрямованого призначення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) пацієнтам, що підвищує її ефективність [13].

З метою лікування АЗ, в тому числі й асоційованих з ГЧ до алергенів собак, традиційно використовується комплексний підхід, який базується на освітніх програмах для пацієнтів, елімінаційних заходах, фармакотерапії та АСІТ [14]. Слід відзначити, що лише АСІТ здатна модифікувати перебіг АЗ, сприяючи формуванню толерантності до причинно-значущих для пацієнтів алергенів [15]. Але при цьому літературні дані про ефективність АСІТ з використанням алергенів собаки у осіб з АР та/або БА продемонстрували неоднозначні результати, що, ймовірно, було пов'язано з неякісними екстрактами алергенів, в яких не були відомі концентрації головних (видоспецифічних) алергенів [16]. Також можна припустити, що вирішальною умовою, що визначає ефективність АСІТ, може бути моносенсibiliзація до ліпокалінів собаки (Can f 1–2) у осіб, що несенсибилізовані до інших тварин. При цьому АСІТ може бути недостатньо ефективною у пацієнтів з одночасною сенсibiliзацією до алергенів інших тварин, оскільки раніше було доведено, що сенсibiliзація до ≥ 2 молекул або до альбумінів домашніх тварин пов'язана з більш тяжким перебігом АР та БА [13].

Слід підкреслити, що сучасні успіхи в діагностиці та лікуванні АЗ прогресують у випадках ГЧ до алергенів кішки, злакових трав, бур'янів, кліщів побутового пилу, але спостерігається повільний прогрес у веденні пацієнтів з алергією на собак. Велика кількість питань діагностики та лікування алергії саме до цих тварин залишаються відкритими та потребують подальшого вивчення, хоча ГЧ до алергенів собак є загальною проблемою. Прямі дані про переваги АСІТ нативними екстрактами собаки обмежені. Можливості сучасної молекулярної компонентної діагностики ГЧ до алергенів собаки дозволять не лише покращити діагностику та лікування АР та БА у пацієнтів, але й прогнозувати тяжкість респіраторних АЗ у осіб з сенсibiliзацією до відповідних алергенів, визначати ризик подальшого її прогресування, раціонально обирати метод патогенетичного лікування (АСІТ) даної категорії осіб.

Таким чином, проблема ГЧ до алергенів собаки є актуальною для алергології та імунології, оскільки в сучасній літературі, на відміну від алергії до кішок, бракує даних щодо поширеності сенсibilізації до алергенів собак, їх компонентного складу, ефективності АСИТ ними. Важливим також є створення для лікарів різного фаху алгоритму ведення пацієнтів з БА та АР, обумовлених ГЧ до алергенів собаки. Все це й обумовило вибір напрямку наших досліджень.

Зв'язок роботи з іншими науковими темами, планами, програмами

Дане дослідження є індивідуальним та не має зв'язку з іншими науковими дослідженнями.

Мета дослідження: оптимізація специфічної алергологічної діагностики та імунотерапії пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з підтвердженою гіперчутливістю до алергенів собаки.

Завдання дослідження:

1. Визначити поширеність гіперчутливості до алергенів собаки у пацієнтів зі встановленим діагнозом бронхіальної астми та/або алергічного риніту.
2. Вивчити профіль сенсibilізації до компонентів алергенів собаки у осіб з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом.
3. Визначити профіль сенсibilізації до алергенних білків з різних джерел серед пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом.
4. Вивчити зв'язок між компонентним складом алергенів собаки і тяжкістю перебігу бронхіальної астми або алергічного риніту.
5. Розробити алгоритм ведення пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з гіперчутливістю до алергенів собаки.
6. Оцінити ефективність АСИТ алергеном собаки у пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом.

Об'єкт дослідження: гіперчутливість до алергенів собаки у пацієнтів з встановленим діагнозом бронхіальна астма та алергічний риніт.

Предмет дослідження: поширеність гіперчутливості до алергенів собак серед пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою, інформативність різних методів діагностики алергії до собак, ефективність та

безпечність специфічної імунотерапії алергеном собаки у осіб з бронхіальною астмою та алергічним ринітом.

Методи обстеження: загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів), інструментальні (спірографія), алергологічні (постановка шкірних прик-тестів з екстрактами алергенів тварин), лабораторні: загальноклінічні – для виявлення еозинофільного варіанту запалення, цитологічні (виявлення еозинофілів в мазках із носа та зразках мокротиння); імунофлюоресцентні (для визначення рівнів загального та специфічних IgE та специфічних IgG до алергенних молекул), статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів

Отримано нові наукові дані щодо структури сенсibiliзації до алергенних білків тварин серед різних вікових категорій пацієнтів алергологічної клініки.

Визначено, що серед обстежених пацієнтів з АР та БА найчастіше сенсibiliзацію викликали головні алергенні білки собаки Can f1 і Can f5, причому у частини пацієнтів мала місце сенсibiliзація до обох мажорних компонентів собаки.

Доведено, що одночасна сенсibiliзація до 2 та більше алергенних протеїнів собак, як правило, пов'язане з більш тяжким перебігом АР та/або БА.

Розроблено алгоритм ведення пацієнтів з БА та АР з ГЧ до алергенів собаки.

Визначено ефективність АСІТ серед пацієнтів з БА та АР, сенсibiliзованих до головного білка собаки Can f1.

Практичне значення отриманих результатів

Дослідження поширеності гіперчутливості до алергенів собак дає змогу посилити увагу до проблеми алергії до тварин і покращити виявлення пацієнтів, що мають дану патологію.

Доведена залежність тяжкості перебігу БА та АР від молекулярного профілю сенсibiliзації пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки, що дозволяє прогнозувати подальший перебіг цих захворювань та оптимізувати ведення пацієнтів.

Запропонована необхідність визначення молекулярного профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки для вибору тактики лікування пацієнтів, зокрема призначення їм АСІТ.

Доведена ефективність та безпечність АСІТ алергенами собаки у пацієнтів, сенсibilізованих до мажорних білків собаки.

Розроблено алгоритм діагностики ГЧ до алергенів собаки, який сприятиме підвищенню ефективності діагностики та лікування осіб з БА та АР, особливо з наявністю ГЧ до алергенів домашніх тварин.

Наукові положення дисертації впроваджені, та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (місто Київ), кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (місто Вінниця), кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (місто Львів), кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету (місто Дніпро), кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (місто Тернопіль).

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі міського алергологічного центру Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (місто Дніпро), поліклінічного відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (місто Київ), клініки алергології та імунології «Форпост» (місто Київ), Київського міського алергоцентру комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №8 (місто Київ), медичного центру ТОВ «ЕЙРДОК» (місто Київ), алергоцентру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей ДУ « Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (місто Київ), обласного центру клінічної імунології

та алергології Тернопільської обласної клінічної лікарні (місто Тернопіль), комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» Подільського району міста Києва, Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (місто Київ).

Особистий внесок здобувача: Дисертаційна робота є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачкою під керівництвом доктора медичних наук, професора Зайкова Сергія Вікторовича. Здобувачкою розроблено дизайн дослідження, запропоновано етапи наукового дослідження, здійснено патентний пошук джерел літератури та аналіз літературних даних, сформовано мету та завдання дисертаційної роботи, проведено обстеження хворих, включених до дослідження, розроблено і заповнено протоколи індивідуального обстеження на кожного із пацієнтів, зроблено відповідні записи в журнали спостережень. Здобувачка самостійно здійснила анкетування пацієнтів, здійснила спостереження в клініці та прийняла участь у інструментальному обстеженні пацієнтів. Самостійно провела первинну обробку результатів отриманих результатів: анкетування, клінічних обстежень, інструментальних та лабораторних методів дослідження та результатів лікування всіх хворих та здійснювала спостереження за динамікою захворювання. Здобувачка провела статистичну обробку результатів дослідження, розроблено клінічне пояснення отриманих результатів кореляційного аналізу та розраховано коефіцієнти парної кореляції. Особисто здобувачкою написані та оформлені кожен з розділів дисертаційної роботи, сформульовані всі основні положення, практичні рекомендації та висновки, запропоновано для впровадження в клінічну практику та впроваджено в ряді медичних закладів результатів дослідження, представлені доповіді на всеукраїнських та міжнародних наукових форумах, опубліковані наукові праці та тези.

Апробація результатів дисертації: Основні результати наукової роботи представлялись та обговорювались на наступних всеукраїнських та міжнародних

наукових форумах: науково-практична конференція (онлайн) «Життя без алергії. Україна Next» (24.09.2021, місто Київ), науково-практична конференція «Життя без алергії» (27.11.2020, місто Київ), науково-практична конференція з міжнародною участю «Життя без алергії» (18.06.2022, місто Київ), щорічний Конгрес ЕААСІ (01-03.07.2022, місто Прага, Чехія), науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні підходи до специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань» (16.09.2022, місто Київ); VII Kliniczne Forum Ekspertow (29.09-01.10.2022, місто Варшава Польща), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці» (10-11.11.2022, місто Харків), щорічний Конгрес ЕААСІ 2023 (08-12.06.2023, місто Гамбург, Німеччина), науково-практична конференція (семінар) «Сучасні досягнення в профілактиці, розпізнаванні та лікуванні алергічних захворювань. Осінь — 2023» (30.09.2023, місто Київ), науково-практична конференція «Сучасні досягнення в профілактиці, розпізнаванні та лікуванні алергічних захворювань. Лабораторна діагностика. Зима 2023» (24-25.11.2023, місто Київ).

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 154 сторінках друкованого тексту. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури, що містить 139 посилань (6 – кирилицею, 133 – латиницею), з них 86 % за останні 5 років і 14 додатків. Роботу ілюстровано 12 таблицями та 15 рисунками.

Публікації.

Результати дослідження відображені у 9 наукових статтях, 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 – одноосібно), 3 – у тезах доповідей у матеріалах міжнародних конгресів.

РОЗДІЛ 1.

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ У ОСІБ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1 Поширеність гіперчутливості до алергенів тварин

Такі АЗ, як АР, БА та деякі інші характеризуються опосередкованою імуноглобуліном Е (IgE) імунною відповіддю, яка викликається алергеном у попередньо сенсibilізованих до нього осіб [17,18, 19]. Вплив алергенів на особу, що має відповідну схильність до розвитку АЗ, в приміщенні та на вулиці може сприяти виробленню алергенспецифічного IgE, а повторний контакт з причинно-значущим алергеном може спровокувати розвиток алергічної реакції з відповідними клінічними проявами АЗ [20].

Поширеність сенсibilізації до аероалергенів і алергії на домашніх тварин продовжує зростати в усьому світі відповідно до зростання кількості власників домашніх тварин [21]. Домашні собаки (*Canis familiaris*) є одним із найпоширеніших джерел алергенів у домогосподарстві. Більше половини населення світу тримає вдома домашніх тварин. Згідно з даними міжнародного опитування, яке охопило понад 27 000 учасників з 22 країн світу, 57 % людей мають вдома принаймні одну домашню тварину, найчастіше собак (33 %) і котів (23 %) [22]. У Китаї 25 % і 10 % людей мають собак і котів відповідно [23]. Дослідження FEDIAF [24] надає дані, що у Європі та Сполучених Штатах від 24 % до 38 % домогосподарств мають собак та 25% – кішок. Зі швидким розвитком національної економіки та прискоренням урбанізації все більше людей тримають вдома різних домашніх тварин і повідомляють про алергію на них [25]. Алергени тварин присутні в слині, сечі і лупі та потрапляють в навколишнє середовище через прилипання до шерсті тварин, що робить їх дуже поширеними. Навіть у сім'ях, де немає домашніх тварин, рівень тваринного алергену в навколишньому середовищі домогосподарств може бути достатньо високим для того, щоб викликати ГЧ у людей [4, 26, 27].

Сенсibilізація до алергенів тварин вважається фактором ризику виникнення та розвитку респіраторних АЗ, зокрема АР та БА. Захворюваність і поширеність

ГЧ до алергенів тварин відрізняються в різних країнах і регіонах, та залишаються недостатньо вивченими. Європейські дослідження доводять високу поширеність ГЧ до алергенів тварин. Так, результати італійського дослідження [28] доводять, що масштаб впливу алергенів домашніх тварин удома не пов'язаний виключно з володінням домашніми тваринами. Більше 50 % осіб, які вважали, що не контактують з алергенами тварин, насправді контактували з ними. Крім того, приблизно 6 % населення Іспанії [29] і більше 30 % пацієнтів з респіраторною алергією були чутливі до алергенів тварин. Міжнародне дослідження за участю дорослих з АР та/або БА виявило відмінності в показниках сенсibilізації між 13 географічними регіонами Європи, при цьому 7,1-18,8 % пацієнтів були сенсibilізовані до алергенів кішок і 11,1-20,8 % – до алергенів собак [30]. У США серед пацієнтів з АР та/або БА 12,1 % з них виявилися чутливими до алергенів кішок і 11,8 % – до алергенів собак [31].

Шведське дослідження BAMSE, яке представляє собою невідібрану популяційну когорту з понад 4000 дітей та молоді, нещодавно повідомило про збільшення частоти сенсibilізації у обстежених у вікових групах від 4 до 24 років, досягнувши 19,6 % випадків для алергенів котів, 16,9 % спостережень для алергенів собак і 9,8% випадків для алергенів коней у осіб молодого віку [32]. Дослідження за програмою GA2LEN результатів шкірних тестів продемонстрували цікаву географічну картину поширеності сенсibilізації серед мешканців 14 європейських країн [30]. Так, серед пацієнтів, які звернулися до алергологічних центрів із підозрою на алергічну реакцію до інгаляційних алергенів, поширеність ГЧ до алергенів котів і собак була найвищою в Данії та найнижчою в Австрії. Сенсibilізація до тварин, як правило, була вищою в скандинавських країнах, що, ймовірно, залежить від того факту, що, наприклад, у північній частині Європи кішки та собаки частіше утримуються вдома. Крім того, 26 % дорослих жителів Європи, що звертаються до клініки зі скаргами на респіраторну алергію, мають ГЧ до алергенів кішок і 27 % до собак [33].

Результати досліджень поширеності ГЧ до алергенів тварин серед населення Азії дещо відрізнялись від Європейських. Так, багато попередніх досліджень з

поширеності ГЧ до домашніх тварин та моделей сенсibilізації до інгаляційних алергенів у Китаї здебільшого обмежувалися окремими регіонами. Так, наприклад, поширеність алергенів домашніх тварин у пацієнтів з АР у Гуанчжоу становила 23,4 % і демонструвала тенденцію до зростання протягом багатьох років, тоді як фахівці з лікарні в провінції Сичуань повідомили, що рівень сенсibilізації до алергенів кішки та собаки серед 14 030 осіб, які проходили планові медичні огляди, становив 0,89 % і 0,73 %, відповідно [6]. Результати іншого дослідження [34] показали, що поширеність сенсibilізації до алергенів домашніх тварин у пацієнтів з АР щорічно зростала на 1,3 %.

Поширеність сенсibilізації до алергенів домашніх тварин може залежати від віку обстежених та статевої приналежності тварини. Так, серед 16426 осіб у дослідженні [35] частота сенсibilізації до екстрактів кішки і собаки була вищою у обстежених ≤ 18 років порівняно з особами старше 18 років (20,2 % проти 10,9 %, $p < 0,001$ та 8,1 % проти 5,7 %, $p < 0,001$). Найвищий рівень сенсibilізації був представлений у віковій групі 13-18 років (27,3 % проти 9,9 %, $p < 0,001$, потім у віковій групі 7-12 років (26,0 % проти 9,2 %, $p < 0,001$). Рівень сенсibilізації до алергенів кішки був вищим до алергенів самців, ніж до алергенів самок (13,7 % проти 9,2 %, $p < 0,001$). Рівень сенсibilізації до алергенів кішки був вищим до алергенів самців, ніж до алергенів самок (13,7 % проти 10,7 %, $p < 0,001$), тоді як статевих відмінностей у частоті сенсibilізації до алергенів лупи собак не спостерігалось (6,2 % проти 5,8 %, $p = 0,411$). При цьому 3,6 % обстежених були чутливі одночасно до алергенів кішки і собаки, тоді як 10,6 % обстежених були чутливі тільки до алергенів kota чи собаки.

Проспективне когортне дослідження, проведене серед дітей в Шанхаї [36], виявило, що половина дітей дошкільного віку мала сенсibilізацію до алергенів домашніх тварин навіть серед тих дітей, які не мали симптомів atopії. Хоча контакт із собакою в ранньому віці може підвищити ризик сенсibilізації до алергенів собаки, він значно знижує, на думку авторів, ризик розвитку atopічного дерматиту (АД).

Результати досліджень щодо раннього контакту з тваринами, як фактору попередження сенсibilізації до їх алергенів різняться. Так, Tamprouri at all. [37] довели, що утримування собак або кішок протягом першого року життя знизило ризик сенсibilізації до алергенів собаки чи kota, відповідно, а також до берези та принаймні до одного з 10 перевірених алергенів. Наявність собаки вдома протягом першого року життя знижувало ризик розвитку алергії на собак і кішок, тоді як утримання собаки після першого року життя не впливало на виникнення симптомів АЗ. Однак серед дорослих розвиток сенсibilізації до алергенів собак був значною мірою пов'язаний з фактом утримуванням собаки вдома. Автори дослідження [38] не підтверджують, що володіння котами та собаками в ранньому віці може підвищувати ризик бронхіальної астми у шкільному віці, проте вони свідчать про те, що утримання тварин у домоволодіннях може потенційно збільшити ризики, пов'язані з сенсibilізацією до алергенів кішок чи собак та розвитку АЗ в подальшому.

ГЧ до домашніх тварин досліджували також і в Україні. Г.М. Дранніка [7] довів, що поширеність ГЧ до алергенів кішок та собак серед дорослих осіб була в межах від 1 до 4 % у та майже 11 % у дітей з респіраторними проявами алергопатології. Значна поширеність сенсibilізації до домашніх тварин була особливо притаманною для групи дітей, у яких було діагностовано БА або АР (60-70 % випадків). Ще одне дослідження поширеності ГЧ до кішок та собак було проведене в Запоріжжі [8, 9]. Автори довели, що ГЧ до епідермальних алергенів у дітей, з підтвердженою БА, в структурі сенсibilізації посідала перше місце, разом з кліщами побутового пилу. Так, серед обстежених дітей з БА (n=281) сенсibilізація до епідермальних алергенів була виявлена у 96,4 % (n=271) випадків, при цьому серед епідермальних алергенів (n=159) лідерами (56,6 % спостережень) були алергени котів і собак.

Отже, ГЧ до алергенів тварин широко розповсюджена серед населення різних частин світу, в тому числі і в Україні, що суттєво впливає на якість життя як дорослих, так і дітей. Утримання вдома тварин є частою причиною появи ГЧ, але враховуючи те, що алергени кішок та собак присутні повсюдно, то симптоми

АР та/або БА можуть розвиватись й у осіб, в домівках яких ці тварини не проживають.

1.2 Діагностика гіперчутливості до алергенів собаки

Традиційно клінічна історія та фізикальне обстеження пацієнта залишаються початковими етапами діагностичного процесу при АЗ. Згодом виявлення наявності специфічних IgE-антитіл (sIgE) до відповідних алергенів, які відіграють провідну роль у патогенезі АЗ, має вкрай важливу роль у діагностиці алергічної патології. Починаючи з 1960-х років, коли вперше було розроблено радіоалергосорбентний тест для виявлення sIgE [15], виявлення цих антитіл можна застосувати для індивідуальної характеристики сенсibiliзації пацієнтів [39]. Саме тому оцінка сенсibiliзації до алергенів тварин, зокрема собаки ґрунтується на результатах традиційних тестів на антитіла до імуноглобуліну (IgE), таких як шкірні прик-тести (ШПТ) та/або специфічна лабораторна діагностика, спрямована на виявлення sIgE до відповідних алергенів у тестах *in vitro* [40]. Отже, саме комплексне алергологічне обстеження пацієнтів дозволяє не лише діагностувати АЗ, але й визначити спектр причинно-значущих алергенів у пацієнта. При цьому тестування sIgE може значно підвищити рівень точності алергодіагностики шляхом доповнення наявних даних та підтвердження діагнозу алергопатології. Позитивний результат дослідження на sIgE (тести *in vivo* та *in vitro*) не слід розглядати як єдиний діагностичний параметр, його слід переглядати шляхом співставлення отриманих результатів з клінічними даними. Тому подальшу діагностику АЗ слід розглядати лише після ретельного вивчення історії хвороби пацієнта та даних фізичного обстеження, які вказують на наявність БА або АР, що пов'язані з впливом певного алергену [39].

Тести на IgE *in vivo* зазвичай використовуються для обстеження як дітей, так і дорослих осіб. Найбільш часто використовуваним *in vivo* тестом з інгаляційними алергенами є ШПТ. Останній легко виконати: невеликі кількості стандартизованих екстрактів алергенів плюс позитивний (гістамін) і негативний контроль надшкірно наносять ланцетом на передпліччя або на спину. Через 15-20 хвилин з'являється локальне запалення або папула, якщо пацієнт чутливий до

відповідного екстракту Цей факт фіксується за допомогою вимірювання діаметру папули в місці контакту шкіри з алергеном в мм. Але при цьому трактування результатів ШПТ ускладнюються тим фактом, що в екстрактах, які використовуються для тестування, присутні перехресно-реактивні молекули, такі як сироваткові альбуміни, і це може призвести до переоцінки рівня сенсibiliзації до алергенів конкретної тварини. Крім того, комерційні екстракти для шкірних тестів, наприклад, для діагностики алергії на собак показала значні варіації складу алергенів [41]. Не слід також забувати про те, що ШПТ з алергенами мають певні протипоказання та обмеження для їх використання.

Назальний провокаційний тест, який використовується при АР, і бронхопровокаційний тест, який використовується при БА, застосовуються для підтвердження діагнозу або для уточнення будь-яких розбіжностей між діагностичними тестами та клінічними симптомами. Провокаційні тести, як правило, можна виконувати за допомогою прямих стимулів, таких як гістамін і метахолін, або за допомогою непрямих стимулів, таких як екстракти алергенів. Однак алергенпровокаційні тести рідко проводяться під час рутинного діагностичного обстеження пацієнтів з АР і БА. Обидва методи призводять до обструкції повітряного потоку, яка корелює з гіперреактивністю дихальних шляхів, що може погіршити стан пацієнта [42].

На сьогодні з метою вимірювання sIgE для екстрактів алергенів *in vitro* доступні різні інструменти [43]. Тестові екстракти містять суміш алергенних і неалергенних молекул, тому вимірний sIgE є сумою антитіл проти кожного з цих компонентів [44]. Отже, тест може надати інформацію лише про сенсibiliзацію без можливості ідентифікації винного компонента. Хоча комерційно доступні тестові екстракти в основному стандартизовані, все ще існують розбіжності у складі та відносній кількості окремих алергенів, що містяться в екстракті. Крім того, результати досліджень продемонстрували обмеження якості екстрактів і показали забруднення та непорівнянність продуктів, отриманих від різних виробників [45,46]. Екстракти алергенів не можуть відрізнити первинну

сенсифілізацію до алергену від перехресної реакції. Таким чином, вони не завжди можуть визначити клінічно значущі алергени [39].

В останні роки важливе значення в алергології набула компонентна діагностика [47]. Відомо, що екстракти алергенів складаються із суміші різних алергенних білків, отриманих з одного джерела, включаючи невидоспецифічні, тобто перехресно реактивні молекули. Молекулярна діагностика в процесі її проведення використовує окремі компоненти/білки алергену, у тому числі ті, що мають відношення до сенсифілізації до собак, ідентифікуючи точну молекулу/молекули, проти якої/яких виробляється sIgE [41]. Для цього доступні очищені природні (нативні) та рекомбінантні компоненти алергену. Підходи молекулярної діагностики дозволяють подолати обмеження звичайних діагностичних методів, таких як ШПТ та імунологічний аналіз сироваткового специфічного імуноглобуліну Е (sIgE), завдяки покращенню специфічності та чутливості тесту, кращому прогнозуванню тяжкості алергічної реакції та виявлення перехресної реакції між алергенами [43]. Оскільки антитіла IgE до молекул алергену можуть відрізнятися у різних пацієнтів, методи молекулярної діагностики можуть допомогти лікарям скласти індивідуальні профілі ризику розвитку сенсифілізації до конкретних алергенів [48]. Вони також можуть допомогти відрізнити первинну сенсифілізацію від перехресної сенсифілізації більшою мірою, ніж використання з діагностичною метою цільних екстрактів алергенів, оскільки компонентна діагностика дозволяє кількісно визначити сенсифілізацію до окремих білків-алергенів, які можуть бути відповідальними за розвиток алергічної реакції [49]. Молекулярна діагностика алергії також корисна не лише для діагностики АЗ, але й дозволяє здійснювати уточнений відбір пацієнтів для проведення АСИТ [50]. Молекулярний підхід до алергодіагностики може бути використаний в тому числі для ідентифікації осіб, яким підходить АСИТ алергенами собак, а також для моніторингу її ефективності та безпечності [51].

В даний час добре відомі 2 підходи до лабораторної алергодіагностики: одноплексне та мультиплексне тестування [52]. Діагностичні алгоритми,

засновані на використанні одно- мультиплексних молекулярних IgE-тестів, дозволяють відрізнити справжню сенсibilізацію від перехресної та вибрати правильні екстракти алергенів для проведення АСІТ. При цьому пацієнтів з множинною молекулярною сенсibilізацією до алергенів та підвищеним ризиком розвитку астми чи інших IgE-опосередкованих АЗ можна легко ідентифікувати за допомогою мікрочіпових технологій. Так, мультиплексне тестування може бути корисним для визначення індивідуального ризику розвитку АЗ, стратегії проведення елімінаційних заходів, вибору алергену для проведення АСІТ [53], а також дозволяє при алергії до домашніх тварин ідентифікувати інші джерела клінічно значущих перехресних алергенів, незважаючи на відсутність контактів з іншими тваринами [54].

Нещодавно групою експертів [55], було запропоновано ще один підхід до діагностики АЗ *in vitro*. Окрім вимірювання та оцінки клінічної значущості кожної змінної (sIgE та tIgE) окремо, автори пропонують аналізувати зв'язок між ними (аналіз співвідношення), що також може надати цінну інформацію для покращення їх клінічної інтерпретації.

Подібним чином, можна порівняти рівень sIgE до екстракту алергену з рівнем загального IgE (співвідношення 1) або sIgE до компоненту алергену з рівнем sIgE до екстракту алергену (співвідношення 2). Згідно даних вищевказаного дослідження, співвідношення 1 дозволяє визначити клінічну значущість даного екстракту алергену для пацієнта. Це співвідношення є особливо цінним у двох клінічних сценаріях: (1) пацієнти з atopією з надзвичайно низькими значеннями загального IgE (<20 кОд/л) і (2) пацієнти з надзвичайно високими значеннями загального IgE. Співвідношення 2 дозволяє визначити наскільки даний алергенний компонент відповідає за сенсibilізацію всього екстракту. Коефіцієнт 2 корисний у двох клінічних сценаріях: (1) sIgE позитивний для всього екстракту, але негативний для всіх основних компонентів, що може свідчити про те, що пацієнт може бути чутливим до неперевіреного або невідомого компонента; (2) sIgE негативний для всього екстракту, але позитивний для конкретного компонента, що зазвичай спостерігається, коли певний

компонент (наприклад, ліпофільні компоненти, такі як олеозини, дефензини та інші) недостатньо представлені у всьому екстракті. Крім того, оскільки можуть бути кількісні відмінності в результатах дослідження, то може бути корисним розрахувати та проаналізувати ці співвідношення для уточнення діагнозу.

Отже, діагностичні алгоритми, засновані на застосування одно- або мультиплексних молекулярних IgE-тестів за допомогою мікрочіпових технологій дозволяють не лише виявити ГЧ до тих чи інших алергенних молекул, але й відрізнити справжню сенсibilізацію від перехресної, вибрати правильні екстракти для АСІТ, виявляти пацієнтів з молекулярною полісенсibilізацією, підвищеним ризиком розвитку астми чи інших IgE-опосередкованих АЗ тощо [56].

Слід відзначити, що з восьми алергенних білків собаки, перерахованих у номенклатурі алергенів WHO/IUIS 9 [57] (таблиця 1), шість наразі доступні для клінічного використання. Вони розділені на три основні сімейства: сімейство білків ліпокаліну, сироватковий альбумін і простатичний калікреїн. До ліпокалінів відносять чотири алергенні білки собаки: Can f 1, Can f 2, Can f 4 і Can f 6 [58], а Can f 3 є сироватковим альбуміном [48]. Третє сімейство алергенних білків (простатичні калікреїни) включає білок Can f5, який зустрічається лише у самців собак [59, 60]. Більш детальна інформація про алергенні білки собаки [61] наведена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Алергенний білок	Біохімічна назва	Поширеність алерген-специфічних серед пацієнтів (%)	Молекулярна маса (kDa)
Can f1	Ліпокалін	50 – 90	20 – 23
Can f2	Ліпокалін	22 – 35	19
Can f3	Сироватковий альбумін	25 - 60	69
Can f4	Ліпокалін	35 – 59	18
Can f5	Калікреїн	31 – 76	8

Продовження таблиці 1.1

Can f6	Ліпокалін	56	27 - 29
Can f7	Niemann Pick тип C2	10 - 20	14
Can f8	Цистатин	10 - 14	14

Незважаючи на можливі відмінності між певними породами, усі собаки виробляють алергенні білки, які містяться в епітелії, лупі, язикових залозах, простаті та привушних залозах [62]. Основними алергенами собаки є Can f 1 і Can f5. Останній є калікреїном передміхурової залози та присутній лише у самців собак, які не були кастровані [3, 51, 63]. При цьому наявність специфічних IgE до Can f1 і Can f5 є хорошим діагностичним та прогностичним маркером сенсibilізації до собак, хоча інші алергени, такі як Can f4 і Can f6, можуть також бути клінічно значущими [3, 64].

Важливо враховувати, що гомологія між різними алергенами собак та котів, такими як альбуміни та ліпокаліни, пояснює перехресну сенсibilізацію між ними та алергенами інших ссавців, а також наявність одночасної сенсibilізації до алергенів собак, кішок та інших ссавців незалежно від того, чи має пацієнт прямий контакт з ними чи ні [33]. Дійсно, деякі з цих алергенів викликають клінічно значущу перехресну реактивність між різними тваринами. Найзначніші схеми перехресного зв'язування між алергенами котів, собак та інших ссавців пов'язані з ліпокалінами та Can f 5. Ліпокаліни мають амінокислотні послідовності до 60 % ідентичності з Can f6 (собака), Equ c1 (кінь), Fel d4 (кішка), Ory c4 (кролик) і Mus m1 (миша) [65, 66]. Can f5 демонструє певну гомологію з простатоспецифічним антигеном, який також належить до сімейства калікреїну [67]. На підставі цього деякими фахівцями було зроблено припущення, що попередня сенсibilізація до компоненту Can f5 може бути пов'язана зі схильністю до розвитку алергічних реакцій на сім'яну рідину людини [3]. Також доведено, що Can f7 (NPC2-подібний білок), виявлений у собак, є гомологічним компонентам NPC2 кліщів домашнього пилу [68].

В ряді країн раніше проводилися дослідження профілю сенсibilізації до алергенних білків тварин за допомогою методів молекулярної діагностики. Так, автори дослідження [69] показали, що сенсibilізація до молекул алергенів тварин дуже поширена в Центральній Європі. Найбільш поширеною була сенсibilізація до видоспецифічного котячого утероглобіну Fel d1 і собачого калікреїну Can f5, за якою за частотою слідувала сенсibilізація до ліпокалінів тварин. Отримані дані свідчать про те, що часто спостерігаються випадки множинної сенсibilізації, які виявлені при використанні з діагностичною метою екстрактів алергенів, що можна пояснити не тільки справжньою ко-сенсibilізацією, але й перехресною реактивністю між подібними компонентами, головним чином у рамках ліпокалінів. Перехресно реактивні сироваткові альбуміни є незначними сенсibilізаторами і, ймовірно, не важливі з клінічної точки зору.

Результати іспанського дослідження [70], що охопило 87 пацієнтів зі скаргами на можливу ГЧ до алергенів тварин, показали, що пацієнти були моносенсibilізовані до алергенів котів (20,7 % випадків) або собак (3,4 % спостережень) або чутливі (75,9 % випадків) до алергенів обох тварин одночасно. Найвищий рівень позитивних результатів обстеження зареєстрований для Fel d1 (91,7 % спостережень) і Fel d4 (41 % випадків) у пацієнтів, чутливих до котячих алергенів, а також для Can f5 (80 % спостережень) і Can f (70 % випадків) у пацієнтів, сенсibilізованих до алергенів собак. При цьому результати молекулярної діагностики і ШПТ дещо відрізнялися між собою, оскільки 16,1 % і 27,6 % пацієнтів, які за результатами молекулярної діагностики виявилися сенсibilізованими до алергенів котів або собак, відповідно, мали негативні результати ШПТ, а 6,9 % пацієнтів з позитивними даними ШПТ до алергенів собаки мали негативні результати молекулярних тестів. Це можна пояснити низькою якістю екстрактів для ШПТ, які в ряді випадків не містили усіх клінічно значущих алергенних білків собаки, або ж навпаки, були додатково забруднені алергенними білками з інших джерел.

Полісенсibilізація до компонентів алергенів собак і кішок пов'язана з високою ймовірністю виникнення симптомів АЗ під час контакту з цими

тваринами у їх власників в Кореї [71]. В цьому ж дослідженні також підтверджено наявність перехресної реакції між ліпокалінами собак і кішок. Käck U та ін. [72] виявили тісний зв'язок між сенсibilізацією до ліпокалінів Can f4 і Can f6, збільшенням кількості сенсibilізуючих компонентів алергену та клінічними симптомами алергії у дітей при їх контакті з собаками, що оцінювалося за допомогою назальної провокації екстрактом собачої лупи. Крім того, полісенсibilізація до алергенів тварин і високі рівні IgE до ліпокалінів собаки були пов'язані з розвитком астми та тяжким її перебігом [64]. Нещодавно Schoos та ін. [3] показали, що пацієнти з ГЧ до алергенів собак і моносенсibilізацією до Can f5 добре переносили кон'юнктивальну провокаційну пробу з екстрактом самки собаки, але провокаційний тест з екстрактом самця собаки в них був позитивним.

Ряд авторів [73] вивчали профіль сенсibilізації до алергенних компонентів собаки у Західній Швеції. При цьому 218 (70 %) з 313 обстежених осіб мали позитивні результати алергодіагностики принаймні до одного алергену собаки. Сенсibilізація до Can f1 (в 43 % випадків) була найпоширенішою серед молекулярних алергенів, потім за частотою розташувалася ГЧ до Can f5 (33 % спостережень), тоді як сенсibilізація до ліпокалінів (у 56 % випадків) виявилася найпоширенішою серед сімейств алергенних білків. Полісенсibilізація була виявлена у 22 % учасників дослідження і була більш поширеною у осіб з БА. Ймовірність моносенсibilізації до Can f5 серед пацієнтів з БА була нижчою, ніж у пацієнтів з АР. Пацієнти з астмою мали вищі рівні IgE до Can f3, Can f4 і Can f6, ніж ті обстежені, хто не страждав на астму.

З використанням алергенного чіпу (MeDALL chip), що містить декілька індивідуальних алергенів для домашніх тварин, обстежені в динаміці майже 800 випадково відібраних дітей з Шведської когорти BAMSE у віці 4, 8 і 16 років. Автори повідомили, що IgE до Can f1 у дитинстві є прогностичними маркерами алергії на собаку у 16-ти-річному віці. Крім того, IgE до Can f1 був найважливішим прогностичним маркером алергії на собак і перевершував за цією

характеристикою наявності IgE до екстракту собачого алергену. IgE до Can f5 меншою мірою асоціювався з алергією на собак, ніж IgE до Can f1 [74].

Інші автори [64] визначили, що полісенсibiliзація до алергенів тварин і ліпокалінів пов'язана з розвитком астми у дітей, асоційованої з ГЧ до алергенів собак. Діти з тяжкою астмою мали більш високі рівні IgE до кількох собачих ліпокалінів, ніж ті, що були сенсibiliзовані тільки до одного з ліпокалінів.

Отже, визначення специфічних IgE до окремих алергенних компонентів собаки є важливим методом не тільки для постановки точного діагнозу, а й для вибору тактики лікування та прогнозування ефективності АСИТ. Серед алергенних білків собаки виділяють головні (мажорні, видоспецифічні алергени), до яких відносяться ліпокаліни Can f1 та Can f5, та перехресний (мінорний) білок Can f3.

1.3 Тактика ведення пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою і гіперчутливістю до алергенів собак

Лікування пацієнтів з АР традиційно включає навчання пацієнта, уникнення контакту з причинними алергенами за допомогою елімінаційних заходів, фармакотерапію та АСИТ [75, 76, 77]. Уникнення контакту з алергеном, як правило, вже може принести певну користь у контролі симптомів АР. Як фізичні втручання, так і застосування хімічних речовин можуть зменшити кількість алергенів у навколишньому середовищі. У дослідженні [78] показано, що середній коефіцієнт видалення Fel d1 і Can f 1 після механічного прання білизни з миючим засобом становив > 99,99% для пилу та шерсті. Коефіцієнт видалення після механічного прання без мийного засобу був нижчим як для Fel d1, так і для Can f1 для волосся, пилу та їх відповідних рідких екстрактів тварин ($p < 0,05$). Механічне сушіння було таким же ефективним, як і механічне миття з миючим засобом для видалення Can f1, але було менш ефективним для Fel d1 ($p < 0,05$).

Хоча уникання алергенів здається привабливим способом досягнення кращого контролю при алергічній астмі, у більшості випадків уникання тригерів є непрактичним і обтяжливим для пацієнта [79]. Щодо ефективності уникнення контакту з алергенами домашніх тварин у приміщенні та їхнього впливу на

розвиток астми існують суперечливі дані [80]. Проте низка досліджень підтверджує думку, що контроль навколишнього середовища може позитивно вплинути на ефективність лікування алергічного фенотипу БА. В цілому є ж тактика уникання алергенів не рекомендується як загальна практика для пацієнтів з алергічною астмою, хоча це може дещо зменшити симптоми у сенсibilізованих пацієнтів, проте забезпечити це часто складно і вимагає значних затрат коштів [79].

Фармакотерапія ефективна у більшості пацієнтів і у випадку коректного вибору препарату дозволяє контролювати назальні та очні симптоми, покращує якість життя пацієнтів, однак багато з них не дотримуються призначень лікаря і погано дотримуються медикаментозної терапії [81]. Фармакотерапевтичні підходи до лікування пацієнтів з АР включають застосування пероральних та інтраназальних H_1 -антигістамінних препаратів, інтраназальних кортикостероїдів (ІКС) та їх комбінацію [82]. Такі ІКС, як беклометазон, будесонід, циклесонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, мометазону фуруат і триамцинолону ацетонід є терапевтичними препаратами першої лінії для пацієнтів із стійкими або помірними та тяжкими симптомами АР [83, 84].

Сучасне лікування пацієнтів з астмою спрямоване на контроль симптомів і зниження майбутнього ризику загострень захворювання, а також пов'язаної з астмою смертності, постійного обмеження дихання та побічних ефектів лікування [85]. У лікуванні осіб з астмою використовуються численні терапевтичні методики, включаючи препарати для контролю та полегшення симптомів [79]. Основою лікування таких пацієнтів є інгаляційні кортикостероїди (ІнКС). Але, окрім використання ІнКС, які є золотим стандартом підтримуючої терапії астми та терапії на вимогу (разом з бета-2-агоністами), також схвалені для використання при астмі бета-2-агоністи тривалої дії (LABA), перелік яких включає формотерол, сальметерол і вілантерол, а також комбінація ІнКС і LABA, біологічні препарати, про що буде вказано нижче [79, 86]. Так, у пацієнтів із тяжкою неконтрольованою астмою, що характеризується виразним алергічним запаленням (симптомами, що виникають внаслідок постійного впливу аероалергену та рівня загального IgE в

сироватці крові в межах 30-1300 МО/мл, які не контролюються належним чином високими дозами ІнкС/ЛАВА) біологічна терапія рекомендується як додаткове лікування для зменшення тяжкості захворювання [87]. П'ять препаратів моноклональних антитіл (бенралізумаб, дупілумаб, меполізумаб, омалізумаб і реслізумаб) наразі ліцензовані Управлінням з контролю за продуктами й ліками (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) як додаткове лікування тяжкої неконтрольованої астми. Крім того, нещодавно тезепелумаб (людське моноклональне антитіло, яке зв'язується з тимусним стромальним лімфопоетином), був схвалений FDA для використання в лікуванні тяжкої астми у дорослих і підлітків віком від 12 років [88].

На відміну від елімінаційних заходів та фармакотерапії, перевага АСІТ полягає в тому, що вона ініціює та підтримує позитивні імунологічні зміни в організмі пацієнтів з АЗ [89, 90]. Так, основною метою АСІТ є відновлення імунної толерантності до алергенів шляхом індукції кількох механізмів, які пригнічують як ранні, так і пізні фази алергічних відповідей, таких як зниження активності тучних клітин і базофілів, індукція периферичних і місцевих алергенспецифічних регуляторних Т-клітини (Tregs) і регуляторних В-клітини (Bregs), а також збільшення алергенспецифічного IgG₄ (рис. 1). Розвиток толерантності до алергену включає такі цитокіни, як ІЛ-10, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) і супресорні механізми, такі як рецептор гістаміну 2, цитотоксичний антиген Т-лімфоцитів. Крім того, цей ефект супроводжується зниженням рівня гістаміну та триптази в назальній рідині, зменшенням кількості еозинофілів, а також клітин Th2 та їх цитокінів [91, 92].

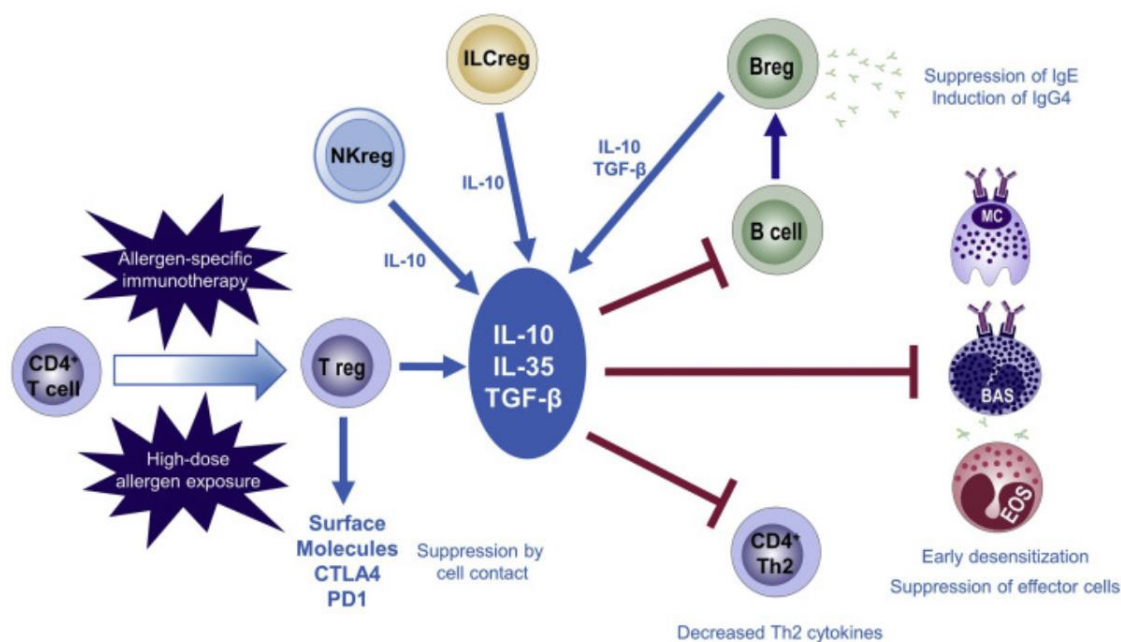


Рис. 1.1 Механізми розвитку толерантності при АСІТ [93]

АСІТ є найбільш раціональним методом лікування пацієнтів з АЗ, особливо з АР, оскільки модифікує перебіг захворювання [94, 95]. Цей метод передбачає планове введення екстрактів алергенів в ефективних дозах протягом визначеного періоду часу. Існує 2 основні методи проведення АСІТ: класична підшкірна (пшАСІТ) та сублінгвальна (слАСІТ). Перший з них є найбільш поширеним методом проведення АСІТ, який практикують з початку 20-го століття [96]. Основними недоліками його фахівці називають можливість виникнення анафілаксії під час введення алергену, тривалість лікування та необхідність щомісячних візитів пацієнтів до клініки [97]. При цьому слАСІТ з'явилась як альтернативний шлях, коли екстракти алергенів наносились на поверхні слизової оболонки порожнини рота [98]. Результати кількох мета-аналізів показали, що слАСІТ є ефективною та безпечною при АР та БА [99, 100]. Отже, існують чіткі докази ефективності як пшАСІТ, так і слАСІТ при АЗ [101], але при цьому не вдалося продемонструвати перевагу одного способу введення алергенів над іншим. Обидва шляхи індукують порівняну продукцію блокуючих антитіл класу IgG₄, толерантність до алергену та пригнічення активації базофілів [102].

Слід підкреслити, що визначення молекулярного профілю сенсibilізації до алергенів дозволяє оптимально відібрати пацієнтів для лікування за допомогою

АСІТ або біологічної терапії [103, 104]. Крім того, використання АСІТ з метою зниження ризику розвитку та подальшого прогресування астми у дітей з АР потенційно має велике значення, а також є економічно ефективним [102, 105, 106, 107].

На жаль, експертами GINA, на відміну від експертів ARIA, приділяється менше уваги можливостям використання АСІТ у пацієнтів з БА. Так, експерти GINA рекомендують застосовувати слАСІТ кліщовими алергенами у дорослих і підлітків з АР і сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу як додаткове лікування, якщо симптоми астми зберігаються, незважаючи на лікування низькою/середньою дозою ІнкС (як це рекомендовано в кроці 2 звіту GINA) при значенні показника об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) є вищим за 70 % від належного [79]. Але слід враховувати, що алергічна астма зазвичай починається в дитинстві з сенсibiliзації до алергенів навколишнього середовища (в тому числі й до алергенів домашніх тварин), і АСІТ вже давно пропонується як модифікуюча терапія у дітей з АР для запобігання розвитку алергічного фенотипу БА [108, 109, 110]. Так, результати одного з досліджень [111] показали, що АСІТ ефективно знижувала ризик розвитку загострень астми та приєднання інфекцій дихальних шляхів, які також могли викликати загострення алергічної БА. Застосування пшАСІТ для таких пацієнтів може покращити якість життя та знизити гіперреактивність бронхів. [112, 113, 114]

Нещодавно було запропоновано одночасне використання АСІТ та анти-IgE-терапії омалізумабом з метою більш безпечного проведення пшАСІТ та біологічної терапії [115]. Результати ще одного дослідження довели, що біологічні препарати для лікування астми, особливо омалізумаб, можуть покращити результати лікування пацієнтів з тяжкою, погано контрольованою астмою під час проходження ними пшАСІТ, але необхідні додаткові дані щодо часу початку та тривалості такого лікування [116]

Слід відзначити, що літературні дані щодо використання АСІТ алергенами собак продемонстрували суперечливі результати щодо клінічної ефективності, що, ймовірно, було пов'язано з низькою якістю екстрактів та складним

алергенним профілем відповідних алергенів собак [117, 118]. Як наслідок цього та беручи до уваги наявність різних алергенних компонентів в екстракті ссавців, очевидно, що АСИТ стандартними алергенами собаки навряд чи буде ефективною у пацієнтів, моносенсибілізованих до Can f5 [119]. Автори дослідження [119] припускають, що особи з переважною або виключною сенсибілізацією до основних алергенів собаки (Can f1, Can f2) мають більше шансів на ефективні результати застосування АСИТ алергенами собаки. При цьому слід підкреслити, що більшість досліджень проводилися з невеликим розміром вибірки пацієнтів або погано розробленою методологією проведення АСИТ з використанням різних алергенів [81]. Тому й існує потреба в проведенні адекватних досліджень з оптимальним дизайном оцінки ефективності, безпеки, а також економічної ефективності цього методу лікування [120].

Важливе значення при проведенні АСИТ має моніторинг її ефективності. Так, саме синтезування блокуючих антитіл класу IgG відіграє важливу роль у індукції толерантності до причинних алергенів у випадку IgE-опосередкованих алергічних реакцій [121, 122, 123]. Їх блокувальна здатність визначається як конкуренція з IgE за ті самі епітопи в результаті чого відбувається інгібування дегрануляції активованих в результаті алергічної реакції клітин [124]. Застосування АСИТ раніше неодноразово демонструвало індукцію алергенспецифічних антитіл IgG₄ [125], а блокувальна здатність антитіл IgG₄ вважається одним із основних механізмів АСИТ при респіраторній алергопатології [126]. Слід відзначити, що хоча ШПТ та визначення sIgE використовуються в повсякденній практиці з метою діагностики АЗ, вони не є перевіреними інструментами моніторингу результатів АСИТ [127], оскільки підвищення рівня sIgE з наступним зниженням їх рівня з часом не пов'язане з відповідними змінами клінічних симптомів АЗ. Іншим прогностичним маркером успішності АСИТ запропоновано високе співвідношення sIgE/tIgE, однак його корисність не була належним чином оцінена та підтверджена як прогностичний біомаркер [128]. Рівень IgG₄ вивчався в якості біомаркера успішного проведення АСИТ та було підтверджено його зв'язок із покращенням контролю над симптомами АЗ [129],

але все ж вирішальну роль в оцінці ефективності АСІТ відіграє клінічне покращення стану пацієнтів, зменшення симптомів алергії, на що варто орієнтуватись в клінічній практиці [127]

Таким чином, дані міжнародних та нечисленних вітчизняних досліджень демонструють значну поширеність ГЧ до алергенів собаки, значний їх вплив на розвиток АР та БА, часту наявність перехресної реактивності між алергенними білками собаки та інших тварин, що ускладнює діагностику цього виду ГЧ, а також відсутність переконливих даних щодо ефективності АСІТ алергенами собаки. Все це й спонукало вибір теми нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дане дисертаційне дослідження виконувалося в період з листопада 2020 року по листопад 2023 року на базі ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», яка на момент виконання дослідження була клінічною базою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Воно складалось з декількох етапів. 1 етап містив дані ретроспективного дослідження результатів мультиплексного тесту ISAC, яке проводилось на основі обстеження пацієнтів, що звернулись до ТОВ «Клініка алергології та імунології «Форпост» в 2016-2021 роках зі скаргами на наявність можливої респіраторної алергопатології. 2 етап включив дані проспективного дослідження пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки та 3-й етап – визначення ефективності АСІТ алергенами собаки у пацієнтів за БА та/або АР та БА з підтвердженою сенсibilізацією до мажорних алергенів собаки. Дослідження було індивідуальним.

Дисертаційне дослідження відповідає вимогам біоетичних принципів, поданих у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», а також у «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», отримало схвалення Етичної комісії НУОЗУ імені П.Л. Шупика (протокол №1/20, від 30.01.2024 року) та висновок про відповідність даної наукової праці усім вимогам принципів біоетики, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України, зокрема Закону України «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008» зі змінами від 26.09.2017р.; Законів України «Про вищу освіту» (2017); Закону України «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи наказом МОЗ України від 23.09.2009 р., №690, що зареєстрований в міністерстві юстиції України 29.10.2009 р. зі змінами та іншим нормативно-правових актів.

Отримано письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних від усіх учасників. Кожен з обстежуваних був

поінформований про мету та задачі дослідження. Окремий протокол дослідження, що містив дані скарг та анамнезу, результати об'єктивного обстеження, інструментальних та лабораторних методів обстеження заповнено для кожного учасника дослідження.

До даного проспективного одноцентрового клінічного дослідження включали осіб, які відповідали усім критеріям включення у дослідження та не мали критеріїв виключення.

Критерії включення у дослідження:

- діагностовані БА та/або АР;
- ГЧ до алергенів собаки підтверджена за допомогою ШПТ;
- вік від 18 до 65 років;
- згода на участь у дослідженні (підписання інформованої згоди)

Критерії виключення з дослідження:

- період вагітності го годування груддю;
- злоякісне новоутворення в активній стадії;
- аутоімунні захворювання;
- психічні захворювання;
- відомий активний інфекційний процес чи інфікування: вірусом імунодефіциту людини, гепатиту В та/або С
- протипоказання до проведення ШПТ з алергенами;
- відмова від участі в дослідженні.

Діагноз АР та визначення ступеня його тяжкості встановлювалися згідно Наказу МОЗ України від 24.03.2009 № 181 «Протокол надання медичної допомоги хворим з алергічними ринітами», клінічної настанови, рекомендованої для впровадження в Україні «Алергічний риніт і його вплив на астму (ARIA): рекомендації», редакція 2016 року. Також керувались міжнародними настановами: ARIA (2020) [130]. Слід відзначити, що встановлений діагноз АР та ступені його тяжкості відповідали і більш сучасним критеріям, що викладені в матеріалах «International consensus statement on allergy and rhinology (ICAR-2023)» [12].

Діагноз БА встановлювався за загальноприйнятими критеріями згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Тяжкість та контрольованість БА визначено за критеріями, заснованими на міжнародних рекомендаціях GINA [131], а також наведеними в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» та адаптованій клінічній настанові з бронхіальної астми [132].

Дизайн дослідження:

- 1 етап дослідження: ретроспективний аналіз профілів сенсibilізації до алергенних білків, в тому числі й тварин серед пацієнтів, що звернулися в клініку алергології та імунології з ознаками можливої респіраторної алергопатології. Проаналізовано результати мультиплексного тесту ISAC у 553 осіб. Серед пацієнтів з підтвердженою сенсibilізацією до алергенів собаки встановлено залежність клінічних симптомів від профілю сенсibilізації до окремих алергенних білків.

- 2 етап дослідження: проспективний аналіз спектру сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки серед 102 пацієнтів з БА та/або АР та ГЧ до алергенів собаки, підтвердженою за допомогою ШПТ, та встановлення відповідності тяжкості симптомів БА та/або АР від спектру сенсibilізації до окремих алергенних білків собаки. Тривалість 2-го етапу – 2 роки.

- 3 етап дослідження: проспективне визначення ефективності АСІТ стандартизованими алергенами собаки у 23 осіб з респіраторною алергопатологією після 1-го року лікування за допомогою заповнення оцінки скарг, анамнезу, клінічних даних та визначення специфічних IgG₄ до екстракту собаки до лікування та через рік після його початку. Тривалість 3-го етапу – 1 рік.

Первинні кінцеві точки: визначення спектру сенсibilізації до алергенних білків собаки у пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки.

Вторинні кінцеві точки: визначення ефективності АСІТ алергенами собаки у пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки.

2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження

До першого етапу дослідження включено результати мультиплексного тесту ISAC 553 пацієнтів з можливою наявністю респіраторної алергопатології, які звернулись протягом 2016-2021 рр до Клініки імунології та алергології «Форпост», міста Києва, зі скаргами на респіраторні прояви захворювання, на підставі яких та за допомогою результатів об'єктивного та інструментальних досліджень їм були встановлені клінічні діагнози: АР, БА та поєднання їх між собою.

До 2-го етапу дослідження включено 102 пацієнти (37 жінок та 65 чоловіків), які відповідали критеріям включення і виключення, середній вік – 36,5 років, Ме – 33 (25-39) років. В результаті дообстеження 85 (83.3%) пацієнтам, серед яких було 30 жінок (35.3% від усіх пацієнтів з АР) та 55 чоловіків (64.7%), встановлено діагноз АР, БА діагностовано у 17 пацієнтів (16.7%) (7 жінок(41.2%від усіх пацієнтів з БА) та 10 чоловіків(58.8%)). Також у 12 (11.7%) (5 жінок (38.5%) та 7 чоловіків (58.3%)) з 102 обстежених з підтвердженим АР чи БА мала місце поєднання цих патологій.

До 3-го етапу дослідження включено 23 особи. Серед пацієнтів було 14 жінок та 9 чоловіків (середній вік – 31 рік, Ме – 29 (26-35) років) з діагнозом АР та/або БА та ГЧ до алергенів собаки. Серед 15 пацієнтів з АР, що взяли участь у дослідженні, 5 осіб мали персистуючий АР (ПАР) легкого ступеня та 10 пацієнтів ПАР середньо-тяжкого ступеня. У всіх 3 пацієнтів з БА астма була легкою персистуючою, а серед 5 пацієнтів, які одночасно мали і АР, і БА – 2 особи мали риніт середнього ступеня тяжкості та легку персистуючу БА, а 3 пацієнти – і АР, і персистуючу БА середнього ступеня тяжкості. Всі пацієнти включені до цього етапу дослідження мали підтверджену моносенсibiliзацію до головного алергенного білка собаки (Can f1) або були сенсibiliзовані до 2 головних компонентів алергену собаки Can f1 та Can f5. У обстежених була взята поінформована згода на обробку персональних даних.

2.3 Методи досліджень

2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження

Було детально вивчено скарги та анамнез захворювання кожного з досліджуваних: тривалість основного захворювання; супутні захворювання виявлялись за результатами опитування пацієнта та ретельного вивчення медичних карт амбулаторних хворих.

Враховувалися тільки ті діагнози, які були верифіковані і занотовані в амбулаторних картах пацієнтів на підставі клінічних, анамнестичних даних та результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень, відповідно до критеріїв, поданих у протоколах надання медичної допомоги в Україні.

2.3.2. Опитування пацієнтів

Активність назальних (виділення з носа, закладеність носа, свербіж у носі, чхання) та загальних (головний біль) симптомів та ступінь тяжкості перебігу АР встановлювали на основі даних, внесених дослідником до шкали оцінки тяжкості АР на першому візиті, а в подальшому у пацієнтів, що проходили лікування методом АСІТ до початку лікування, а також через 1 рік після його початку.

Пацієнти оцінювали вираженість симптомів АР за шкалою від 0 балів (відсутність симптомів) до 4 балів (тяжкі симптоми). Результати тестування варіювали від 0 до 20 балів [134]. Результати від 0 до 5 балів свідчили про низьку вираженість симптомів, 5-10 симптоми легкого ступеня, 10-15 балів – симптоми середнього ступеня 15-20 балів – тяжкі симптоми АР.

Для контролю симптомів БА використовували тест контролю БА (Asthma Control Test – АСТ) [135]. Тест містить 4 питання, що стосуються симптомів БА, кількості застосувань препаратів невідкладної допомоги та оцінку пацієнтом рівня контролю астми. Кожне з питань містить 5-ти бальну оцінку кожного з симптомів. Результати тесту оцінюють за шкалою від 5 до 25 балів. Результат, що дорівнює 20-25 балів означає гарний контроль БА, 16-19 балів – знижений контроль над симптомами БА, 5-15 балів – дуже погано контрольована БА [135].

Більш детально оцінка клінічної симптоматики БА у пацієнтів наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Як часто впродовж останніх 4-х тижнів астма заважала виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)?	1 - увесь час 2 - дуже часто 3 - іноді 4 - зрідка 5 - ніколи
Як часто впродовж останніх 4-х тижнів Ви відмічали утруднене дихання?	1 - частіше, ніж 1 раз на день 2 - 1 раз на день 3 - від 3 до 6 разів на тиждень 4 - 1-2 рази на тиждень 5 - жодного разу
Як часто впродовж останніх 4-х тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистячого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?	1 - 4 ночі за тиждень 2 - 2-3 ночі за тиждень 3 - раз на тиждень 4 - 1-2 рази 5 - жодного разу
Як часто впродовж останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 - 3 рази на день 2 - 1-2 рази на день 3 - 2-3 рази на день 4 - 1 рази на тиждень 5 - жодного разу
Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдалося контролювати астму впродовж останніх 4-х тижнів?	1 - зовсім не вдалось 2 - погано 3 - в деякій мірі 4 - добре 5 - повністю вдалось
Як часто впродовж останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 - 3 рази на день 2 - 1-2 рази на день 3 - 2-3 рази на день 4 - 1 рази на тиждень 5 - жодного разу

Продовження таблиці 2.1

Як часто впродовж останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1 - 3 рази на день 2 - 1-2 рази на день 3 - 2-3 рази на день 4 - 1 рази на тиждень 5 - жодного разу
Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдалося контролювати астму впродовж останніх 4-х тижнів?	1 - зовсім не вдалося 2 - погано 3 - в деякій мірі 4 - добре 5 - повністю вдалося контролювати

Усім досліджуваним проводили фізикальне обстеження за стандартною методикою: огляд шкіри та видимих слизових оболонок, перкусія та аускультация серця та легень, пальпація органів черевної порожнини, визначення симптому Пастернацького тощо.

2.3.3 Функціональні методи дослідження

Пацієнтам зі скаргами на утруднене дихання, напади ядухи та кашель для підтвердження діагнозу БА проводили дослідження функції зовнішнього дихання методом спірометрії на спірометрі «MicroLab» (Micro medical, Велика Британія), за показниками об'єму форсованого видиху за 1 сек (ОФВ₁), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), максимальної швидкості видиху при 25 %, 50 %, 75 % життєвої ємності легень (МОШ25 %, МОШ50 %, МОШ75 %), пікової об'ємної швидкості видиху (ПШВ). Спірометричні вимірювання оцінювали шляхом порівняння результатів з нормальними показниками, які відповідають віку, зросту, статі та расі обстежених [133]. Дослідження проводилось зранку, після 12-14 годинної перерви в прийманні бронхолітиків, 3-4 годинної відмови від паління та 30-ти хвилинного відпочинку у спокої в сидячому положенні. Такими, що

свідчать про бронхообструкцію, вважали наступні результати: зниження ОФВ₁ до < 80 % від належного та зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Для підтвердження зворотності бронхіальної обструкції використовували бронходилатаційний тест [133], при оцінці результатів якого показник ОФВ₁ вимірювали через 15 хвилин після прийому 400 мкг сальбутамол - β₂-агоніста короткої дії. Позитивним вважали результати проби з бронхолітиком при збільшенні значення показника ОФВ₁ на 200 мл або на 12%.

2.3.4 Постановка шкірних прик-тестів

Для підтвердження наявності ГЧ до алергену лупи собаки усім пацієнтам, що відповідали критеріям включення, виконано постановку ШПТ з алергеном із шерсті собаки (Allergenum e lana canis) виробництва ТОВ “Імунолог”, Вінниця (реєстраційне посвідчення №UA/15012/01/01). Для цього краплю розчину, що містить алерген, а також 0,01% розчин гістаміну (для позитивного контролю) та розчин, що використовується для зберігання алергенів (для негативного контролю), вводили в епідерміс передпліччя за допомогою ланцетів на відстані не менше 2 см один від одного. Результат тестування оцінювали через 20 хвилин згідно Інструкції про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань, Наказу МОЗ і АМН України від 02.04.2002 N 127/18. Позитивним вважали результат ШПТ у разі виникнення папули в місці уведення алергену діаметром (в найбільшому розмірі, виключаючи псевдоподії, якщо такі були) ≥ 3 мм, за умови відповідних значень позитивного та негативного контролю. В залежності від розміру папули результати тесту були позитивні (3-7 мм), виражено позитивні (8-12мм) та гіперергічні (13 і більше мм). Схема оцінки результатів ШПТ наведена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Схема оцінки результатів ШПТ

Типи результатів ШПТ	Розмір папули, мм
Негативна	0
Сумнівна	1 - 2
Позитивна	3 - 7

Виражено позитивна	8 -12
Гіперергічна	13 і більша

2.3.5 Лабораторні методи дослідження

Для підтвердження еозинофільного варіанту запалення пацієнтам проводили загальний аналіз крові за загальноприйнятою методикою, цитологічні аналізи мазка із носа (для осіб з АР) та мокротиння (для пацієнтів з БА). Для цього мазки з носа чи препарату мокротиння, фіксовані сумішшю Никифорова забарвлювали за методом Романовського-Гімзи [136].

Для визначення специфічних IgE (sIgE) до окремих алергенних білків використовували сироватку венозної крові, що зберігалась при температурі -20°C до проведення даного дослідження. Кожен зразок сироватки проаналізовано на наявність специфічних IgE до 112 алергенних компонентів з різноманітних джерел використовуючи технологію ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Для проведення дослідження, використовували методику, вказану в інструкції виробника. Результати флюоресценції аналізували, використовуючи лазерний сканер (LuxScan-10K, Capitalbio, China) та програмне забезпечення Phadia Microarray Image Analyzer. Результати отримували в одиницях ISU-E (напівкількісні).

Для дослідження співвідношення між специфічними IgE до алергенних білків сироватка крові була проаналізована на sIgE до алергокомпонентів собаки Can f1 та Can f5 та Can f3 використовуючи технологію ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Для проведення дослідження, використовували методику, вказану в інструкції виробника. Результати отримували в одиницях kU_L (кількісні, стандартизовані одиниці). Позитивними вважали результати IgE $>0,3\text{kU}_L$.

Для дослідження специфічних IgG₄ (sIgG₄) до екстракту собаки для моніторингу ефективності АСІТ на 3-му етапі дослідження використовувалась технологія ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Для

проведення дослідження, використовували методику, вказану в інструкції виробника. Результати отримували в одиницях mg/l (кількісні, стандартизовані одиниці).

2.4 Методи статистичної обробки матеріалу

Біостатистичний аналіз даних, отриманих в ході дослідження, проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA), також були використані інші статистичні методи, такі як описові та аналітичні.

Критерій Шапіро-Уїлка було використано для перевірки гіпотези про нормальність розподілу. В даному дослідженні використані непараметричні методи, що включали кількість спостережень (n), медіану (Me) з міжквартильним інтервалом (25-75%) та відсоткову частку (%), тому, що характер розподілу даних представлений у дослідженні був неправильний. Достовірність відмінностей середніх величин для незв'язаних груп визначалась за критерієм Манна-Уїтні (U). Щодо закону розподілу для зв'язаних груп, то для його визначення використовувався критерій Вілкоксона. Тест ANNOVA Фрідмана (W) використовували для множинного порівняння залежних вибірок. Критерій Хі-квадрат (χ^2) було використано для обчислення відносних величин. Під час обчислення медіан та квартилів, при проведенні порівняння груп та та кореляційного аналізу, з аналізу були виключені пропущені дані. Також пропущені дані виключались під час обчислення частки пацієнтів в групі, що мали певну ознаку (у %). За допомогою цього методу, отримували валідну частку пацієнтів, що мали спільну ознаку.

Зв'язки між безперервним кількісним показником та порядковим показником, а також між 2 кількісними показниками, що мали ненормальний розподіл визначався за допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена (R). За умови позитивного значення R, напрям кореляційного зв'язку вважався прямим, а при негативному значенні R - зворотнім. Зв'язок вважався сильним За умови значення коефіцієнту кореляції $\geq 0,7$, зв'язок визначався, як сильний, 0,3-0,69 - середній, 0-0,29 - слабкий.

$p < 0,05$ було прийняте за критичне значення при перевірці статистичних гіпотез, при $p < 0,10$ відзначали тенденцію [137].

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРА ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО АЛЕРГЕНІВ ДОМАШНІХ ТВАРИН, ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО АЛЕРГЕННИХ КОМПОНЕНТІВ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА/АБО АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ

3.1. Поширеність та структура сенсibilізації до алергенних білків домашніх тварин у пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом

У даному етапі ретроспективного дослідження взяли участь 553 пацієнти, що для алергологічного обстеження з приводу клініко-анамнестичних ознак можливої респіраторної алергічної патології звернулись протягом 2016-2020 років в ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост» м. Києва. Було обстежено 291 дорослих (145 чоловіків та 146 жінок, (середній вік – 31 рік, Me – 29 (26-35)), а також 141 дитина у віці від 0 до 6 років (медіана віку – 5 років), (94 хлопчики та 47 дівчаток) а також 121 дитина у віці від 7 до 18 років (медіана віку – 10 років), серед яких були 54 дівчинки та 67 хлопчиків. В усіх пацієнтів протягом дослідження були зібрані скарги та детальний алергологічний анамнез, а також проведене об'єктивне фізикальне обстеження, визначення рівня sIgE до ряду алергенних білків сироватки крові з використанням технології ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). Сенсibilізацію до алергенів тварин, як правило, в поєднанні з ГЧ до інших компонентів інгаляційних алергенів виявлено у 65 (46,1 % від усіх обстежених даної вікової групи) з 141 дитини віком 0-6 років, у 76 (62,8 % від усіх обстежених даної вікової групи) з 121 дитини віком 7-18 років та серед дорослих осіб у 42,6 % (124 обстежуваних). Відповідні дані викладені у в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Частота сенсibilізації до алергенних білків тварин у обстежуваних різних вікових груп

Групи обстежених, вік	Всього, абс. ч. / %	Сенсibilізація тільки до алергенів тварин, абс. ч. / % (від заг. кількості обстежених)	Сенсibilізація до алергенів тварин та інших алергенів, абс. ч. / % (від заг. кількості обстежених)
0-6	65 / 46,1	2 / 3,1	63 / 96,9
7-18	76 / 62,8	4 / 5,3	72 / 94,7
19 і старше	124 / 42,6	6 / 4,8	118 / 95,2

Варто відзначити, що сенсibilізація лише до алергенних білків домашніх тварин діагностувалася значно рідше ($p < 0,001$ для всіх випадків) в усіх групах обстежених, а саме: у 2 (3,1 %) з 65 дітей віком 0-6 років, у 4 (5,3 %) з 76 дітей віком 7-18 років та у 6 (4,8 %) з 124 осіб дорослого віку, оскільки в переважній більшості випадків ГЧ до алергенів тварин поєднувалася з сенсibilізацією до інших інгаляційних алергенів.

В таблиці 3.2 наведена частота виявлення sIgE лише до одного виду алергенів тварин.

Таблиця 3.2

Частота сенсibilізації до алергенів одного виду тварин у різних вікових групах

Групи обстежених, вік	Частота сенсibilізації одного виду тварин, абс. ч. / %			
	собака	кінь	кішка	миша
0-6 (n=65)	8 / 12,3	1 / 1,5	29 / 44,6	-
7-18 (n=76)	5 / 6,6	-	33 / 43,4	-
19 і старше (n=124)	22 / 17,7	-	53 / 42,7	-

Серед пацієнтів, що мали сенсibilізацію до одного виду алергену тварин, серед усіх вікових груп пацієнтів переважала ($p < 0,001$ для всіх випадків) сенсibilізація до алергенів кішки - 44,6 % від усіх сенсibilізованих до тварин у віковій групі 0-6 років, 43,4 % – у групі дітей 7-18 років, та у 42,7 % дорослих осіб, що взяли участь у дослідженні над ГЧ до алергенних білків собаки – у 12,3 %, 6,6 % і 17,7 % випадків відповідно, хоча остання також була достатньо частою. SIgE лише до алергенів коня підтверджена лише у єдиного пацієнта (1,5 %) в наймолодшій віковій групі (0-6 років), а сенсibilізація лише до алергенних білків миші не виявлена в жодного з обстежуваних.

У пацієнтів всіх вікових груп переважала сенсibilізація до кількох видів тварин, частіше всього до двох. Відповідні дані наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Частота сенсibilізації до декількох алергенів тварин у різних вікових

Групи обстежених, вік	Частота сенсibilізації до 2 алергенів тварин, абс. ч. / %	Частота сенсibilізації до 3 алергенів тварин, абс. ч. / %	Частота сенсibilізації до 4 алергенів тварин, ч. / %
0-6 (n=65)	14 / 21,6	10 / 15,4	3 / 4,6
7-18 (n=76)	20 / 26,3	8 / 10,5	10 / 13,2
19 і старше (n=124)	39 / 31,5	7 / 5,7	3 / 2,4

Так, у всіх вікових групах обстежених достовірно ($p < 0,01$ для всіх випадків) переважала частота сенсibilізації до 2 алергенів тварин над частотою ГЧ до 3 та 4 алергенів, яка у всіх групах обстежених була приблизно рівною ($p > 0,05$ для всіх спостережень). Наведені в даній таблиці дані свідчать не лише про важливість проблеми алергії до алергенів домашніх тварин, але й на користь можливої перехресної реактивності між алергенними білками різних видів тварин. Алергени тварин (зокрема, ліпокаліни) володіють високою перехресною

реактивністю [59]. Дані, які ми отримали під час дослідження корелюють з описаними вище в огляді літератури даними та доводять високу поширеність сенсibilізації до алергенів кішки і собаки, а частота виявлення sIgE алергенів миші та коня виявлялась не часто, можливо, тому, що дані види сенсibilізації характерні для окремих професійних середовищ (працівники лабораторій, фермери), тоді як серед міського населення, до якого належала переважна більшість обстежуваних, зустрічається значно рідше.

Таким чином, в переважній більшості спостережень ($p < 0,01$ для всіх випадків) сенсibilізація до алергенних білків тварин поєднувалася між собою та з ГЧ до інших інгаляційних алергенів, що підтверджує аналогічні літературні дані [22]. За допомогою технології ImmunoCAP ISAC ми мали можливість виявити сенсibilізацію саме до окремих алергенних молекул, що має важливе значення для прогнозування важкості алергічної реакції, перехресних реакцій з іншими алергенами, підбору алергену для АСІТ та прогнозування ефективності АСІТ. Серед обстежених нами 65 пацієнтів наймолодшої вікової групи (0-6 років), що мали сенсibilізацію до алергенів тварин, переважала ($p < 0,01$) сенсibilізація до утероглобіну кішки Fel d1 – у 27 (41,5 %) дітей, проте інші алергенні білки, зокрема ліпокаліни також часто були причиною сенсibilізації: собаки Can f1 – у 15 (23,1 %) обстежених, Can f2 – у 7 (10,8 %) осіб, Can f3 – у 4 (6,2 %) дітей, Can f4 у 1 (1,5 %) дитини, Can f6 – не виявлений у жодного з обстежених. Сенсibilізація до ліпокаліну коня Equ c1 виявлена у 3 (4,6 %) пацієнтів, кішки Fel d4 – у 10 (15,4 %) обстежених, миші – Mus m1 – у 2 (3,1 %) осіб. Доволі значна частка (7 або 10,8 %) дітей була сенсibilізована до сечового калікреїну собаки Can f5. Для цієї вікової групи також важливими алергенними білками є сироваткові альбуміни, сенсibilізація до яких визначається доволі часто: Can f3 – у 4 (6,2 %) пацієнтів, Fel d2 – у 8 (12,3 %), Equ c3 – у 3 (4,6 %) дітей. Сироваткові альбуміни володіють достатньою гомологічністю, і це важливо пам'ятати, оскільки білки цієї групи містяться також в м'ясі ссавців та молоці, які складають значну частину раціону дітей молодшого віку. Відповідні дані наведено на рисунку 3.1.

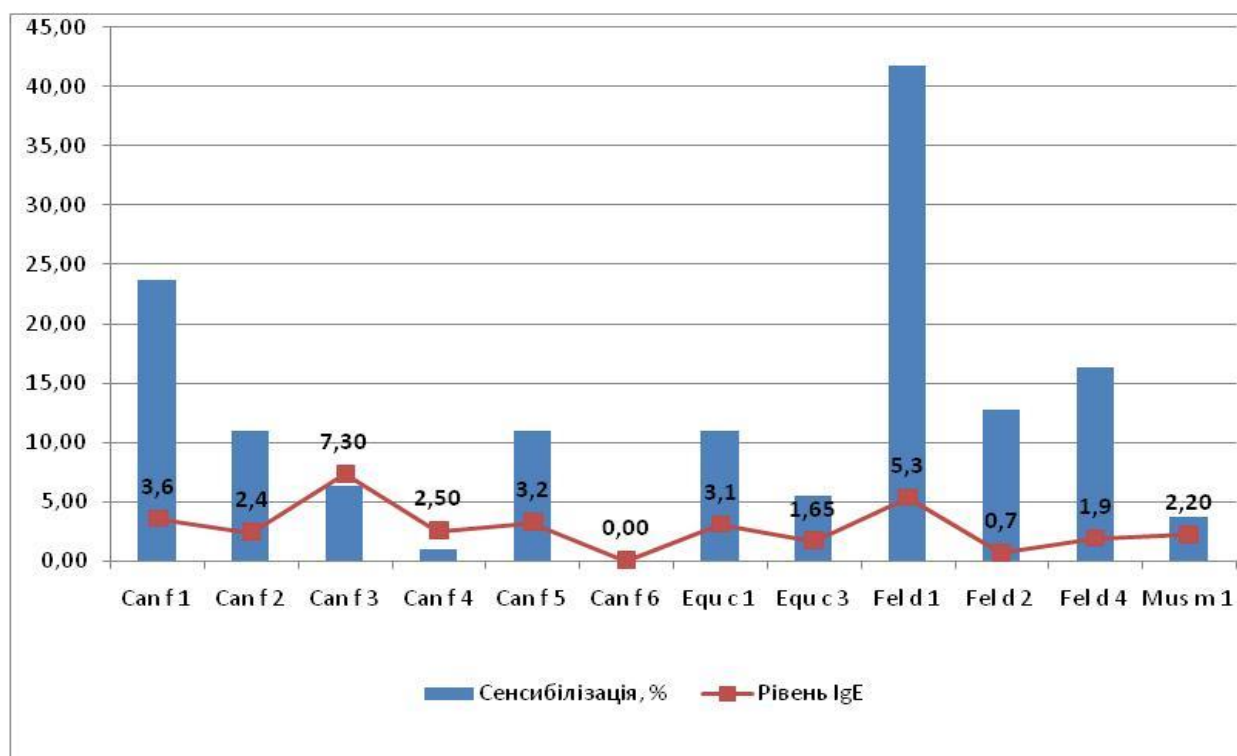


Рис. 3.1 Поширеність сенсибілізації (у %) до алергенів тварин та рівень специфічного IgE (у kU/l) у групі дітей 0-6 років

Спектр сенсибілізації до алергенних білків тварин у групі дітей 7-18 років представлений на рис. 3.2, серед обстежених цієї групи, у яких підтверджена ГЧ до алергенів тварин (76 осіб), як і у обстежених дітей вікової групи 0-6 років випадку першої групи превалювала ($p < 0,01$ для всіх випадків) сенсибілізація до Fel d1 – у 51 (67,1 %) дитини, але інший головний алерген кішки Fel d4 також достатньо часто (у 16 або 21,1 % дітей) викликав сенсибілізацію в цій групі обстежених.

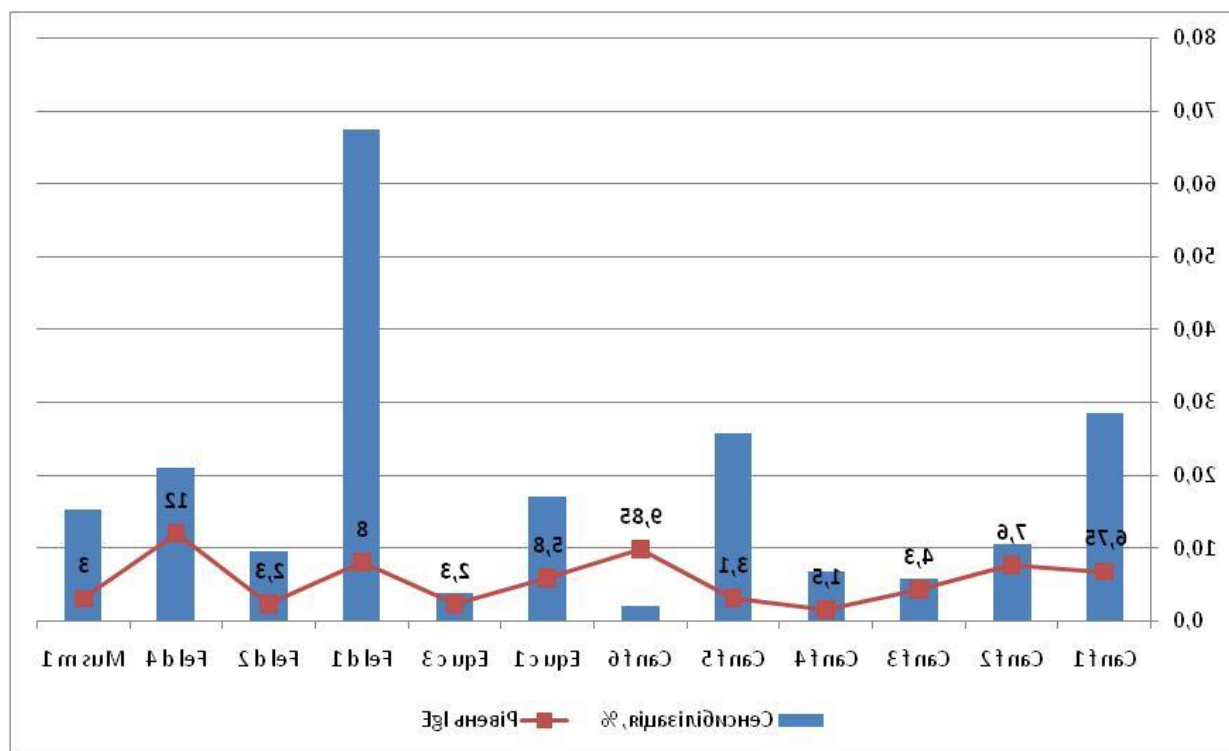


Рис. 3.2 Поширеність сенсibiлізації (у %) до алергенів тварин та рiвень IgE (у kU/l) у групі дітей 7-18 років

Головний алерген собаки Can f1 за частотою розвитку сенсibiлізації виявився другим. ГЧ до нього була зареєстрована у 22 (28,9 %) осіб, а інші ліпокаліни собаки значно рідше ($p < 0,01$ для всіх спостережень) викликали сенсibiлізацію серед осіб даної групи, зокрема Can f2 – у 8 (10,5 %) дітей, Can f4 – у 5 (6,6 %) пацієнтів, Can f6 – у 1 (1,3 %) особи. Варто звернути увагу на значно вищу частоту сенсibiлізації в даній групі дітей (у 19 або у 25,0 % обстежених), в порівнянні з першою групою (10,8 % випадків), до іншого головного алергену собак Can f5, який зустрічається тільки у самців. Розбіжності достовірні, при $p < 0,01$. У групі дітей віком 7-18 років також виявилися доволі високі показники частоти сенсibiлізації до головних білків миші Mus m1 у 11 (14,5 %) обстежених та Equ c1 – у 13 (17,1 %) осіб, що втричі перевищує показники першої групи (3,1 % та 4,6 %, відповідно, при $p < 0,01$ для обох випадків). Що ж до сироваткових альбумінів, то частота виявлення специфічних IgE до них у групі 7-18 років була недостовірно ($p > 0,05$ для всіх випадків) нижчою, ніж у дітей молодшого віку – Fel d2 – у 7 (9,2 % проти 12,3 %) обстежених, Can f3 – у 5 (6,6 % проти 6,2 %), Equ c3 – у 3 (3,9 % проти 4,6 %) дітей.

Аналізуючи структуру сенсibilізації до алергенних білків тварин серед 124 осіб 19-ти років та старше, у яких виявлено сенсibilізацію до алергенів тварин), з'ясувалося, що як і в двох попередніх групах, білком, сенсibilізація до якого зустрічається найчастіше є утероглобін кішки Fel d1 у 50 (40,3 %), тоді як інший мажорний білок кішки Fel d4 зустрічався в цій групі лише у 9 (7,3 %) пацієнтів, тобто значно рідше ($p < 0,01$). Аналіз частоти та профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки продемонстрував, що у дорослих з усіх алергенів собаки найчастіше ($p < 0,05$) зустрічається сенсibilізація до сечового калікреїну собак-самців Can f5, яка мала місце у 25 (20,2 %) обстежуваних, тоді як сенсibilізація до іншого головного білка собаки – ліпокаліну Can f1 – у 15 (12,1 %) пацієнтів. Слід підкреслити, що Can f5 – це білок, що продукується виключно собаками – самцями, може володіти перехресною реактивністю з сім'яною рідиною чоловіків, що може бути причиною алергічних реакцій у жінок при незахищеному статевому акті. Сенсibilізація до інших ліпокалінів собаки зустрічалась ще рідше: до Can f2 – у 4 (3,2 %), до Can f4 – у 2 (1,6 %), до Can f6 – у 1 (0,8 %) осіб з даної групи, що мали ГЧ до алергенів тварин. Сенсibilізація до головних алергенів миші та коня зустрічались вкрай рідко – відповідно до Mus m1 у 1 (0,8 %) обстеженого, до Equ c1 – у 4 (3,2%) осіб. Позитивні результати визначення sIgE до сироваткових альбумінів серед обстежених даної групи зустрічались з наступною частотою: до Can f3 – у 5 (4,0 %) пацієнтів, до Fel d2 – у 9 (7,3 %) осіб, до Equ c3 – у 3 (2,4 %) обстежених. Відповідні дані наведені на рис. 3.3.

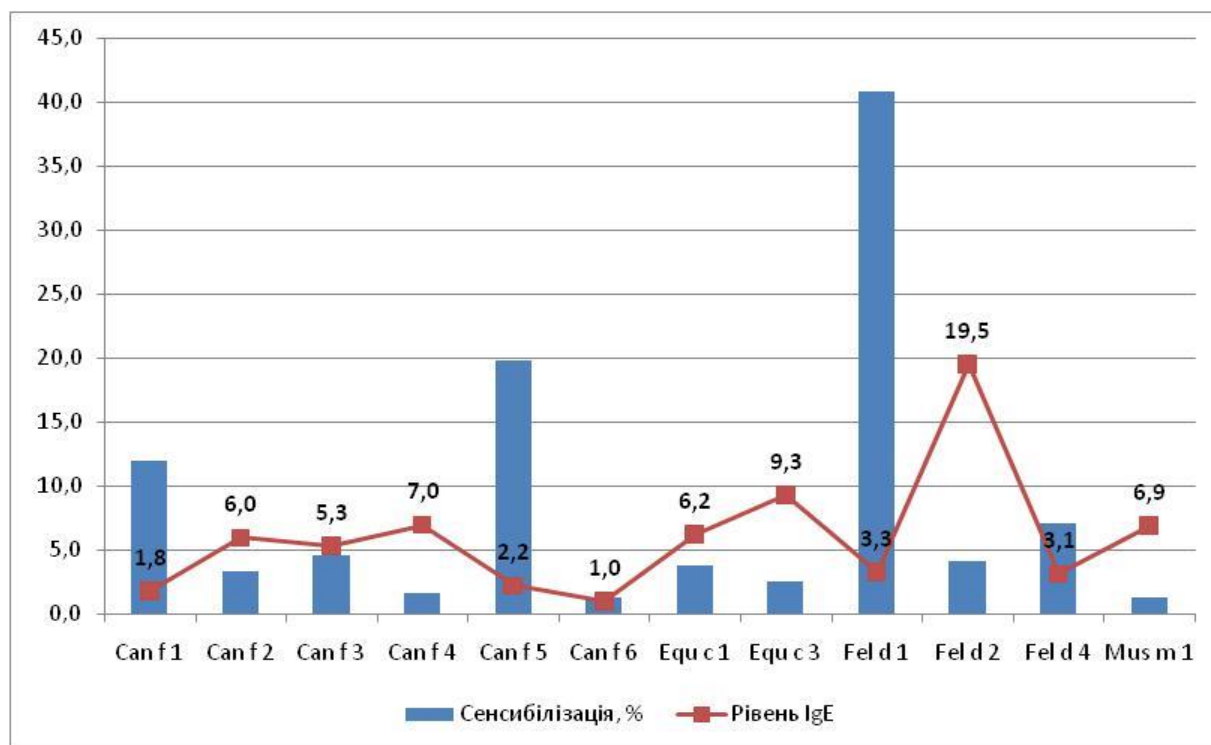


Рис. 3.3 Поширеність сенсибілізації (у %) до алергенів тварин та рівень IgE (у kU/l) у групі дорослих осіб

При порівнянні результатів поширеності і розподілу сенсибілізації до алергенних білків домашніх тварин у пацієнтів дорослого та дитячого віку з'ясувалося, що частота сенсибілізації до утероглобіну кішки Fel d1 у дорослих та дітей віком 0 -6 років була рівною (40,3 % проти 41,5 %), але поступалася за своєю частотою у дітей 7-18 років (67,1 %, при $p < 0,05$). Інший мажорний білок кішки Fel d4 зустрічався у дорослій групі обстежених також рідше (у 7,3 % проти 15,4 % та 21,1 % пацієнтів, відповідно, при $p < 0,05$ для обох випадків).

Аналіз частоти та профілю сенсибілізації до алергенних білків собаки в різних вікових групах обстежених продемонстрував, що у дорослих, як й у дітей віком 7-18 років з усіх алергенів собаки найчастіше реєструвалася сенсибілізація до компоненту Can f5 (20,2 % проти 25,0 % випадків), що достовірно перевищувало її частоту у дітей віком 0-6 років (10,8 %, при $p < 0,01$). При цьому частота сенсибілізації до іншого головного білка собаки – ліпокаліну Can f1 у дорослих пацієнтів була нижче, ніж у дітей обох вікових груп (12,1 % проти 23,1 % та 28,9 %, при $p < 0,05$ для обох випадків). Сенсибілізація до інших ліпокалінів собаки зустрічалась рідше в усіх групах обстежених та була приблизно рівною:

до Can f2 – у 3,2 % у дорослих, 10,8 % у дітей 0-6 років та 10,5 % у пацієнтів 7-18 років, до Can f4 – у 1,6 %, 1,5 % та 6,6 %, до Can f6 – у 0,8 %, 0 % та 1,3 % спостережень, відповідно, при $p > 0,05$ для всіх випадків). Сенсibiliзація до головних алергенів миші та коня зустрічались вкрай рідко: до Mus m1 у 0,8 % дорослих, 3,1 % дітей віком 0-6 років та дещо частіше (14,5 % випадків) у обстежених віком 7-18 років, а до Equ c1 – у 3,2%, 4,6 % та 17,1 % осіб, відповідно, при $p > 0,05$ для всіх випадків. Позитивні результати визначення sIgE до сироваткових альбумінів серед обстежених зустрічались з наступною частотою: до Can f3 – у 4,0 % дорослих, 6,2 % дітей 0-6 років та 6,6 % пацієнтів віком 7-18 років, до Fel d2 – у 7,3 %, 12,3 % та 9,2 % осіб, до Equ c3 – у 2,4 %, 4,6 % та 3,9 % обстежених, відповідно, $p > 0,05$ для всіх випадків.

Згідно наших даних, представлених на рис. 6-8, рівень специфічних IgE до алергенних білків у всіх вікових групах обстежених не завжди корелював з частотою виявлення сенсibiliзації до відповідних алергенів.

Таким чином, при проведенні алергодіагностики серед пацієнтів з респіраторними АЗ обов'язково слід визначати наявність специфічних IgE до алергенів домашніх тварин. При підтвердженні ГЧ до цих алергенних білків пацієнтам необхідно надати відповідні рекомендації щодо елімінаційних заходів та проведення АСІТ, а для підбору алергенів для неї використовувати молекулярну (компонентну) діагностику.

3.2. Профіль сенсibiliзації до алергенних білків з різних джерел серед пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом

У даному етапі ретроспективного у дослідження включено 291 дорослий (145 чоловіків та 146 жінок, (середній вік – 31 рік, Me – 29 (26-35)) осіб, які звернулись протягом 2016-2020 років для алергологічного обстеження з приводу клініко-анамнестичних ознак можливої респіраторної алергічної патології в ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост» м. Київ, маючи на момент звернення в клініку наступні клінічні діагнози: АР різного ступеню тяжкості та етіології – у 213 (73.2%) пацієнтів, БА – в 17 (5.8%) осіб, а в решти 61 (21%) пацієнта мало місце поєднання АР з БА.

Важливе значення в клінічній практиці має оцінка профілю сенсibilізації до різноманітних алергенів пацієнтів з респіраторною алергопатологією. В результаті проведеного алергологічного обстеження сенсibilізацію до тих чи інших компонентів найбільш поширених інгаляційних та харчових алергенів підтверджено у 243 (83,5 %) осіб, (120 (49,4 %) чоловіків і 123 (50,6 %) жінок). У інших 48 пацієнтів ГЧ до проаналізованих алергенних компонентів зареєстрована не була, що можна було пояснити або гіпердіагностикою респіраторних АЗ, або відсутністю у алергологічній панелі відповідних алергокомпонентів, або хибнонегативними результатами лабораторної діагностики. Саме тому в подальшому була проаналізована структура сенсibilізації до алергокомпонентів саме у 243 пацієнтів з респіраторними АЗ, які мали позитивні результати лабораторної алергодіагностики. Більша частина обстежених осіб (73,3 %) мала сенсibilізацію більш ніж до 3 алергенних протеїнів проти 26,7 % осіб з сенсibilізацією від 1-го до 3-х компонентів, а 59,3% – більш ніж до 5 алергенних білків. Різниця достовірна, при $p < 0,01$ для всіх випадків. Моносенсibilізація до алергенних компонентів з харчових джерел спостерігалась значно рідше (лише у 1,2 % пацієнтів, при $p < 0,001$) тоді, як більша частина (63,4 %, при $p < 0,001$) осіб була сенсibilізована одночасно до харчових та інгаляційних алергенів. Ці дані наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Структура сенсibilізації до алергенних білків у обстежених осіб

Кількість алергенних білків, до яких підтверджена сенсibilізація	Кількість пацієнтів з підтвердженою сенсibilізацією (n=243) абс/%
Від 1-го до 3-х білків	65/26,7
Більше ніж до 3-х білків	178/73,3
Від 1-го до 5-ти білків	99/40,7
Більше ніж до 5-ти білків	144/59,3
Сенсibilізація тільки до компонентів респіраторних алергенів	86/35,4

Продовження таблиці 3.4

Сенсибілізація тільки до алергенних білків харчових джерел	3/1,2
Сенсибілізація до компонентів респіраторних харчових алергенів	154/63,4

Розподіл сенсибілізації до основних алергенних компонентів інгаляційних сезонних (пилкових) алергенів відображений на рис. 3.4 та 3.5.

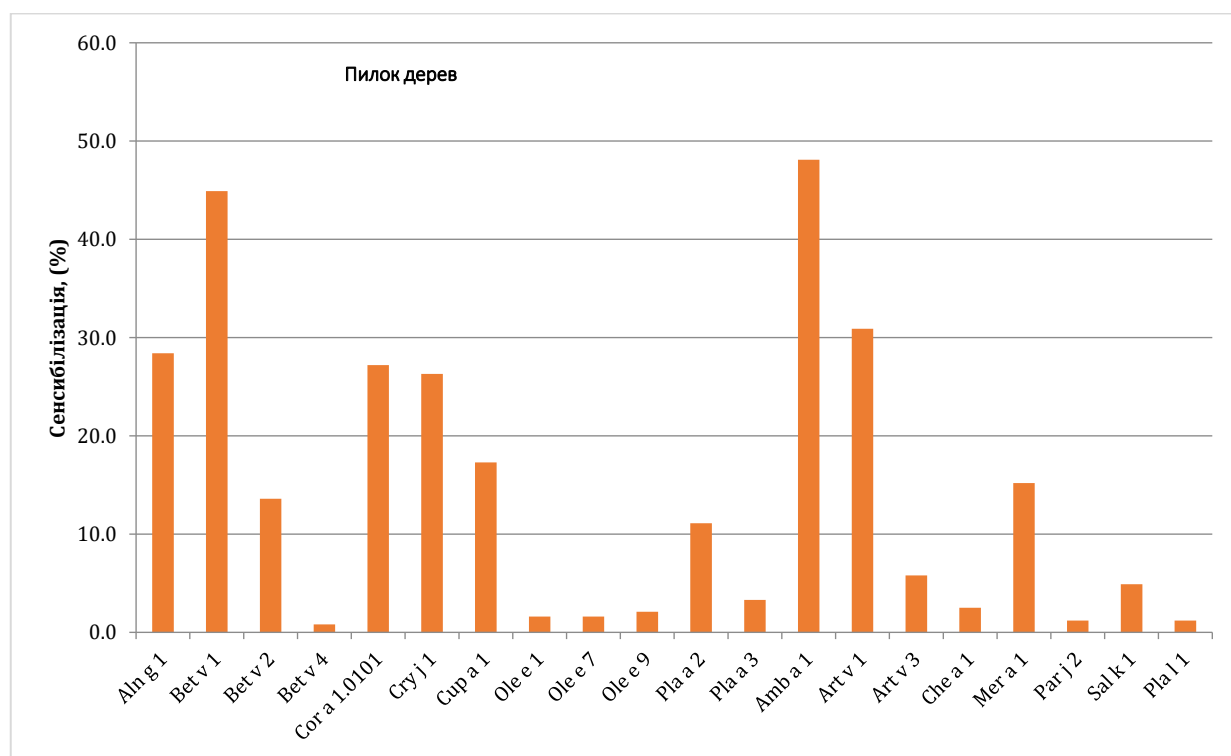


Рис. 3.4 Профіль сенсибілізації до алергенів дерев та бур'янів

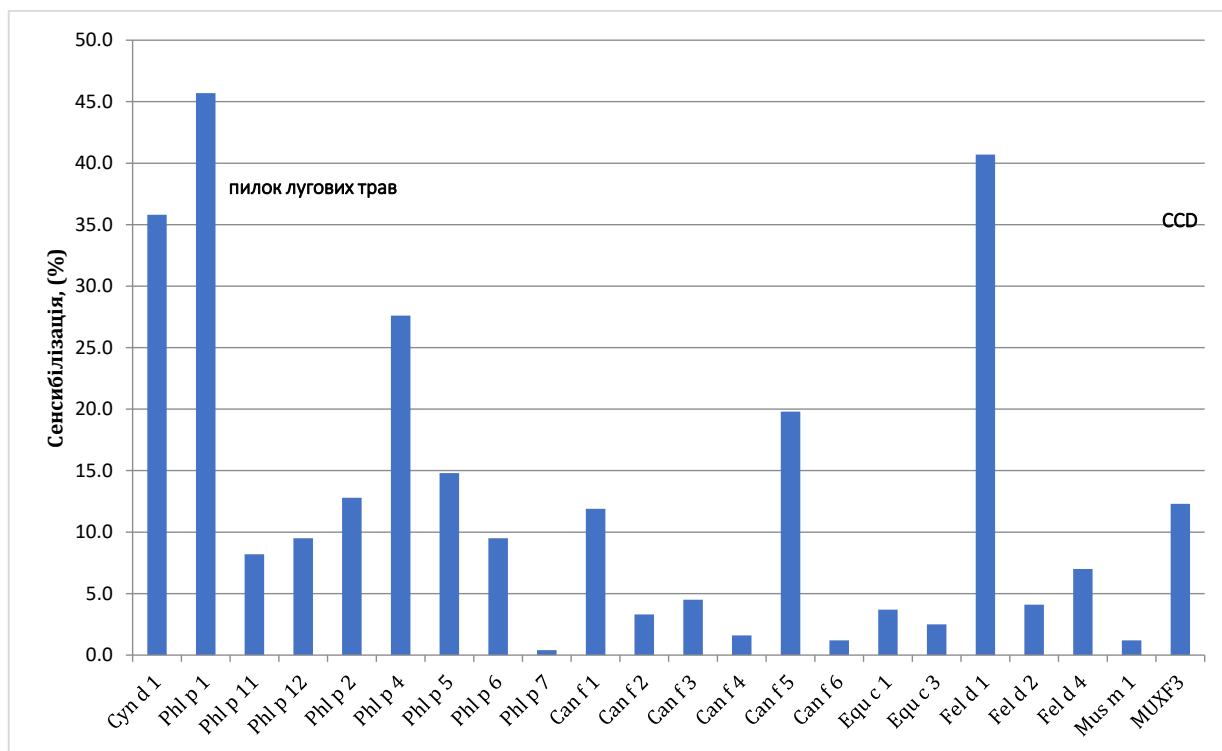


Рис. 3.5 Профіль сенсiбілізації до алергенiв лугових трав та тварин

Серед усіх обстежених найчастіше зустрічалась сенсiбілізація до головного білку пилку берези Bet v1 (у 109 з 243 або 44,9 % пацієнтiв з підтверженою сенсiбілізацією до алергенiв). Сенсiбілізація до мажорного алергену пилку тимофiївки (Phl p1) – спостерiгалась у 111 або 45,7 % пацієнтiв, щодо бур'янів, то найчастіше виявлялась сенсiбілізація до Amb a1 – пектатліази амброзії – у 117 або 48,1 % осіб, але рiвень sIgE до дефенсину полину Art v1 теж був високим антитiла до нього виявлено у 75 (30,9 %) пацієнтiв. Щодо інших алергенних білкiв пилкового походження, часто зустрічалась сенсiбілізація до Aln g1 (вiльха) – у 69 (28,4 %) обстежених, фундука (Cor a1) – у 66 (27,2 %) осіб. 2 останні білки вiдносяться до суперсiмейства алергенних білкiв PR10 (Pathogenesis-related proteins), які є високо гомологічними та реагують перехресно з Bet v1, який належить до цього ж суперсiмейства. Компоненти алергенiв Cry j1 (кедр) (26,3 % виявлених сенсiбілізацій у 64 з 243 обстежених) та Cup a1 (кипарис) (сенсiбілізовано 42 особи (17,3 %) належить до сiмейства білкiв пектатліаз, до яких вiдносять і головний алерген амброзії, тому можна припустити, що такий високий вiдсоток сенсiбілізованих осіб ми отримали саме за рахунок гомологічності між білками одного сiмейства, оскільки ні кедр, ні кипарис не є

широко розповсюдженими рослинами на території України. sIgE до білка переносника ліпідів платану - Pla a2 виявлені у 27 (11,1 %) обстежених. Платан, як правило, не входить до стандартного тестування при підозрі на сезонну респіраторну алергію в Україні, тому варто звернути увагу на цей алерген, що пилкує навесні, враховуючи здатність LPT білків з овочів та фруктів викликати важкі алергічні реакції, в тому числі і анафілаксію.

Необхідно також відмітити білок Phl p4 – один з головних білків представника лугових та злакових трав, - тимофіївки, що є джерелом перехресно реактивних карбогідратних детермінант (CCD). Ці білки представлені в усіх рослинних клітинах та сенсibilізація до них не є клінічно значущою, але спричинює позитивні результати тестів до екстрактів алергенів та нативних (не рекомбінантних) алергенних молекул з рослинних джерел [62]. Важливу роль у розподілі сенсibilізації відігравали і мінорні (перехресні) молекули, так найвищі рівні сенсibilізації відмічалися до профілінів берези Bet v2– у 33 (13,6 %) осіб та підмаренника Mer a1 – у 37 (15,2 %) осіб, тимофіївки Phl p12 – у 23 (9,5 %) пацієнтів. Профіліни є гомологічними білками, які дуже рідко викликають клінічні прояви, та сенсibilізація до них часто зустрічається у пацієнтів, що тривало хворіють АЗ [62].

Дані розподілу сенсibilізації до алергенних компонентів цілорічних алергенів (кліщів побутового пилу, цвілі та домашніх тварин) наведені на рис. 3.5 та 3.6. Щодо алергокомпонентів тварин, то найчастішим алергенним білком, до якого підтверджувалась сенсibilізація був головний алерген кішки – утероглобін (Fel d1) – у 99 (40,7 %) з 243 осіб.

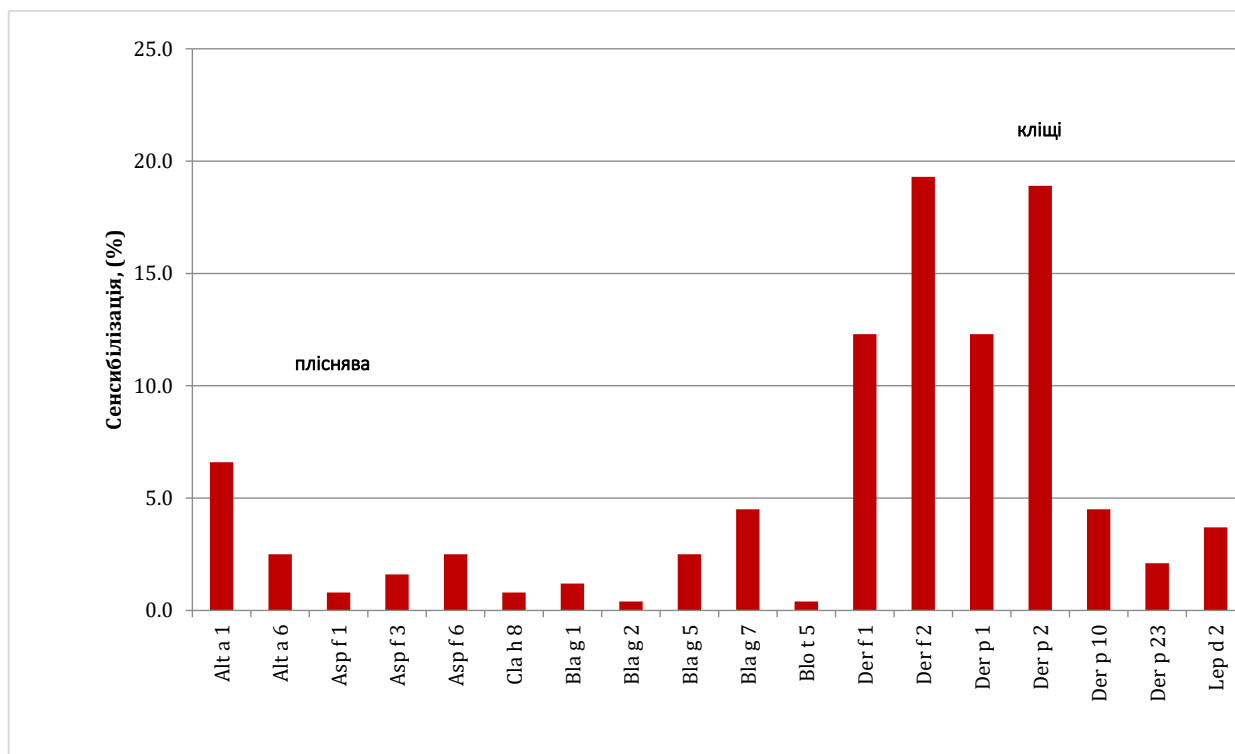


Рис. 3.6 Профіль сенсибілізації до алергенів кліщів домашнього пилу, тарганів та цвілі

Щодо пацієнтів з сенсибілізацією до алергенів собак, слід звернути увагу на той факт, що сенсибілізація до сечового калікреїну Can f5 собаки, що продукується лише самцями, виявлялася частіше (у 48 з 243 обстежених або у 19,8 % випадків), ніж до ліпокаліну Can f1 іншого мажорного білка собаки, сенсибілізація до якого мала місце у 29 (11,9 %) пацієнтів (різниця достовірна, при $p < 0,05$), що є дуже важливим для вибору тактики лікування пацієнтів, особливо з моносенсибілізацією до Can f5, тому що відомо, що екстракти алергенів для прик-тестів та лікувальні екстракти для АСІТ можуть не містити цього алергенного білка, або містити в недостатній кількості, що може впливати на результати тестування та ефективність АСІТ.

Щодо пацієнтів з сенсибілізацією до алергенів собак, слід звернути увагу на той факт, що сенсибілізація до сечового калікреїну Can f5 собаки, що продукується лише самцями, виявлялася частіше (у 48 з 243 обстежених або у 19,8 % випадків), ніж до ліпокаліну Can f1 іншого мажорного білка собаки, сенсибілізація до якого мала місце у 29 (11,9 %) пацієнтів (різниця достовірна, при $p < 0,05$), що є дуже важливим для вибору тактики лікування пацієнтів,

особливо з моносенсibiliзацією до Can f5, тому що відомо, що екстракти алергенів для прик-тестів та лікувальні екстракти для АСІТ можуть не містити цього алергенного білка, або містити в недостатній кількості, що може впливати на результати тестування та ефективність АСІТ. sIgE до перекресних алергенних білків тварин – сироваткових альбумінів, зустрічались не часто (у 11 з 243 або у 4,5 % осіб, при $p < 0,01$ для всіх випадків), але на сенсibiliзацію до цих компонентів варто звертати увагу при проведенні алергологічного обстеження, оскільки вони беруть участь у розвитку синдрому “кішка-свинина” та можуть мати клініку харчової алергії на м’ясо, а також наявність sIgE до цих алергенних компонентів можуть бути причиною неефективності АСІТ. У розподілі сенсibiliзації до алергенних компонентів тварин алергени миші виявлялись у 3 або 1,2 % осіб, а коня у 9 або 3,7 % осіб. Формувалася сенсibiliзації до цих тварин, як правило, відбувається за рахунок високої гомологічності ліпокалінів з інших алергенних джерел (переважно кішки або собаки).

Щодо алергенних компонентів цвілі найчастіше (у 16 з 243 або 6,6 % осіб) виявлялась сенсibiliзація до мажорного алергену *Alternaria alternata* – Alt a1, проте зустрічались і особи з наявністю специфічних IgE до мінорного компоненту Alt a6 (6 або 2,5 % обстежених), який є гомологічним з алергенними компонентами інших видів цвілі. Ще одним важливим джерелом алергенних білків цвілі є *Aspergillus fumigatus*, тому що цей вид плісняви може бути причиною не тільки алергічної сенсibiliзації, але й бронхолегеневого аспергільозу у випадку сенсibiliзації до Asp f6.

Відомо, що кліщі домашнього пилу є респіраторним алергеном, що у європейській популяції зустрічається дуже часто [5], сенсibiliзація до головних алергенів яких була виявлена у наступного числа обстежених осіб: Der p1 – у 30 (12,3 %) осіб, Der p2 – у 44 (18,1 %) обстежених, Der f1 – у 30 (12,3 %) пацієнтів, Der f2 – у 47 (19,3 %) осіб. Рідше (5 або 2,1 % осіб) у обстежених ($p < 0,01$ для всіх випадків) діагностувалася ГЧ до компоненту Der p23. Виявлення сенсibiliзації до цього алергокомпоненту є важливою, тому, що він часто не достатньо представлений у діагностичних та лікувальних (для проведення АСІТ) екстрактах

алергенів. sIgE до мінорного алергенного білка кліщів домашнього пилу Der p10 виявлялась рідше у дорослих пацієнтів (у 11 або 4,5 % пацієнтів, при $p < 0,01$ для всіх випадків). Важливим є те, що тропоміозини, до яких відноситься Der p10, продукуються також комахами, паразитами, морепродуктами, та сенсibilізація до них свідчить про неефективну АСІТ алергенами кліщів побутового пилу [5]. Щодо алергенів тарганів (рис. 4) то сенсibilізація до них підтверджувалась, за рахунок перехресної sIgE до тропоміозинів (до Bla g7 у 11 або 4,5 % осіб), проте у частини пацієнтів (у 3 або 1,2 % пацієнтів) підтверджувалась сенсibilізація і до видоспецифічних білків – Bla g1 та Bla g2 (у 1 або 0,4 % обстежених), Bla g5 (у 6 або 2,5 % осіб).

Профіль сенсibilізації до харчових алергенів представлений на рис. 3.7.

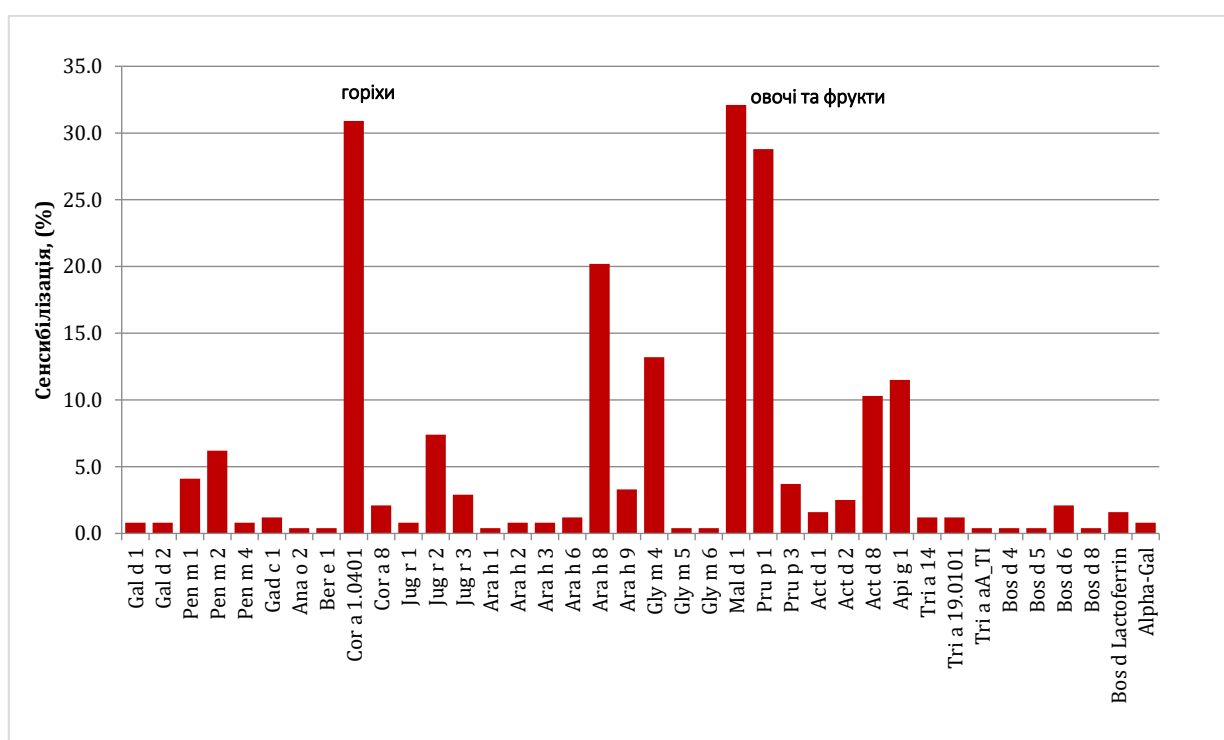


Рис. 3.7 Структура сенсibilізації до харчових алергенних білків

Переважає більшість, а саме 71 (29,2 %) з 243 пацієнтів, мали sIgE до алергенних протеїнів овочів та фруктів, а саме PR10 білків фундука (Cor a1 – 75 (30,9 %) осіб, яблука (Mal d1) – 78 (32,1 %) осіб, персика Pru p1 – 70 (28,8 %) пацієнтів, арахісу Ara h8 – 49 (20,2 %) осіб, сої Gly m4 – 32 (13,2 %) обстежених,

кві Act d8 – 25 (10,3 %) пацієнтів. Такі високі рівні сенсibilізації можна пов'язати з високою гомологічністю до PR10 білків дерев. Ці білки є термолабільними та не стійкими до дії шлункового соку, тому, як правило, основним проявом гіперчутливості до них є оральний алергічний синдром, при вживанні в їжу сирих фруктів та овочів, горіхів. Проте в ряді випадків, як правило, за присутності ко-факторів, реакція може бути важчою, навіть анафілактичною. Сенсibilізація алергенних білків з інших сімейств також виявлялась у пацієнтів, що брали участь у дослідженні, так ГЧ до тропоміозинів креветки Pen m1 підтверджена у 10 (4,1 %) осіб, а до аргінін кінрази креветка Pen m2 – у 15 (6,2 %) осіб. sIgE до білків-переносників ліпідів (LTP персика Pru p3 – у 9 (3,7 %) обстежених, пшениці Tri a14 – у 3 (1,2 %) пацієнтів, арахісу Ara h3 – у 2 (0,8 %) пацієнтів. Хоча й сенсibilізація до термостабільних LTP виявлялась рідше (у 9 або 3,7 % осіб, при $p < 0,01$ для всіх випадків) ніж до PR 10 білків, але ці білки є частою причиною розвитку анафілаксії, як на сирі, так і термічно оброблені фрукти, тому виявлення сенсibilізації до них є дуже важливим для формування рекомендацій щодо дієти пацієнтів з ГЧ.

3.3 Узагальнення результатів дослідження

Переважає більшість пацієнтів з респіраторними АЗ (73,3 %) була сенсibilізована більш ніж до 3 алергенних білків проти 26,7 % осіб з сенсibilізацією від 1-го до 3-х компонентів, а 59,3% – більш ніж до 5 алергенних білків. При цьому більшість (63,4 %) обстежених була сенсibilізована одночасно і до інгаляційних, і до харчових алергенів.

У дорослих пацієнтів з АР та/або БА, є досить поширеною сенсibilізація до мажорних компонентів цілорічних алергенів – кішки (Fel d1), кліщів домашнього пилу (Der d1, Der p2, Der f1, Der f2) та цвілі *Alternaria alternata* (Alt a1), а серед сезонних алергенів компоненти пилку дерев (Bet v1), трав (Phl p1) та амброзії (Amb a1). Серед алергенів кліщів побутового пилу варто звернути увагу на визначення специфічних антитіл IgE до алергенного білка Der p23, оскільки цей білок не присутній у вакцинах для АСІТ.

sIgE до перехресних алергенних білків у пацієнтів з респіраторною алергопатологією виявлялась значно рідше, проте не варто нехтувати виявленням сенсibilізації до цих білків в процесі їх алергологічного обстеження, тому, що ГЧ до них може мати перехресні реакції з такими ж білками з інших джерел та впливати на ефективність АСІТ.

У профілі сенсibilізації до харчових алергенів у осіб з респіраторною алергопатологією переважає сенсibilізація до перехресних з респіраторними алергенами компонентів, до яких відносяться білки PR10, LTP, тропоміозини. Алергенні білки тварин, особливо собак та котів, відіграють важливу роль у розвитку АЗ у дорослих та дітей. Сенсibilізацію до алергенів тварин, як правило, в поєднанні з ГЧ до інших компонентів інгаляційних алергенів виявлено у 46,1 % дітей віком 0-6 років, у 62,8 % дітей віком 7-18 років та у 42,6 % дорослих осіб. При цьому у всіх вікових групах переважала сенсibilізація до кількох видів тварин, в переважній більшості до кішок та собак одночасно.

Технологія ImmunoCAP ISAC дає можливість визначати сенсibilізацію не лише до екстрактів, але й до окремих молекул алергенів, що має важливе значення для алергодіагностики та підбору причинно-значущих компонентів алергенів для проведення АСІТ. У профілі сенсibilізації до алергенів тварин у всіх вікових групах найчастіше зустрічається сенсibilізація до Fel d1, алергену кішки, але алергени собаки також відіграють важливу роль у структурі сенсibilізації до цілорічних алергенів. При цьому кількість пацієнтів, сенсibilізованих до сечостатевого калікреїну самців Can f5, перевищує кількість сенсibilізованих до іншого головного (мажорного) білка собаки – ліпокаліну Can f1, що важливо враховувати під час діагностики, так як цей білок часто відсутній у екстрактах для шкірного тестування та вакцинах для АСІТ.

При проведенні алергодіагностики серед пацієнтів з респіраторними АЗ обов'язково слід використовувати алергени домашніх тварин. При визначенні ГЧ до цих алергенів пацієнтам необхідно надати відповідні рекомендації щодо елімінації алергенів та проведення АСІТ, а для підбору алергенів для неї використовувати молекулярну (компонентну) діагностику.

Матеріали даного розділу дослідження висвітлені у наступних публікаціях у фахових виданнях:

1. Ликова МА. Сенсibiliзація до алергенів домашніх тварин серед пацієнтів алергологічної клініки. Астма та алергія. 2021;3:43–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-3-43-49.
2. Ликова МА. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022;4:51-55. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-4-51-55
3. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Sensitization profile to dog allergen components among patients with allergic rhinitis and / or bronchial asthma. Allergy. 2023;78(Suppl. 111):114-115. DOI: 10.1111/all.15616
4. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Sensitization profile to components of pet allergens in persons with respiratory allergopathology. Allergy. 2023;78(Suppl. 111):115. DOI: 10.1111/all.15616

РОЗДІЛ 4

ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО МОЛЕКУЛЯРНИХ АЛЕРГЕННИХ КОМПОНЕНТІВ СОБАКИ ТА АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА/АБО АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ І ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ

4.1 Профіль сенсibilізації до молекулярних алергенних компонентів собаки у пацієнтів з різним ступенем тяжкості бронхіальної астми та алергічного риніту

У дослідженні прийняли участь 102 пацієнти (37 жінок та 65 чоловіків), які відповідали критеріям включення і виключення, середній вік – 36,5 років, Ме – 33 (25-39) років. Всі ці 102 особи мали встановлений діагноз БА та/або АР та позитивні результати ШПТ зі стандартизованими алергенами собаки. Усі пацієнти, що прийняли участь у дослідженні, підписали інформовану згоду на участь та обробку їх персональних даних і результатів обстеження. В результаті дообстеження 85 пацієнтам, серед яких було 30 жінок та 55 чоловіків, встановлено діагноз АР, БА діагностовано у 17 пацієнтів (7 жінок та 10 чоловіків). При цьому у 12 (5 жінок та 7 чоловіків) з 102 обстежених з підтвердженим АР чи БА мало місце їх поєднання між собою. Розподіл обстежених за ступенем тяжкості БА та АР наведений в таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених за ступенем тяжкості АР

Стать	Ступінь тяжкості АР, абс. ч. (%)		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Жіноча (n=30)	7 (23 %)	20 (67 %)	3 (10 %)
Чоловіча (n=55)	17 (30,5 %)	29 (53 %)	9 (16,5 %)
Всього (n=85)	24 (28 %)	49 (58 %)	12 (14 %)

Таблиця 4.2

Розподіл обстежених за ступенем тяжкості БА

Стать	Ступінь тяжкості БА, абс. ч. (%)			
	Інтермітуюча	Персистуюча легка	Персистуюча середньотяжка	Персистуюча тяжка
Жіноча (n=7)	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)	0
Чоловіча (n=10)	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	0
Всього (n=17)	8 (47,1)	6 (35,3)	3 (17,6)	0

Як видно з наведених даних, переважна більшість пацієнтів як жіночої, так і чоловічої статі мали середньотяжкий або тяжкий перебіг АР ($p < 0,01$ для обох випадків). При цьому гендерної різниці між пацієнтами з клінічним перебігом АР не виявлено ($p > 0,05$). Слід відзначити, що саме особи з середньотяжким або тяжким перебігом АР найчастіше контактували з собаками постійно, оскільки утримували їх вдома. Пацієнти ж, яким встановлено діагноз АР легкого ступеню епізодично мали контакти з собаками. Та ж сама ситуація мала місце й серед осіб з БА, хоча при цьому переважна більшість обстежених як жіночої, так і чоловічої статі мали або інтермітуючу, або легку персистуючу БА ($p < 0,01$ для обох випадків). Відповідно до мети дослідження був проаналізований молекулярний профіль сенсibilізації до алергенних протеїнів собаки у пацієнтів з БА та/або АР. Для цього, сироватку, отриману з венозної крові пацієнтів, досліджували на наявність специфічних IgE до алергенних білків собаки Can f1 (ліпокаліну) та Can f5 (сечового калікреїну) та мінорного (перехресного) білка Can f3(сироваткового альбуміну) з використанням технології ImmunoCAP (*Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden*). Відповідні дані наведені на рис 4.1 та 4.2.

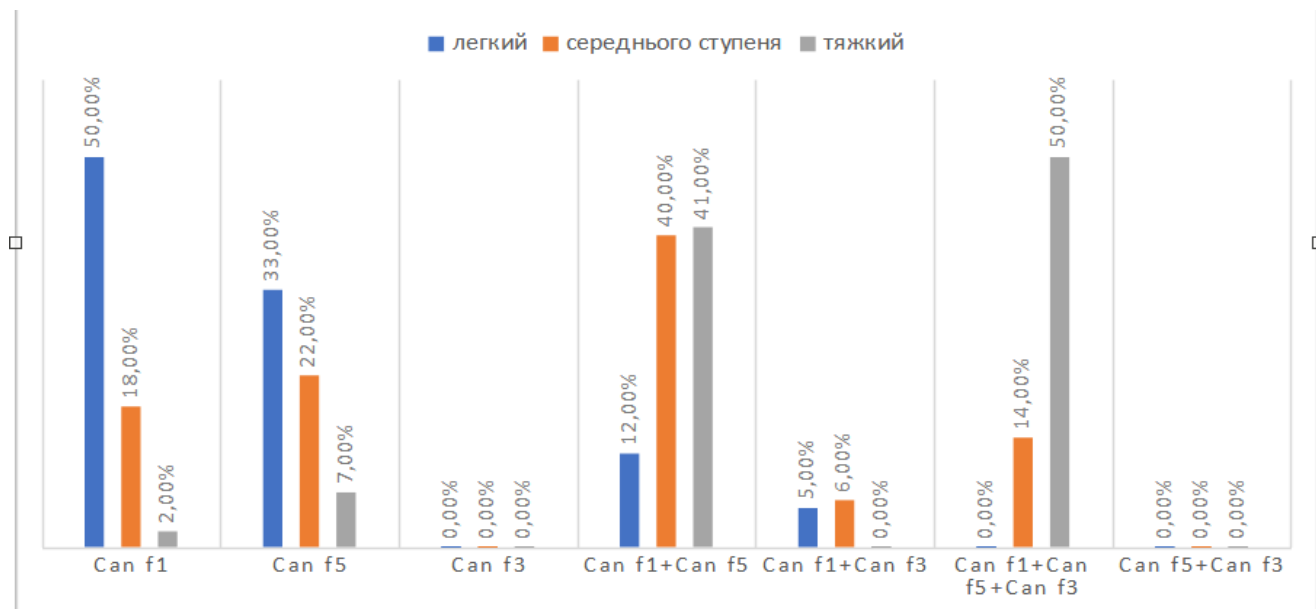


Рис. 4.1 Розподіл молекулярного профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки у пацієнтів з АР різного ступеню тяжкості (у %).

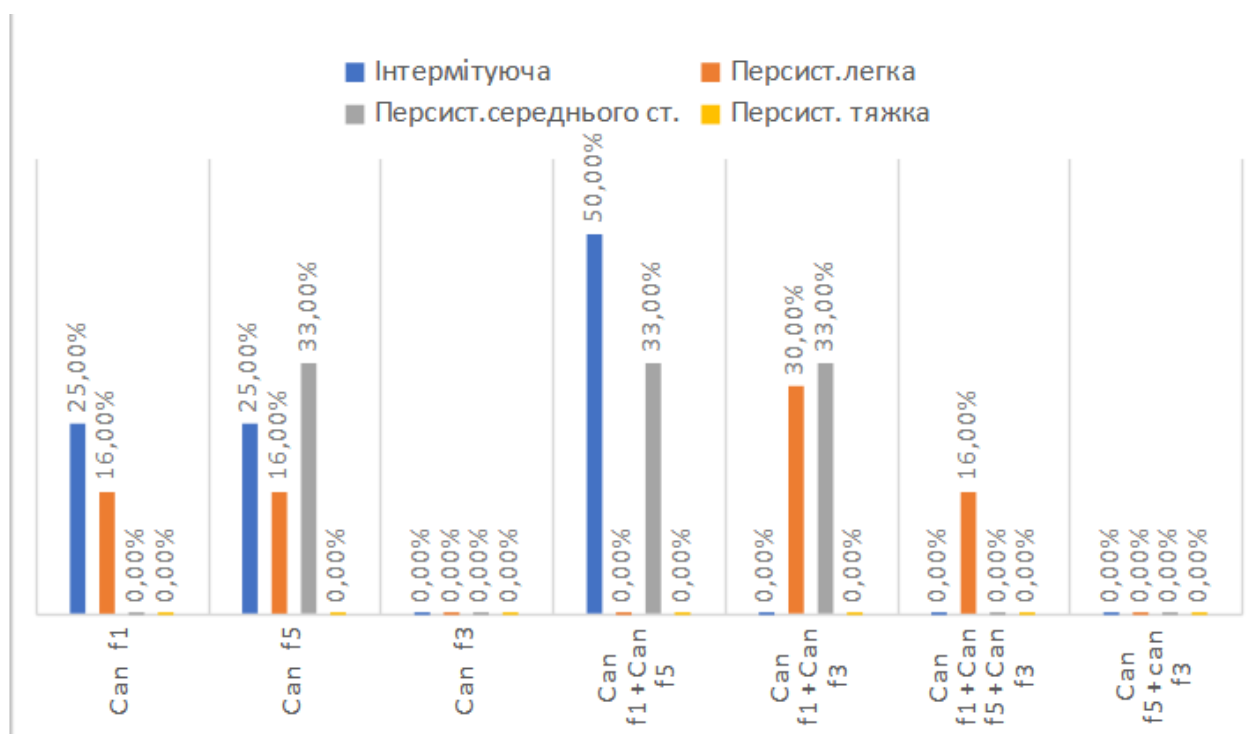


Рис. 4.2. Розподіл молекулярного профілю сенсibilізації до білків собаки у пацієнтів з різним ступенем тяжкості БА (у %).

У результаті аналізу даних компонентної алергодіагностики (рис.9) серед осіб з АР та ГЧ до алергенів собаки можна дійти висновку, що у переважній більшості пацієнтів з легкою формою захворювання спостерігалась моносенсибілізація до одного з алергенних компонентів собаки Can f1 (12 з 24 або 50 % осіб) або Can f5 (8 з 24 або 33,3 % осіб). А наявність sIgE до двох алергенних компонентів одночасно підтверджувалась серед пацієнтів цієї категорії значно рідше, оскільки лише (3 або 12,5 % обстежених) мали специфічні алергічні антитіла до Can f1 та Can f5, а 1 (4,2 %) особа – до Can f1 і Can f3. Розбіжності достовірні, при $p < 0,01$. Важливим чинником, що характеризує перебіг АР, стала моносенсибілізація до сечового калікреїну собаки Can f5, яка підтверджувалась у пацієнтів з АР усіх форм тяжкості, тому, що цей компонент може не міститися у алергенних екстрактах для ШПТ та АСІТ, що може призвести до хибнонегативних тестів на ГЧ до цих алергенів собак, а також до неефективної АСІТ. У пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою формою ПАР профіль сенсибілізації до алергенних білків собаки виявився дещо іншим, у цій групі пацієнтів переважала одночасна ГЧ до двох мажорних білків (Can f1 та Can f5) у пацієнтів з АР середньої тяжкості (у 24 з 61 або у 39,3 % осіб) та sIgE до 3 алергенних білків собаки (Can f1, Can f5 та Can f3) у обстежуваних з АР у тяжкій формі (у 6 з 12 або у 50 % спостережень). Розбіжності між результатами обстеження пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким перебігом АР достовірні, при $p < 0,01$ для всіх випадків. Моносенсибілізація тільки до мінорного алергокомпоненту Can f3 не виявлена у жодного пацієнта, проте у комбінації з головними алергенами сенсибілізація до Can f3 виявлялась у осіб з АР середнього та тяжкого ступеня, що відповідає даним інших досліджень [75].

Дуже схожою була картина сенсибілізації у осіб з ГЧ до алергенних білків собаки та встановленим діагнозом БА різного ступеню тяжкості (рис. 10). Серед пацієнтів з БА, найчастіше виявлялися sIgE до алергенних компонентів Can f1 та Can f5, при чому, спостерігалась як моносенсибілізація до одного з вищенаведених білків, так і сенсибілізація до обох одночасно. При цьому частота моносенсибілізації до Can f1 та Can f5 майже однаково часто зустрічалася у

пацієнтів з інтермітуючою та легкою персистою БА (у 4 з 8 або у 50,0 % осіб та у 2 з 6 або у 33,3 % осіб, відповідно, при $p > 0,05$), одночасна сенсibilізація до Can f1 та Can f5 також майже однаково часто (у 4 з 8 або у 50,0 % осіб та у 2 з 6 або у 33,3 % осіб, відповідно, при $p > 0,05$) реєструвалася у осіб з інтермітуючою та середньотяжкою персистою БА, але рідше ніж при легкій персистою астмі.

Ко-сенсibilізація до Can f1 та Can f3 виявлялася з майже однаковою частотою лише у пацієнтів персистою легкою та середньотяжкою БА. sIgE до перехресного алергенного білка Can f3 підтверджувалась лише у сукупності з sIgE до головних алергенів у пацієнтів з персистою БА різних ступенів важкості. Комбінація ГЧ до всіх 3 досліджуваних компонентів алергенів собаки була виявлена лише у незначній кількості осіб з легкою персистою астмою.

4.2 Алгоритм ведення пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з гіперчутливістю до алергенів собаки

З метою оптимізації діагностики ГЧ до алергенів собаки у пацієнтів з БА та/або АР пропонуємо використовувати класичний діагностичний пошук, що розпочинається з ретельного збору скарг та анамнезу захворювання, а наступним етапом діагностики слід обрати ШПТ з алергеном лупи собаки, але при неможливості його виконання або наявності протипоказів для проведення шкірних тестів для виявлення сенсibilізації до відповідних алергенів доцільно застосувати визначення sIgE до екстракту лупи собаки. У випадку позитивного результату прик-тестування або виявлення специфічних sIgE до екстракту лупи собаки сенсibilізація до алергенів собаки є достовірно підтвердженою.

Наступним діагностичним кроком для підтвердження істинної чи перехресної сенсibilізації до алергенів собаки є компонентна (молекулярна) діагностика за допомогою методу ImmunoCAP. З цією метою слід визначити наявність sIgE до головних (мажорних) Can f1, Can f5 та мінорного (перехресного) Can f3 алергенних компонентів собаки.

У випадку виявлення сенсibilізації до ліпокаліну Can f1 істинна сенсibilізація до білків собаки вважається підтвердженою та у даній категорії

пацієнтів можна прогнозувати високу ефективність АСІТ, але при цьому існує небезпека розвитку перехресних реакцій з алергенами інших домашніх тварин.

У випадку позитивного результату тесту на sIgE до Can f5 підтверджується істинна сенсibiliзація до алергенів собак-самців. При наявності моносенсибилізації до цього алергенного компонента пацієнти можуть нормально переносити контакт з самками собаки, однак ефективність АСІТ у цьому випадку поки що не доведена. Одночасна ж сенсibiliзація до Can f1 та Can f5 є прогностичним маркером більш тяжкого перебігу БА та/або АР і нижчої ефективності АСІТ.

Позитивні результати тестування на sIgE до Can f3 свідчать про перехресну сенсibiliзацію з сироватковими альбумінами інших ссавців та/або з продуктами харчування тваринного походження. У такому випадку АСІТ не буде ефективною, тому з метою лікування пацієнтам рекомендується проведення лише відповідних елімінаційних заходів та фармакотерапії.

Для пацієнтів з негативним результатом ШПТ, але переконливими скаргами на симптоми БА та/або АР, розвиток та посилення яких спричинені контактом з собакою, пропонується використати можливості молекулярної діагностики, як наступний крок алергодіагностики, оскільки екстракти для шкірного тестування можуть не містити всіх клінічно значущих алергенних білків, що призведе до виникнення хибнонегативних результатів шкірного тестування з алергенами. Відповідний алгоритм дій лікаря у вищенаведених ситуаціях наведений на рис. 4.3.

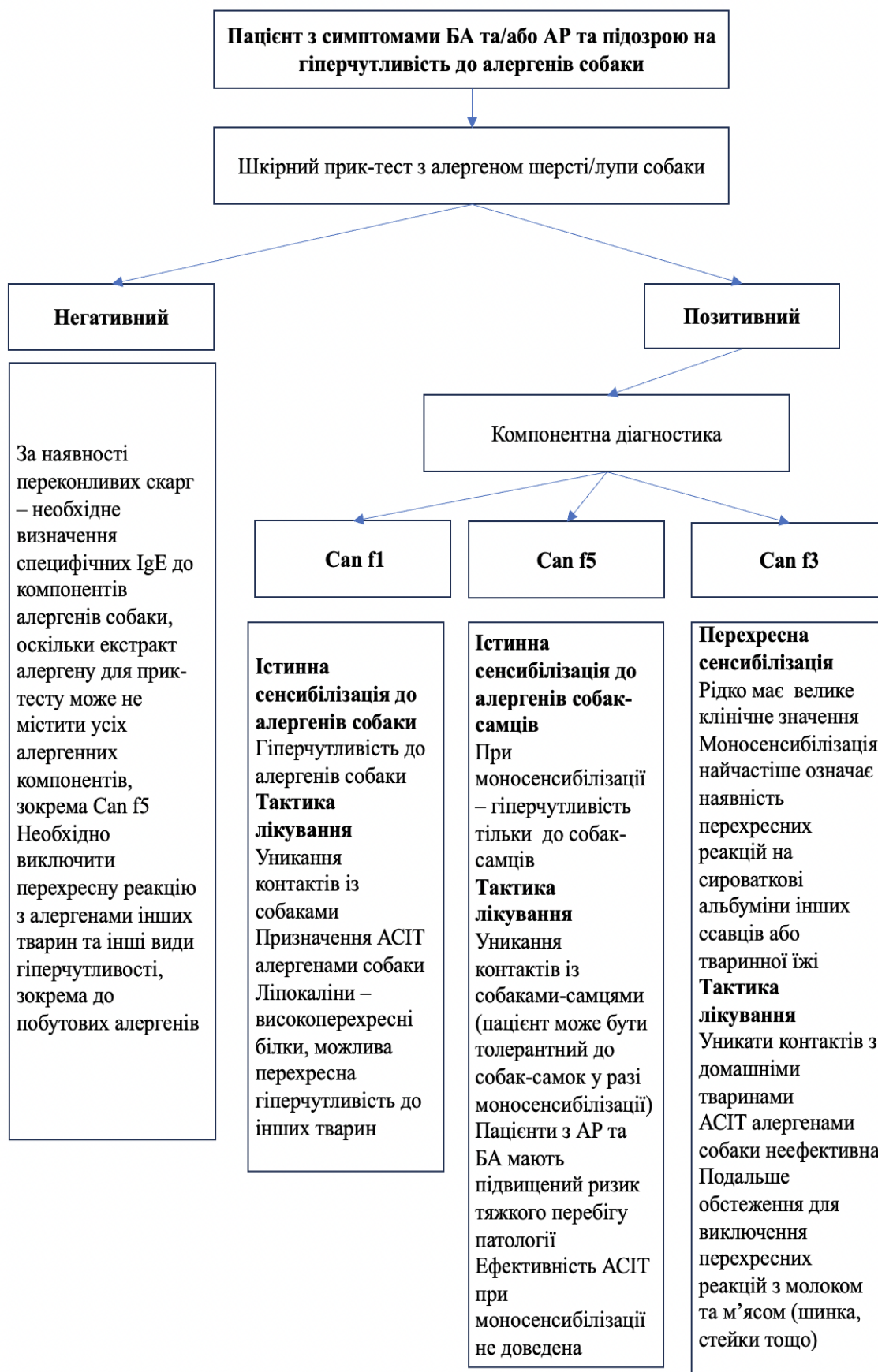


Рис. 4.3 Алгоритм специфічної діагностики ГЧ до алергенів собаки

Переваги використання розробленого алгоритму ведення пацієнтів з БА та/або АР з підозрою на ГЧ до алергенів собаки в клінічній практиці додатково ілюструють наступні клінічні випадки.

Пацієнтка 1. Жінка, 42 роки, скарги на сезонні прояви алергії (нежить, слезотеча, свербіж очей та носа), що турбують її з березня по жовтень протягом 13 років. Протягом останнього року з'явилися подібні прояви і взимку під час перебування вдома. Для зняття симптомів постійно приймає антигістамінні препарати. Після контакту з собаками на шкірі в місці контакту з'являється свербіж, почервоніння шкіри, які зникають протягом години без прийому препаратів. Анамнез захворювання: хворіє протягом останніх 13-ти років. 6 років тому пройшла курс АСІТ алергенами лугових та злакових трав, після чого симптоми АР в травні-червні практично не турбують. Стан погіршився протягом останнього року, коли з'явилися цілорічні симптоми алергії. Анамнез життя: туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію заперечує. Раніше в 2018 році був встановлений субклінічний гіпотиреоз і рекомендований нагляд ендокринолога. Проживає в приватному будинку, в домі є 2 собаки (самка 10 років та самець, який з'явився рік тому).

Об'єктивне обстеження: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору та вологості. Носове дихання утруднене. Зів чистий. Язик рожевий, не обкладений. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Тони серця ритмічні, звучні. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 64/хв, артеріальний тиск (АТ) – 110/60 мм рт.ст. Над легеньми дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт при пальпації безболісний. Симптом Пастернацького негативний.

Результати ШПТ з алергенами: позитивні з алергенами берези (папула 5x5 мм), полину (5x6 мм), амброзії (12x6 мм) та собаки (6x8 мм). Результати лабораторних методів обстеження: рівень загального IgE – 441,8 Од/мл; еозинофільного катіонного білка – 40,5 нг/мл; компонентна діагностика методом ImmunoCap: sIgE до головного алергену собаки (ліпокалін) rCan f1 – 0,07 kU/l, sIg

Е до головного алергену собаки (калікреїн) rCan f5 – 14,8 kU/l, sIgE до мінорного (перехресного) алергену сироваткового альбуміну rCan f3 – 5,06 kU/l.

Отже, у пацієнтки виявлено сенсibilізацію до сечового калікреїну – алергену, що присутній в простатичній рідині собак-самців, та перехресного білка – сироваткового альбуміну, якого надзвичайно мало в лупі тварин для того, щоб викликати виражені клінічні прояви АР, але така сенсibilізація може бути причиною свербіжів шкіри та висипань на ній під час контакту з тваринами. Цим пояснюється відсутність у пацієнтки реакції на собаку до того часу, поки в домі не з'явився собака-самець.

На підставі вищезазначених даних пацієнтці був встановлений наступний клінічний діагноз: Алергічний риніт, персистуючий, тяжкий перебіг. Множинна сенсibilізація до алергенів собаки, полину, амброзії та берези. Сенсibilізація до сироваткових альбумінів. На підставі цього була обрана наступна тактика лікування:

1. АСИТ алергенами собаки.
2. АСИТ пилковими алергенами (через 3 місяці після початку лікування алергенами собаки та після дообстеження за допомогою компонентної діагностики методом ImmunoCap).
3. Симптоматичне лікування інтраназальними кортикостероїдами та антигістамінними препаратами.
4. Дієта з виключенням продуктів, що містять сироваткові альбуміни (молоко, м'ясо ссавців), з урахуванням того, що сироваткові альбуміни втрачають здатність індукувати алергію після їх кип'ятіння протягом 20 хвилин

Пацієнт 2. Чоловік, 23 роки. Скарги на нежить, слезотечу, свербіж носа та очей під час перебування в приміщенні, де є кішка. Звернувся до клініки з метою проведення лікування, яке дало б йому можливість тримати кішку вдома. Скарг на сезонну прояви алергії, непереносимість харчових продуктів та медикаментозних препаратів не мав. Анамнез захворювання: хворіє протягом останніх 5-ти років. В дитинстві вдома була собака, симптомів алергії при контакті з нею не виникало. Анамнез життя: туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ-

інфекцію заперечує. Проживає в квартирі в задовільних побутових умовах. На момент звернення в клініку тварини в квартирі не проживали.

Об'єктивне обстеження: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору та вологості. Носове дихання вільне. Зів чистий. Язик рожевий, не обкладений. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Тони серця ритмічні, звучні. ЧСС – 72/хв, АТ – 120/80 мм рт.ст. Над легеньми дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт при пальпації безболісний. Симптом Пастернацького негативний.

Результати ШПТ з алергенами: позитивні з епітелієм кішки (папула 4x5 мм) та епітелієм собаки (6x5 мм). Результати лабораторних методів обстеження: рівень загального IgE – 98 kU/l; компонентна алергодіагностика методом ImmunoCap – sIgE до головного алергену кішки (утероглобін) – rFel d1 – 0,18 kU/l, sIg E до ліпокаліну кішки rFel d4 – 1,33 kU/l, sIgE до головного алергену собаки (ліпокалін) rCan f1 – 6,34 kU/l, sIgE до головного алергену собаки (калікреїн) rCan f5 – 0,01 kU/l, sIgE до мінорного (перехресного) алергену сироваткового альбуміну rCan f3 – 0,08 kU/l.

Отже, у пацієнта виявлено первинну сенсibiliзацію до головного (мажорного) алергену собаки – ліпокаліну Can f1 та сенсibiliзацію до ліпокаліну кішки Fel d4 за рахунок перехресної реактивності. У випадку сенсibiliзації тільки до ліпокалінів кішки (сенсibiliзація до Fel d1 не виявлена) – АСІТ алергенами кішки не буде ефективною. Проте ефективність АСІТ алергенами собаки матиме позитивний результат, а враховуючи наявність перехресної реактивності – вона буде ефективною і проти ліпокалінів кішки.

На підставі вищезазначених даних пацієнту був встановлений наступний клінічний діагноз: Алергічний риніт, інтермітуючий, легкий перебіг. Сенсibiliзація до алергенів собаки. Перехресна сенсibiliзація до алергенів кішки.

На підставі цього була обрана наступна тактика лікування:

1. АСІТ алергенами собаки
2. Симптоматичне лікування: антигістамінні препарати під час контакту з пухнастими тваринами в період проведення АСІТ.

Пацієнтка 3. Дівчина, 18 років. Скарги на напади задишки з утрудненим видихом, що з'являються протягом 10-15 хвилин перебування у приміщенні, де живуть собаки. За відсутності контакту з собакою подібні напади не спостерігаються. Напередодні була в гостях в домі, де живе собака (самка), де почався напад задишки, який пройшов після прийому антигістамінного засобу. Анамнез захворювання: хворіє протягом 6-ти років, але раніше з цього приводу не обстежувалась та не лікувалась. Симптоми проходили самостійно після того, як пацієнтка покидала приміщення або після прийому антигістамінного препарату. Останнім часом відзначила, що напади утруднення дихання стали більш тяжкими, а антигістамінні препарати менш ефективними. Анамнез життя: туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію заперечує. Проживає в квартирі в задовільних побутових умовах. На момент звернення в квартирі тварини не проживали. В квартирах з іншими пухнастими тваринами не буває, тому про наявність симптомів алергії до них вказати не може.

Об'єктивне обстеження: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору та вологості. Носове дихання вільне. Зів чистий. Язик рожевий, не обкладений. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Тони серця ритмічні, звучні. ЧСС – 84/хв, АТ – 130/70 мм рт.ст. Над легенями дихання везикулярне, жорстке з подовженим видихом. Хрипів немає. Живіт при пальпації безболісний. Симптом Пастернацького негативний.

Результати спірографії: ознаки бронхіальної обструкції (показник $ОФВ_1$ – 70 % від належного). Після проби з бронходилататором (сальбутамол) – показник $ОФВ_1$ – 82 %.

Результати лабораторних обстежень: рівень загального IgE – 64 kU/l, еозинофільного катіонного білка – 48 нг/мл, компонентна алергодіагностика (метод ImmunoCap) – sIgE до головного алергену собаки (ліпокалін) rCan f1 – 26,3 kU/l, sIgE до головного алергену собаки (калікреїн) rCan f5 – 0,01 kU/l, sIgE до мінорного алергену собаки rCan f3 – 0,15 kU/l.

Отже, у обстеженої підтверджена сенсibilізація до головного алергенного білка собаки – ліпокаліну Can f1, що пояснює виражені симптоми алергії у пацієнтки.

На підставі вищезазначених даних пацієнтці був встановлений наступний клінічний діагноз: Бронхіальна астма, інтермітуюча, частково контрольована. ДН 0, ЛН 0. Сенсibilізація до алергенів собаки.

На підставі цього була обрана наступна тактика лікування:

1. Уникати контактів з собаками та іншими домашніми тваринами через високу перехресну реактивність між ліпокалінами різних тварин
2. АСИТ алергенами собаки.
3. Базисне лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами в комбінації з бета-2-агоністами тривалої дії (будесонід/формотерол).

4.3 Узагальнення результатів дослідження

Більшість пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки сенсibilізовані до одного або обох головних алергенів собаки Can f1 та Can f5.

Сенсibilізація до 2 та більше алергенних білків одночасно як правило, асоціюється, з більш тяжким перебігом респіраторної алергопатології.

При обстеженні осіб з БА та/або АР слід звертати увагу на випадки моносенсibilізації до сечового калікреїну собаки Can f5, оскільки даний компонент часто відсутній в екстрактах для ШПТ та екстрактах алергенів для проведення АСИТ, що може призвести до хибнонегативних результатів тестування та неефективної імунотерапії алергенами.

З метою покращення ведення пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки доцільно використовувати запропонований нами алгоритм.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових виданнях:

1. Ликова МА, Зайков СВ. Профіль сенсibilізації до алергенних компонентів собаки у пацієнтів з респіраторною алергічною патологією. Астма та алергія. 2023;2:23-29. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-23-29

2. Ликова МА. Гіперчутливість до алергенів собаки (клінічні випадки). Астма та алергія. 2021;4:64-68. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-64-68.
3. Ликова МА. Клінічні випадки гіперчутливості до алергенів собаки: роль молекулярної діагностики в установленні правильного діагнозу та виборі тактики лікування. *Allergy practice*, 2023;1:31-33.
4. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Hypersensitivity to dog allergens: Dependence of the severity of symptoms of allergic rhinitis and/or asthma on sensitization to allergenic proteins of the dog. *Allergy*. 2023;78(Suppl. 112):352. DOI: 10.1111/all.15925

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ ТА/АБО БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ З ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО АЛЕРГЕНІВ СОБАКИ

5.1 Характеристика пацієнтів, відібраних для алергенспецифічної імунотерапії алергенами собаки, та методика її проведення

У дослідженні прийняли участь 23 особи. У обстежуваних взята поінформована згода на обробку персональних даних. Серед пацієнтів було 14 жінок та 9 чоловіків (середній вік – 31 рік, Me – 29 (26-35) років) з діагнозом АР та/або БА та ГЧ до алергенів собаки. Діагноз АР встановлювався згідно рекомендацій International consensus statement on allergy and rhinology (ICAR-2021) [139], а БА – згідно настанови Global Initiative for Asthma (GINA 2020) [132]. Серед пацієнтів з АР, що взяли участь у дослідженні, 5 (33,3 %) осіб мали АР легкого та 10 (66,7 %) середньотяжкого ступеня. У всіх 3 пацієнтів з БА, які отримували АСІТ, вона була легкою персистуючою, а серед 5 пацієнтів, які мали поєднання АР і БА, 2 особи мали риніт середнього ступеня тяжкості та легку персистуючу БА та 3 пацієнти – і АР, і персистуючу БА середнього ступеня тяжкості. Основними скаргами пацієнтів з АР та ГЧ до алергенів собаки були чхання, свербіж носа, закладеність носа та/або поява рідких прозорих виділень з носа під час та після контакту з собакою або під час перебування в приміщенні, де проживає собака. Що ж до пацієнтів з БА, то основними скаргами у цієї групи обстежуваних були напади ядухи, що супроводжувались свистячими хрипами, які чутно на відстані, відчуття стиснення грудної клітки та кашель, що виникали під час перебування в приміщенні, де живе собака. У пацієнтів і з АР, і з БА, у яких собака проживав удома – симптоми виникали під час перебування вдома, переважно у вечірній та нічний час. Майже половина (11 (7 з АР та 4 з БА) з 23 — 47,8 % випадків) пацієнтів мали ГЧ до алергенів собаки з дитинства, вдома собаку не утримували, але планували завести собаку після проходження курсу АСІТ. Інші ж 12 (8 з АР та 4 з БА) з 23 (52,2 % спостережень) пацієнтів відчули появу вищезазначених симптомів з боку органів дихання після того (в основному після

3-х місяців перебування тварини вдома), як завели собаку. Ще до моменту початку АСИТ всім пацієнтам була призначена базисна (топічні кортикостероїди, бронхолітики тривалої дії, антигістамінні препарати, назальні іригації сольовими розчинами) терапія для контролю симптомів БА та АР, яка дозволила досягти у всіх 23 осіб належного рівня контролю (згідно порівняння даних шкали оцінки тяжкості АР на першому візиті та перед початком АСИТ для пацієнтів з АР, а також тесту контролю астми для пацієнтів з БА).

Всі пацієнти, що взяли участь у дослідженні, були обстежені наступним чином: у них зібрані скарги, анамнез хвороби та життя, проведені фізикальне обстеження, спірографія, постановка ШПТ та визначення специфічних IgE до головних алергенних білків собаки Can f1 та Can f5, мінорного Can f3 та оцінка рівня (в mg/l) специфічних IgG₄-антитіл (sIgG₄) до екстракту алергену собаки до початку і після першого року лікування з використанням методу ImmunoCAP. У подальшому пацієнти заповнювали анкети з оцінкою вираженості симптомів та ступеня контролю АР та БА до початку та після першого року лікування.

За результатами компонентної діагностики майже половина (11 з 23 осіб або 47,8 %) пацієнтів були сенсibilізовані до ліпокаліну Can f1 собаки, який є головним алергеном цієї тварини. Інші 12 з 23 (52,2 %) обстежених мали одночасну сенсibilізацію до Can f1 та Can f5. При цьому переважна більшість (9 з 15 або 60,0 % осіб) обстежених, моносенсibilізованих до цього компоненту алергену, були пацієнтами з АР, тоді як більшість осіб з БА (2 з 3 або 66,7 % пацієнтів) та поєднанням її з АР (4 з 5 або 80,0% осіб) мали сенсibilізацію до 2 головних алергенів собаки – ліпокаліну Can f1 та простатичного калікреїну Can f5. Відповідна інформація наведена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Розподіл осіб, обраних для проведення АСІТ, за результатами
компонентної алергодіагностики**

Алергенні білки	Діагноз АЗ, абс. ч. (%)		
	АР	БА	АР та БА
Can f1 (n=11)	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)
Can f1 та Can f5 (n=12)	6 (50,0)	2 (16,7)	4 (33,3)

Слід відзначити, що пацієнти, що мали моноенсибілізацію до простатичного калікреїну Can f5, до даного етапу дослідження дослідження не включалися, а в якості методу патогенетичної терапії їм були рекомендовані елімінаційні заходи з метою уникнення або зменшення контакту з алергенами домашніх тварин. Крім того, слід зазначити, що за існуючими на сьогодні даними [94], ефективність АСІТ у таких осіб є недоведеною.

Всі пацієнти до та в процесі проведення АСІТ отримували базисну фармакотерапію риніту та астми згідно вищенаведених рекомендацій [5, 19]. Пацієнти, зі встановленим діагнозом АР отримували інтраназальні кортикостероїди та/або таблетовані антигістамінні препарати другого покоління, в залежності від ступеню тяжкості АР. Пацієнти з БА отримували комбінований препарат ІКС/формотерол.

Крім того, всім обстеженим було рекомендовано з метою зменшення контакту з причинно-значущими для них алергенами, а саме з алергенами собак, проведення елімінаційних заходів згідно існуючих рекомендацій [50]. АСІТ пацієнтам проводилась алергенним екстрактом – неінфекційні епідермальні алергени – алерген із шерсті собаки (виробництво ТОВ «Імунолог», Вінниця,

Україна, реєстраційне посвідчення № UA/15012/01/01) за схемою, яка вказана в інструкції щодо застосування даного препарату алергенів та наведена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Схема проведення АСІТ пацієнтам з АР та/або БА

Розведення алергену	PNU в 1 мл	Доза (мл)					Частота введення
		0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	
10^{-6} (1:1000 000)	0,01	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	щодня
10^{-5} (1:100 000)	0,1	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	щодня
10^{-4} (1:10 000)	1,0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	щодня
10^{-3} (1: 1 000)	10,0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	через 1–2 дні
10^{-2} (1:100)	100,0	від 0,1 до 1,0 з дискретністю 0,1					через 2–3 дні
10^{-1} (1:10)	1000,0	від 0,1 до 1,0 з дискретністю 0,1					1–2 рази на тиждень

5.2 Оцінка ефективності алергенспецифічної імунотерапії алергенами собаки

Ефективність лікування оцінювали згідно вираженості симптомів, рівня контролю над ними та порівняння концентрації sIgG₄ до екстракту алергену собаки до початку та через рік проведення АСІТ. Оскільки основним критерієм оцінки ефективності АСІТ є вираженість та контрольованість клінічних симптомів оцінювалася вираженість симптомів за допомогою уніфікованих опитувальників (таблиці 2 та 3 в розділі 2). Відповідна інформація щодо динаміки симптомів АР та БА окремо для кожного з 15 пацієнтів з АР до та через 1 рік після початку АСІТ наведена на рис. 12 та 13. В середньому ж у пацієнтів з АР

середня кількість балів до лікування була $10,9 \pm 1,2$ балів, що вказувало на середню вираженість симптомів захворювання, а після лікування – $6,6 \pm 0,7$ балів, тобто тяжкість симптомів зменшилась в цілому у 1,6 разів і змістилася з категорії “середня вираженість симптомів” у категорію “легкий ступінь симптомів”. При чому у пацієнтів з гарним ефектом АСИТ – вираженість симптомів зменшилась вдвічі (з $11,5 \pm 1,3$ балів до початку лікування до $5,6 \pm 0,5$ балів через 1 рік проведення АСИТ). Лише у 2-х пацієнтів (рис. 12, пацієнти №10 та №12), у яких АСИТ через 1 рік виявилася неефективною, позитивна динаміка симптомів АР не відзначалась. Слід також відзначити, що після 1 року лікування за допомогою АСИТ алергеном шерсті собаки 9 з 15 (60 %) пацієнтів з АР відзначали практично повну відсутність симптомів. Лише 4 (26,7 %) пацієнти з АР відзначали появу симптомів риніту тільки при тривалому контакті з собаками та контролювали ці симптоми за допомогою антигістамінних препаратів.

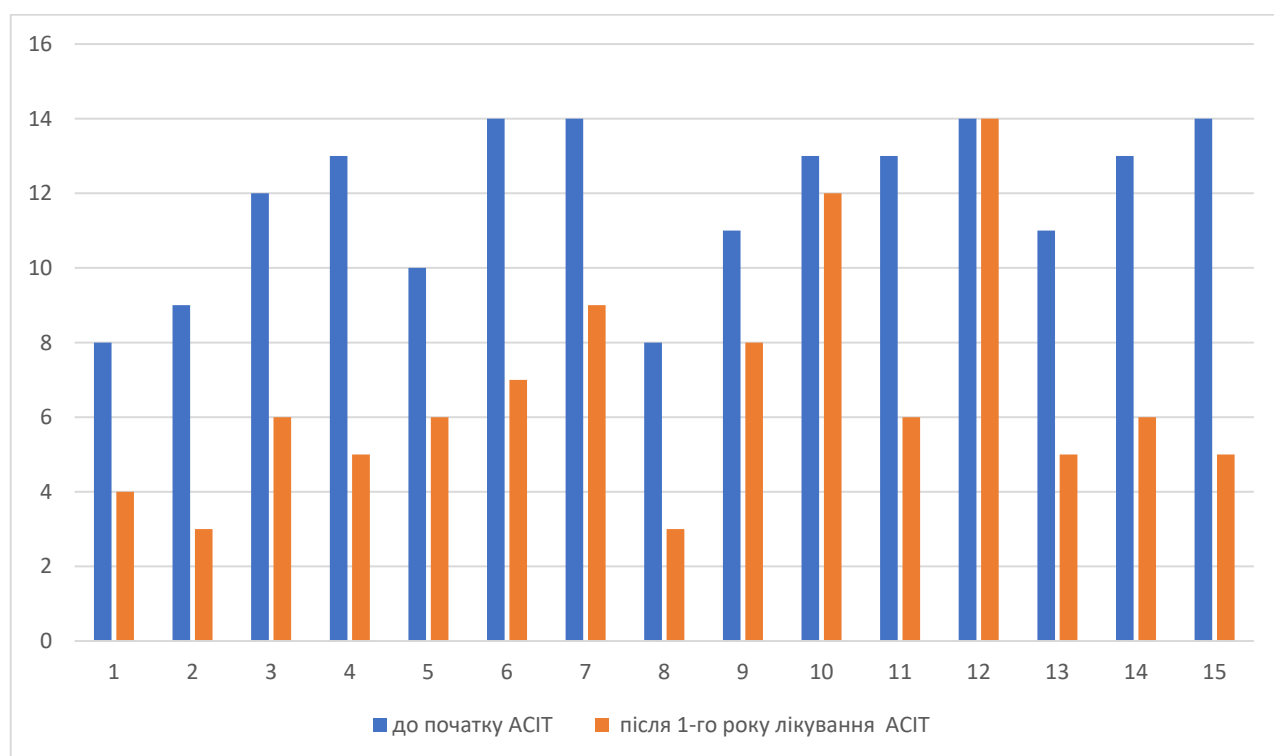


Рис. 5.1 Тяжкість симптомів АР в балах до початку та після 1-го року АСИТ

Для контролю симптомів БА використовували тест контролю БА (Asthma Control Test – АСТ). Рівень контролю симптомів у цій групі пацієнтів змінився в

середньому з $17,3 \pm 2,1$ балів до лікування до $21,0 \pm 2,5$ балів після лікування, тобто тяжкість симптомів зменшилась в цілому у 1,2 рази і змістилася з категорії “знижений контроль астми” у категорію “нормальний контроль астми”, але при цьому у 1 пацієнта з БА позитивної динаміки у перебігу БА не спостерігалось (рис. 13, пацієнт №4). Слід зазначити, що ефективність АСІТ у пацієнтів з поєднанням БА з АР оцінювалася за тяжкістю симптомів астми, як більш серйозного захворювання. Так, серед 5 осіб з поєднанням АР та БА 3 (60,0 %) пацієнтів відзначили відсутність симптомів риніту та добрий контроль БА за допомогою базисної терапії, а у 2 (40,0 %) обстежених (рис. 5.2, пацієнти №5 та №6) вираженість симптомів і риніту, і астми після проходження терапії суттєво не змінилася.

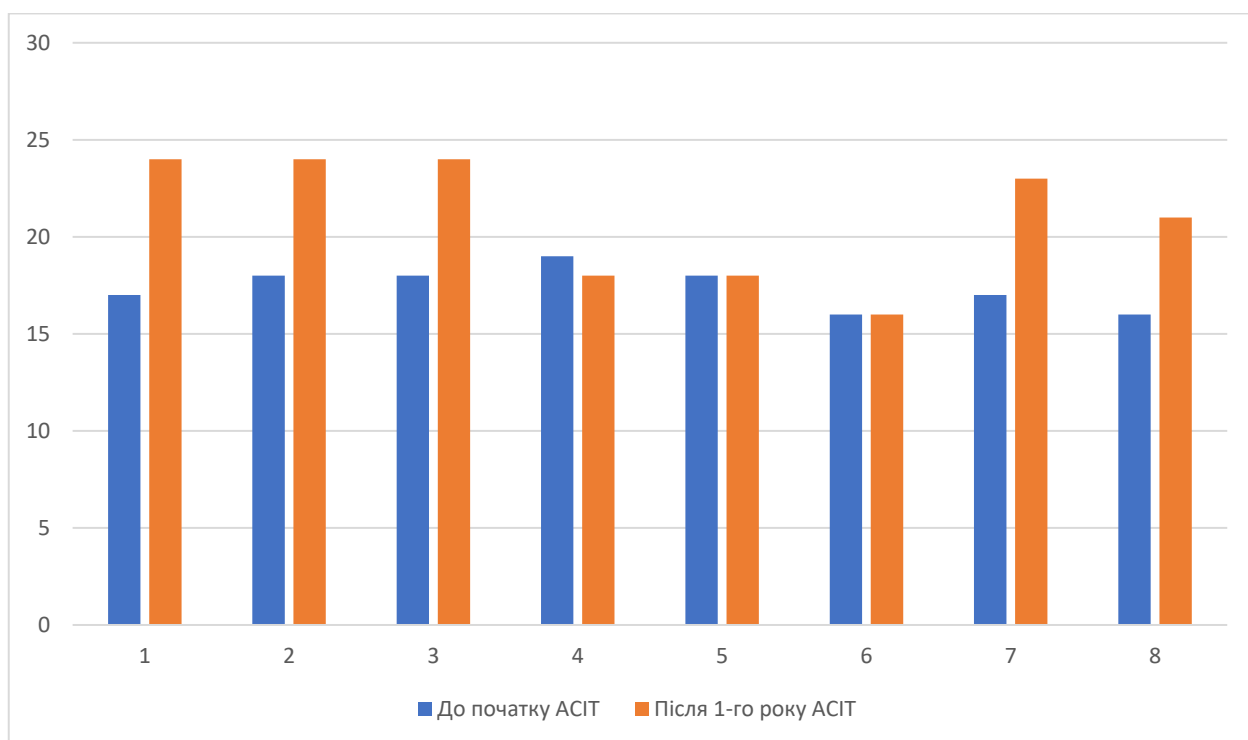


Рис. 5.2 Тяжкість симптомів БА в балах до та після 1-го року АСІТ

Оцінюючи рівні sIgG₄ до екстракту собаки у пацієнтів з АР до лікування та через 1 рік після його початку, можна дійти висновку, що у 9 пацієнтів, що не мали симптомів при контакті з собакою, рівень sIgG₄ до лікування був в середньому $0,74 \text{ mg/l}$ (Me $0,43$), а через рік після лікування став $4,81 \text{ mg/l}$ (Me $4,6$), тобто рівень блокуючих антитіл у обстежуваних цієї групи зріс у 6,5 разів. Щодо

пацієнтів, у яких після 1-го року АСІТ симптоми виникали після тривалого контакту з собаками (4 особи), то рівень sIgG₄ у них зріс у 3,9 разів (0,89 mg/l (Me 0,78) до лікування та 3,44 mg/l (Me 2,9) через 1 рік після лікування). У 2 пацієнтів, вираженість симптомів у яких за час проходження терапії не змінилася, рівень sIgG₄ майже не збільшився. Відповідні дані представлені на рис. 5.3.

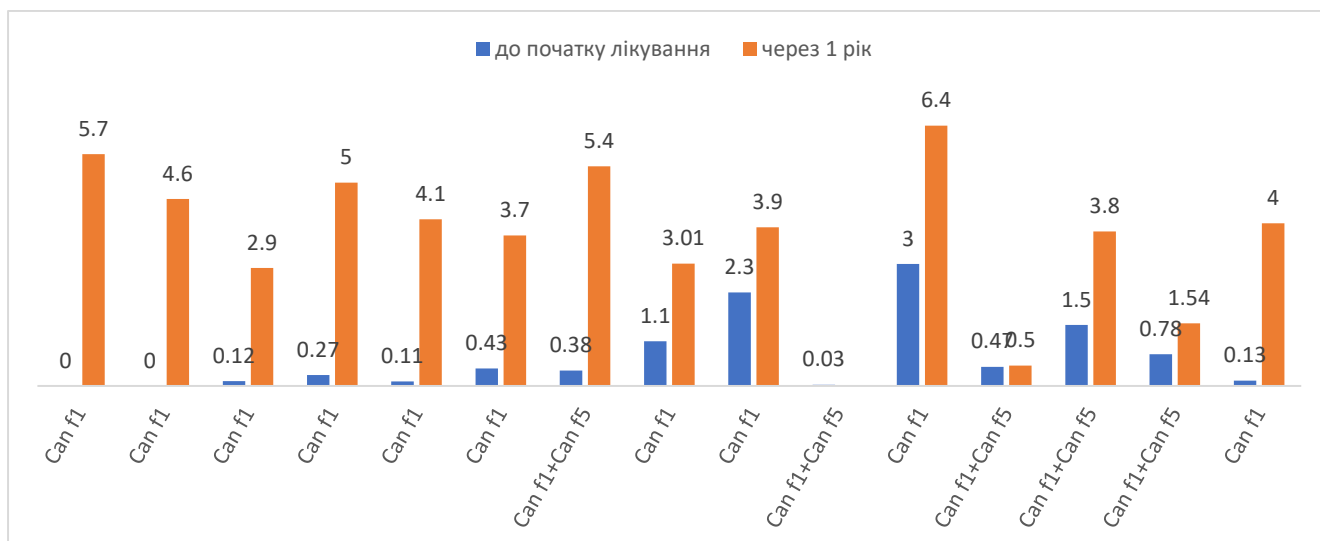


Рис. 5.3. Рівень sIgG₄ (у mg/l) до екстракту собаки у пацієнтів з АР до і через 1 рік після початку АСІТ.

Серед 8 пацієнтів з БА та поєднанням її з АР у 6 осіб, які відзначили добрий контроль над симптомами астми середні рівні sIgG₄ зросли у 4,3 рази (від 1,03 mg/l (Me 0,8) до 4,4 mg/l (Me 4,1)), у 2-х же обстежених, у яких контроль над симптомами астми після 1-го року лікування залишився без змін, відзначалось незначне зростання рівня sIgG₄ (з 0,19 до 0,3 mg/l). Відповідні дані наведені на рис. 5.4

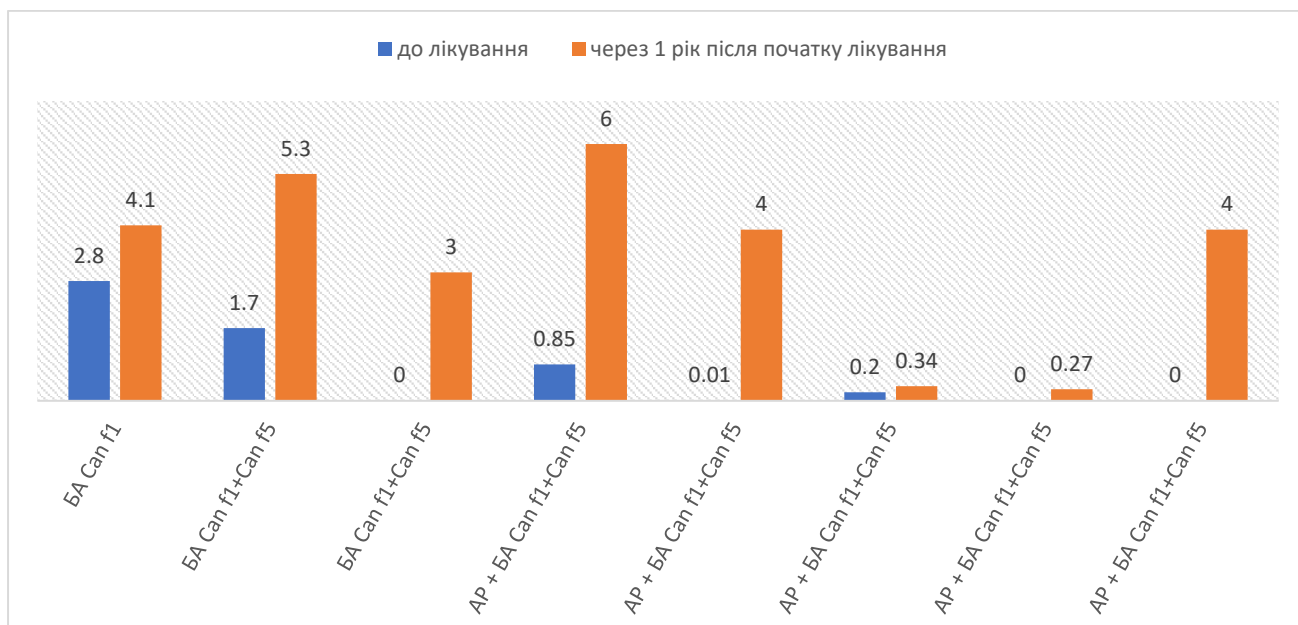


Рис. 5.4 Рівень sIgG₄ (у mg/l) до екстракту собаки у пацієнтів з БА та поєднанням БА з AP до і через 1 рік після початку АСІТ.

Оцінка рівня контролю над перебігом AP та БА через рік лікування окремо для кожної особи наведена в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Оцінка рівня контролю над перебігом AP та БА через рік лікування

№ п/п	Вік	Стать	ГЧ до компоненту	Діагноз	Рівень sIgG ₄ (mg/l) до початку лікування та через 1 рік	Клінічний ефект лікування через 1 рік
1	41	ч	Can f1	AP	0,01 – 5,7	Симптоми при контакті з собакою не виникали
2	33	ж	Can f1	AP	0,00 – 4,6	Симптоми при контакті з собакою не виникали
3	29	ж	Can f1	AP	0,12 – 2,9	Симптоми риніту при тривалому контакті, що контролювались за допомогою антигістамінних препаратів

Продовження таблиці 5.3

4	19	ж	Can f1	AP	0,27 – 5,0	Симптоми при контакті з собакою не виникали
5	26	ж	Can f1	AP	0,11 – 4,1	Симптоми при контакті з собакою не виникали
6	27	ч	Can f1	AP	0,43 – 3,7	Симптоми при контакті з собакою не виникали
7	38	ч	Can f1 Can f5	AP	0,38 – 5,4	Симптоми риніту при тривалому контакті, що контролювались за допомогою антигістамінних препаратів
8	29	ж	Can f1	AP	1,1 – 3,01	Симптоми при контакті з собакою не виникали
9	26	ж	Can f1	AP	2,3 – 3,9	Симптоми риніту при тривалому контакті, що контролювались за допомогою антигістамінних препаратів
10	25	ж	Can f1 Can f5	AP	0,03 – 0,04	Симптоми продовжують турбувати на такому ж рівні, як і до лікування
11	18	ч	Can f1	AP	3,0 – 6,4	Симптоми при контакті з собакою не виникали
12	28	ж	Can f1 Can f5	AP	0,47 – 0,5	Симптоми продовжують турбувати на такому ж рівні, як і до лікування
13	55	ж	Can f1	БА	2,8 – 4,1	Контрольовані симптоми на фоні базисної терапії
14	49	ч	Can f1 Can f5	AP	1,5 – 3,8	Симптоми при контакті з собакою не виникали

Продовження таблиці 5.3

15	31	ч	Can f1 Can f5	АР	0,78 – 1,54	Симптоми риніту при тривалому контакті, що контролювались за допомогою антигістамінних препаратів
16	34	ж	Can f1 Can f5	БА	1,7 – 5,3	Контрольовані симптоми на фоні базисної терапії
17	39	ж	Can f1	АР та БА	0,13 – 4,0	Симптоми риніту не турбують, астма контрольована
18	21	ч	Can f1 Can f5	АР	1,3 – 7,0	Симптоми при контакті з собакою не виникали
19	36	ч	Can f1 Can f5	БА	0,7 – 3,0	Контрольовані симптоми на фоні базисної терапії
20	21	ж	Can f1 Can f5	АР та БА	0,85 – 6,0	Симптоми риніту не турбують, астма контрольована інгаляційними ГКК
’21	29	ч	Can f1 Can f5	АР та БА	0,01 – 4,0	Симптоми риніту не турбують, астма контрольована
22	35	ж	Can f1 Can f5	АР та БА	0,2 – 0,34	Симптоми на тому ж рівні, що і до лікування
23	19	ж	Can f1 Can f5	АР та БА	0,19 – 0,27	Симптоми на тому ж рівні, що і до лікування

Отже, вже після першого року АСІТ виявилася ефективною у 18 (78,3 %) пацієнтів з БА та/або АР. При цьому доцільно відзначити, що майже половина (8 з

18 або 44,4 %) пацієнтів з позитивними результатами лікування були моноенсибілізовані до головного компоненту собаки ліпокаліну Can f1, а щодо 5 (21,7 %) пацієнтів, у яких АСИТ після 1-го року використання виявилася недостатньо ефективною, то всі вони були енсибілізовані до обох головних алергенів собаки Can f1 та Can f5.

Слід підкреслити, що всі пацієнти, які взяли участь у даному етапі дослідження, продовжують лікування, тому остаточні висновки щодо ефективності АСИТ можна буде зробити пізніше, як правило, через 3-5 років від початку відповідного лікування, але навіть такі попередні результати АСИТ свідчать на користь перспективності даного методу терапії пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки.

5.3 Узагальнення результатів дослідження

АСИТ алергенами собаки на тлі базисної фармакотерапії дозволяє знизити вираженість симптомів БА та АР у 78,3 % пацієнтів вже через 1 рік від початку свого проведення.

Одночасна енсибілізація до обох головних алергенів собаки Can f1 та Can f5 АСИТ після 1-го року використання зумовлює недостатню ефективність імунотерапії у 21,7 % пацієнтів.

Рівень sIgG₄-антитіл поряд з клінічними даними є достовірним діагностичним маркером ефективності АСИТ алергенами собаки вже через 1 рік від початку лікування.

Остаточне визначення ефективності АСИТ алергенами собаки можливе через 3-5 років від початку її застосування.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях у фахових виданнях:

1. Ликова МА, Зайков СВ. Ефективність алергенспецифічної імунотерапії пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою з гіперчутливістю до алергенів собаки. Дані першого року спостереження. Астма та алергія. 2023;3: 42-48. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-3-42-48 (Особистий внесок здобувачки – планувала дослідження, брала участь у формуванні груп пацієнтів, зборі даних,

проводила статистичний аналіз та інтерпретацію результатів, формувала текст статті)

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертаційне дослідження виконувалося в період з листопада 2020 року по листопад 2023 року на базі ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост», яка на момент виконання дослідження була клінічною базою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Воно складалось з декількох етапів (розділ 2). 1 етап містив дані ретроспективного дослідження результатів мультиплексного тесту ISAC, яке проводилось на основі обстеження пацієнтів, що звернулись до ТОВ «Клініка алергології та імунології «Форпост» в 2016-2021 роках зі скаргами на наявність можливої респіраторної алергопатології. 2 етап включив дані проспективного дослідження пацієнтів з ГЧ до алергенів собаки та 3-й етап – визначення ефективності АСІТ алергенами собаки у пацієнтів за БА та/або АР та БА з підтвердженою сенсibilізацією до мажорних алергенів собаки. Дослідження було індивідуальним.

На першому етапі (розділ 3) було вивчено частоту та структуру сенсibilізації до алергенних білків з різних джерел, в тому числі собаки, серед 553 пацієнтів, з яких дорослих було 291(145 чоловіків та 146 жінок), а також 141 дитина (94 хлопчики та 47 дівчаток) віком від 0-6 років та 121 дитина (54 дівчинки, 67 хлопчиків) віком 7-18 років, що звернулися до клініки імунології та алергології з скаргами, що могли свідчити про наявність у них БА та/або АР.

У переважної більшості пацієнтів з респіраторними АЗ (73,3 %) була підтверджена сенсibilізація до 3 та більше алергенних білків проти 26,7 % осіб з сенсibilізацією від 1-го до 3-х компонентів, а у 59,3% виявлені IgE до більш ніж до 5 алергенних білків. При цьому більшість (63,4 %) обстежених мали сенсibilізацію до алергенів, як респіраторних, так і харчових

У групі дорослих пацієнтів, з діагностованими респіраторними алергічними захворюваннями, чільне місце посідають в головні алергени пилку весняних дерев (Bet v1), лугових та злакових трав (Phl p1) та бур'янів (амброзія (Amb a1)), щодо цілорічних алергенів, то в даній групі переважає сенсibilізація до алергену кішки (Fel d1), кліщів домашнього пилу (Der d1, Der f1 Der p2, Der f2), а також цвілі

Alternaria alternata (Alt a1). Серед алергенів кліщів побутового пилу варто звернути увагу на визначення специфічних антитіл IgE до алергенного білка Der p23, оскільки цей білок не присутній у вакцинах для АСИТ.

Сенсибілізація до перехресних компонентів алергенів у досліджуваних осіб виявляється значно рідше, проте в процесі алергологічного обстеження варто визначати наявність sIgE до цих компонентів, оскільки ГЧ до них впливає на подальші рекомендації щодо лікування та може впливати на ефективність АСИТ.

Структура сенсибілізації до алергенів з харчових джерел у осіб з АР та/чи БА характеризується сенсибілізацією до білків, що перехресно реагують з інгаляційними алергенними компонентами, такими, як PR10, LTP, тропоміозини.

Алергени кішки та собаки є важливими чинниками розвитку АЗ у дітей та дорослих. Сенсибілізацію до алергенів тварин, як правило, в поєднанні з ГЧ до інших компонентів інгаляційних алергенів виявлено у 46,1 % дітей віком 0-6 років, у 62,8 % дітей віком 7-18 років і у 42,6 % осіб старше 19 років. При цьому специфічні IgE до кількох видів домашніх тварин була характерною для всіх вікових груп, в переважній більшості до кішок та собак одночасно. При цьому моносенсибілізація лише до алергенів домашніх тварин діагностувалася значно рідше в усіх групах обстежених, а саме: у 3,1 % дітей віком 0-6 років, у дітей віком 7-18 років - с 5,3 % та у 4,8 % осіб дорослого віку, оскільки в переважній більшості випадків ГЧ до алергенів тварин поєднувалася з сенсибілізацією до інших інгаляційних алергенів. Серед пацієнтів, сенсибілізованих лише до одного виду алергену тварин, у всіх групах обстежених переважала ($p < 0,001$ для всіх випадків) сенсибілізація до алергенів кішки, а саме: 44,6 % від усіх сенсибілізованих до тварин у групі молодших дітей (0-6 років), 43,4 % – у дитячій групі, віком 7-18 років, та 42,7 % – осіб у групі 19 років та старше над ГЧ до алергенів собаки – 12,3 %, 6,6 % і 17,7 % випадків, відповідно, хоча остання також була достатньо частою.

Технологія ImmunoCAP ISAC дає можливість визначати сенсибілізацію не лише до екстрактів, але й до окремих молекул алергенів, що має важливе значення для алергодіагностики та підбору причинно-значущих компонентів

алергенів для проведення АСІТ. Так, серед обстежених нами 65 осіб вікової групи 0-6 років, що мали сенсibilізацію до алергенів тварин, переважала (41,5 % випадків) сенсibilізація до утероглобіну кішки Fel d1, але ліпокаліни також викликали високу частоту сенсibilізації, зокрема ліпокаліни собаки Can f1 – у 23,1 % обстежених, Can f2 – у 10,8 % осіб, Can f3 – у 6,2 % дітей, Can f4 – у 1,5 % дитини, а Can f6 – не виявлений у жодного з обстежених. Сенсibilізація до ліпокалінів коня Equ c1, кішки Fel d4, миші – Mus m1 виявлялася лише в поодиноких випадках. Доволі значна частка (10,8 %) дітей була сенсibilізована й до сечового калікреїну собаки Can f5. Для цієї вікової групи також важливими алергенними білками виявилися сироваткові альбуміни: Can f3 – у 6,2 % пацієнтів, Fel d2 – у 12,3 %, Equ c3 – у 4,6 % дітей, що можна пов'язати з високою гомологічністю з сироватковими альбумінами м'яса та молока ссавців, ГЧ до яких поширена серед дітей молодшого віку.

У спектрі сенсibilізації до алергенних білків тварин у 76 представників групи дітей віком 7-18 років, як і у обстежених дітей вікової групи 0-6 років, превалювала сенсibilізація до Fel d1 – у 67,1 % дитини, але інший головний алерген кішки Fel d4 також достатньо часто (у 21,1 % дітей) викликав сенсibilізацію в цій групі обстежених. Головний алерген собаки Can f1 за частотою розвитку сенсibilізації виявився другим. ГЧ до нього була зареєстрована у 28,9 % осіб, а інші ліпокаліни собаки значно рідше викликали сенсibilізацію серед осіб даної групи, зокрема Can f2 – у 10,5 % дітей, Can f4 – у 6,6 % пацієнтів, Can f6 – у 1,3 % осіб. Варто звернути увагу на значно вищу частоту сенсibilізації в даній групі дітей (у 25,0 % обстежених), в порівнянні з першою групою (10,8 % випадків), до іншого головного алергену собак Can f5, який зустрічається тільки у самців. У групі дітей віком 7-18 років також виявилися доволі високі показники частоти сенсibilізації до головних білків миші Mus m1 – у 14,5 %) обстежених та Equ c1 – у 17,1 % осіб, що втричі перевищує показники першої групи (3,1 % та 4,6 %, відповідно). Що ж до сироваткових альбумінів, то частота виявлення специфічних IgE до них у групі 7-18 років була дещо нижчою, ніж у дітей молодшого віку – Fel d2 – у 9,2 % проти

12,3 % обстежених, Can f3 – у 6,6 % проти 6,2 %, Equ c3 – у 3,9 % проти 4,6 % дітей.

Під час аналізу структури сенсibilізації до алергенних білків тварин серед 124 осіб 19-ти років та старше з'ясувалося, що як і в двох попередніх групах, білком, сенсibilізація до якого зустрічається найчастіше виявився утероглобін кішки Fel d1 (у 40,3 % випадків), тоді як інший мажорний білок кішки Fel d4 зустрічався в цій групі лише у 7,3 % пацієнтів. Аналіз частоти та профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки продемонстрував, що у дорослих з усіх алергенів собаки найчастіше зустрічалася сенсibilізація до сечового колікреїну собак-самців Can f5, яка мала місце у 20,2 % обстежених, тоді як сенсibilізація до іншого головного білка собаки – ліпокаліну Can f1 – у 12,1 % пацієнтів. Варто зазначити, що Can f5 – білок, який продукують тільки собаки – самці, може мати перехресну реакцію з людською сім'яною рідиною, викликаючи реакції гіперчутливості у жінок при незахищеному статевому акті. Сенсibilізація до інших ліпокалінів собаки зустрічалась ще рідше: до Can f2 – у 3,2 %, до Can f4 – у 1,6 %, до Can f6 – у 0,8 % осіб даної групи, що мали ГЧ до алергенів тварин. Сенсibilізація до головних алергенів миші та коня зустрічались вкрай рідко – відповідно до Mus m1 у 0,8 % обстежених, до Equ c1 – у 3,2% осіб. Позитивні результати визначення sIgE до сироваткових альбумінів серед обстежених даної групи зустрічались з наступною частотою: до Can f3 – у 4,0 %)пацієнтів, до Fel d2 – у 7,3 % осіб, до Equ c3 – у 2,4 % обстежених. При порівнянні результатів визначення поширеності та структури сенсibilізації до алергенів домашніх тварин у пацієнтів дорослого та дитячого віку з'ясувалося, що частота сенсibilізації до утероглобіну кішки Fel d1 у дорослих та дітей віком 0-6 років була рівною (40,3 % проти 41,5 % випадків), але поступалася за своєю частотою у дітей 7-18 років (67,1 % спостережень). Інший мажорний білок кішки Fel d4 зустрічався у дорослій групі обстежених також рідше (у 7,3 % проти 15,4 % та 21,1 % пацієнтів, відповідно).

Аналіз частоти та профілю сенсibilізації до алергенних білків собаки в різних вікових групах обстежених продемонстрував, що у дорослих, як й у дітей

віком 7-18 років з усіх алергенів собаки найчастіше реєструвалася сенсibilізація до компоненту Can f5 (20,2 % проти 25,0 % випадків), що достовірно перевищувало її частоту у дітей віком 0-6 років (10,8 % спостережень). При цьому частота сенсibilізації до іншого головного білка собаки – ліпокаліну Can f1 у дорослих пацієнтів була нижче, ніж у дітей обох вікових груп (12,1 % проти 23,1 % та 28,9 % випадків). Сенсibilізація до інших ліпокалінів собаки зустрічалась рідше в усіх групах обстежених та була приблизно рівною: до Can f2 – у 3,2 % у дорослих, 10,8 % у дітей 0-6 років та 10,5 % у пацієнтів 7-18 років, до Can f4 – у 1,6 %, 1,5 % та 6,6 %, до Can f6 – у 0,8 %, 0 % та 1,3% спостережень, відповідно). Сенсibilізація до головних алергенів миші та коня зустрічались вкрай рідко у всіх групах обстежених. Позитивні результати визначення sIgE до сироваткових альбумінів серед обстежених зустрічались з наступною частотою: до Can f3 – у 4,0 % дорослих, 6,2 % дітей 0-6 років та 6,6 % пацієнтів віком 7-18 років, до Fel d2 – у 7,3 %, 12,3 % та 9,2 % осіб, до Equ c3 – у 2,4 %, 4,6 % та 3,9 % обстежених, відповідно. При цьому, за нашими даними, рівень специфічних IgE у всіх вікових групах обстежених не завжди корелював з частотою сенсibilізації до відповідних алергенів.

Таким чином, при проведенні алергодіагностики серед пацієнтів з респіраторними АЗ обов'язково слід перевіряти наявність специфічних IgE до алергенів домашніх тварин. При підтвердженні ГЧ до алергенів тварин пацієнтам необхідно надати відповідні рекомендації щодо елімінації алергенів та проведення АСИТ, а для підбору алергенів для неї використовувати молекулярну (компонентну) діагностику.

У наступному етапі дослідження (розділ 4) прийняли участь 102 пацієнти (65 чоловіків і 37 жінок), з симптомами БА та/або АР, сироватка крові яких була вивчена на наявність специфічних імуноглобуліні Е до головних алергенних протеїнів собаки Can f1 (ліпокалін) та Can f5(сечовий калікреїн) та мінорного (перехресного) білка Can f3. Було виявлено, що у пацієнтів з легкою формою АР переважала моносенсibilізація до Can f1 (у 50 % осіб) чи Can f5 (у 33,3 % обстежених). Тоді як сенсibilізація до двох алергенних білків одночасно

зустрічалась серед осіб за легкою формою АР значно рідше. Так, лише 12,5 % обстежених мали специфічні IgE до Can f1 і Can f5, а 1 особа – до Can f1 і Can f3. Одним із факторів, що характеризував перебіг АР, виявилася моносенсибілізація до Can f5, яка мала місце у пацієнтів, не залежно від форми тяжкості АР, оскільки цей компонент не завжди міститься у алергенних екстрактах для ШПТ та АСІТ, що може призвести до некоректної діагностики ГЧ до алергенів собак і до неефективної АСІТ. У пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою формою АР профіль сенсибілізації до алергенних білків собаки відрізнявся від попередньої групи, у них переважала одночасна ГЧ до двох алергенних білків (Can f1 і Can f5) у пацієнтів з АР середньої тяжкості (39,3 % осіб) та сенсибілізація до трьох білків собаки (Can f1, Can f5 і Can f3) у пацієнтів з тяжким перебігом АР (50 % спостережень). Моносенсибілізація тільки до мінорного алергокомпоненту Can f3 (сироваткового альбуміну) не підтверджена у жодного пацієнта, проте у комбінації з Can f5 та Can f1, сенсибілізація до Can f3 виявлялась у пацієнтів, яким було діагностовано з АР з перебігом середнього та тяжкого ступеня, що відповідає даним наукової літератури [75].

Дуже схожа картина спостерігалася також при обстеженні пацієнтів БА різного ступеню тяжкості та ГЧ до алергенних білків собаки. Так, серед обстежених пацієнтів з БА найчастішими компонентами, до яких виявлялася сенсибілізація, були головні алергени собаки Can f1 та Can f5, які мали місце в якості моно- чи ко-сенсибілізації у всіх пацієнтів даної групи. При цьому частота моносенсибілізації до Can f1 та Can f5 майже однаково часто зустрічалася у пацієнтів з інтермітуючою та легкою персистоючою БА (у 50,0 % осіб та у 33,3 % осіб, відповідно), але рідше при легкій персистоючій астмі. Ко-сенсибілізація до Can f1 та Can f3 виявлялася з майже однаковою частотою лише у пацієнтів персистоючою легкою та середньотяжкою БА. Сенсибілізація до мінорного алергену Can f3 виявлялась лише у сукупності з сенсибілізацією до головних алергенів у пацієнтів з різним ступенем тяжкості персистоючої БА. Комбінація ГЧ до всіх 3 досліджуваних компонентів алергенів собаки була виявлена лише у незначній кількості осіб з легкою персистоючою астмою.

З метою оптимізації діагностики ГЧ до алергенів собаки у пацієнтів з БА та/або АР розроблений відповідний алгоритм, виконання якого розпочинається з ретельного збору скарг та анамнезу захворювання, а наступним етапом діагностики обирається ШПТ з алергеном з лупи собаки. В разі неможливості його виконання, наявності протипоказів для проведення шкірних тестів або негативного результату тестування (екстракти для шкірного тестування можуть не містити всіх клінічно значущих алергенних білків), коли на підставі його не можна виключити ГЧ до алергенів собаки для виявлення сенсibilізації до відповідних алергенів пропонується визначення sIgE до екстракту лупи собаки. У випадку позитивного результату прик-тестування або виявлення специфічних sIgE до екстракту лупи собаки сенсibilізація до алергенів собаки є достовірно підтвердженою.

Наступним діагностичним кроком для підтвердження істинної чи перехресної сенсibilізації до алергенів собаки є компонентна (молекулярна) діагностика за допомогою методу ImmunoCAP. З цією метою слід визначити наявність sIgE до головних (мажорних) Can f1, Can f5 та мінорного (перехресного) Can f3 алергенних компонентів собаки.

У випадку виявлення сенсibilізації до ліпокаліну Can f1 істинна сенсibilізація до білків собаки вважається підтвердженою та у даної категорії пацієнтів можна прогнозувати високу ефективність АСІТ, але при цьому існує небезпека розвитку перехресних реакцій з алергенами інших домашніх тварин.

У випадку позитивного результату тесту на sIgE до Can f5 підтверджується істинна сенсibilізація до алергенів собак-самців. При наявності моносенсibilізації до цього алергенного компоненту пацієнти можуть нормально переносити контакт з самками собаки, однак ефективність АСІТ у цьому випадку поки що не доведена. Одночасна ж сенсibilізація до Can f1 та Can f5 є прогностичним маркером більш тяжкого перебігу БА та/або АР і нижчої ефективності АСІТ.

Позитивні результати тестування на sIgE до Can f3 свідчать про перехресну сенсibilізацію з сироватковими альбумінами інших ссавців та/або з продуктами

харчування тваринного походження. У такому випадку АСИТ не буде ефективною, тому з метою лікування пацієнтам рекомендується проведення лише відповідних елімінаційних заходів та фармакотерапії.

У третьому етапі дослідженні (розділ 5), який був присвячений визначенню ефективності та безпечності АСИТ алергеном із шерсті собаки, прийняли участь 23 особи (9 чоловіків і 14 жінок), яким було діагностовано АР і/чи БА та ГЧ до алергенних білків собаки. Ефективність лікування з використанням АСИТ оцінювали згідно вираженості симптомів, рівня контролю над ними та порівняння концентрації sIgG₄ до екстракту алергену собаки до початку та через рік проведення АСИТ. Вираженість симптомів АР у пацієнтів до лікування склала в середньому $10,9 \pm 1,2$ балів, що вказувало на середню вираженість симптомів захворювання, а після лікування – $6,6 \pm 0,7$ балів, тобто тяжкість симптомів зменшилась в цілому у 1,6 разів і змістилася з категорії “середня вираженість симптомів” у категорію “легкий ступінь симптомів”. При цьому у пацієнтів з гарним ефектом АСИТ – вираженість симптомів зменшилась в двічі (з $11,5 \pm 1,3$ балів до початку лікування до $5,6 \pm 0,5$ балів через 1 рік проведення АСИТ). Лише у 2-х пацієнтів, у яких АСИТ через 1 рік виявилася неефективною, позитивна динаміка симптомів АР не відзначалась. Рівень контролю симптомів у групі пацієнтів з БА та при її поєднанні з АР змінився в середньому з $17,3 \pm 2,1$ балів до лікування до $21,0 \pm 2,5$ балів після лікування, тобто тяжкість симптомів зменшилась в цілому у 1,2 рази і змістилася з категорії “знижений контроль астми” у категорію “нормальний контроль астми”, але при цьому у 1 пацієнта з БА позитивної динаміки у перебігу БА не спостерігалось. При цьому слід зазначити, що ефективність АСИТ у пацієнтів з поєднанням БА з АР оцінювалася за тяжкістю симптомів астми, як більш серйозного захворювання. Так, серед 5 осіб з поєднанням АР та БА 3 (60,0 %) пацієнтів відзначили відсутність симптомів риніту та добрий контроль БА за допомогою базисної терапії, а у 2 (40,0 %) обстежених вираженість симптомів і риніту, і астми після проходження терапії суттєво не змінилася.

При визначенні рівнів sIgG₄ до екстракту собаки у пацієнтів з АР до лікування та через 1 рік після його початку з'ясувалося, що у 9 пацієнтів, що не мали симптомів при контакті з собакою, рівень sIgG₄ до лікування був в середньому 0,74 mg/l (Ме 0,43), а через рік після лікування став 4,81 mg/l (Ме 4,6), тобто рівень блокуючих антитіл у обстежуваних цієї групи зріс у 6,5 разів, що свідчило про суттєве зростання рівня блокуючих sIgE антитіл. Щодо пацієнтів, у яких після 1-го року АСІТ симптоми виникали після тривалого контакту з собаками (4 особи), то рівень sIgG₄ у них зріс у 3,9 разів (0,89 mg/l (Ме 0,78) до лікування та 3,44 mg/l (Ме 2,9) через 1 рік після лікування). У 2 пацієнтів, вираженість симптомів у яких за час проходження терапії не змінилася, рівень sIgG₄ майже не збільшився, що співпадало з відсутністю позитивної динаміки клінічних симптомів захворювання.

Серед 8 пацієнтів з БА та поєднанням її з АР у 6 осіб, які відзначили добрий контроль над симптомами астми середні рівні sIgG₄ зросли у 4,3 рази (від 1,03 mg/l (Ме 0,8) до 4,4 mg/l (Ме 4,1)), у 2 обстежених, у яких контроль над симптомами астми після 1-го року лікування залишився без змін, відзначалось незначне зростання рівня sIgG₄ (з 0,19 до 0,3 mg/l), що також співпадало з ефективністю АСІТ та відсутністю її позитивного ефекту через 1 рік після початку відповідного лікування.

Отже, вже після першого року АСІТ виявилася ефективною у 78,3 % пацієнтів з БА та/або АР. При цьому доцільно відзначити, що майже половина (44,4 %) пацієнтів з позитивними результатами лікування були моноенсибілізовані до головного компонента собаки ліпокаліну Can f1, а щодо 21,7 % пацієнтів, у яких АСІТ після 1-го року використання виявилася недостатньо ефективною, то всі вони були сенсибілізовані 2 мажорних (головних) білків собаки ліпокаліну Can f1 і калікреїну Can f5.

Слід підкреслити, що всі пацієнти, які взяли участь у даному етапі дослідження, продовжують лікування, тому остаточні висновки щодо ефективності АСІТ можна буде зробити пізніше, як правило, через 3-5 років від початку відповідного лікування, але навіть такі попередні результати АСІТ

свідчать на користь перспективності даного методу терапії пацієнтів з БА та/або АР з ГЧ до алергенів собаки.

Таким чином, поставлена мета роботи досягнута а її завдання виконані, що дозволило запропонувати нове рішення актуальної задачі сучасної алергології – удосконалення специфічної алергологічної діагностики та імунотерапії пацієнтів з алергічним ринітом та/чи бронхіальною астмою та гіперчутливістю до алергенних білків собаки.

ВИСНОВКИ

1. Серед всіх вікових груп пацієнтів, сенсibilізованих лише до одного алергену тварин, переважає сенсibilізація до алергенів кішки: 44,6 % у групі дітей віком 0-6 років, 43,4 % – у групі дітей віком 7-18 років та 42,7 % випадків – у групі дорослих над гіперчутливістю до алергенів собаки – у 12,3 %, 6,6 % та 17,7 % спостережень, відповідно.

2. У профілі сенсibilізації до компонентів алергенів собаки у осіб з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом переважає за частотою сенсibilізація до Can f1 (50,0 % випадків при обох захворюваннях) або Can f5 (у 33,3 % спостережень при обох захворюваннях), ко-сенсibilізація до Can f1 та Can f2 реєструється у 12,5 % пацієнтів з алергічним ринітом, до Can f1 та Can f3 – у 4,2 % осіб з ринітом, до Can f1 та Can f5 – у 17,0 % пацієнтів з бронхіальною астмою.

3. Серед дорослих осіб з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом сенсibilізація тільки до інгаляційних (пилкових, кліщових, епідермальних, грибкових) алергенів має місце в 35,5 % випадків, до інгаляційних та харчових – у 63,4 % спостережень, а лише до харчових – у 1,2 % випадків.

4. Сенсibilізація до двох та більше алергенних компонентів собаки одночасно асоціюється з більш тяжким перебігом бронхіальної астми та/або алергічного риніту, оскільки у пацієнтів з легким перебігом цих захворювань частіше виявляється моносенсibilізація до Can f1 (у 50,0 % випадків) або Can f5 (у 33,3 % спостережень), для пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою формою алергічного риніту характерна (39,3-50,0 % спостережень) ко-сенсibilізація до Can f1 та Can f5 або до Can f1, Can f5 та Can f3, а при середньотяжкому перебігу бронхіальної астми – ко-сенсibilізація до Can f1 та Can f3 (50,0% випадків).

5. Розроблений алгоритм ведення пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з гіперчутливістю до алергенів собаки дозволяє покращити діагностику даного виду сенсibilізації, ідентифікувати видоспецифічні та перехреснореагуючі алергенні білки, прогнозувати тяжкість перебігу захворювання та ефективність алергенспецифічної імунотерапії.

6.Алергенспецифічна імунотерапія алергенами собаки є ефективним методом лікування пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з гіперчутливістю до головних алергенних компонентів собаки Can f1 та Can f5, використання якого дозволяє у 78,3 % осіб покращити клінічну симптоматику респіраторної алергопатології та досягти індукції блокуючих антитіл класу IgG₄ до алергенів собаки вже після 1-го року лікування у 82,6 % осіб.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В схему алергологічного обстеження пацієнтів з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом необхідно включати визначення сенсibilізації до алергенів домашніх тварин, в тому числі собаки.

2. При підозрі за даними анамнезу у пацієнта сенсibilізації до алергенів собаки використовується шкірне тестування з алергеном лупи собаки, а при неможливості його виконання, наявності протипоказів для проведення шкірних тестів або їх негативному результаті внаслідок відсутності у екстрактах для шкірних проб клінічно значущих алергенних білків для виявлення сенсibilізації до відповідних алергенів доцільно застосувати визначення sIgE до екстракту лупи собаки.

3. Для підтвердження істинної чи перехресної сенсibilізації до алергенних компонентів собаки алергенів собаки Can f1, Can f5 та Can f3 використовується компонентна (молекулярна) діагностика за допомогою методу ImmunoCAP.

4. При обстеженні осіб з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом слід звертати увагу на випадки моносенсibilізації до сечового калікреїну собаки Can f5, оскільки даний компонент часто відсутній в екстрактах для шкірних прик-тестів та екстрактах алергенів для проведення алергенспецифічної імунотерапії, що може призвести до хибнонегативних результатів тестування та неефективної імунотерапії алергенами.

5. Одночасна сенсibilізація до Can f1 та Can f5 є прогностичним маркером більш тяжкого перебігу бронхіальної астми та алергічного риніту і нижчої ефективності алергенспецифічної імунотерапії.

6. Позитивні результати тестування на sIgE до Can f3 свідчать про перехресну сенсibilізацію з сироватковими альбумінами інших ссавців та/або з продуктами харчування тваринного походження, тому у таких випадках алергенспецифічна імунотерапія пацієнтам не показана.

7. Пацієнтам з бронхіальною астмою та/або алергічним ринітом з доведеною сенсibilізацією до Can f1 або одночасно до Can f1 та Can f5 поряд з елімінаційними заходами та фармакотерапією показана алергенспецифічна

імунотерапія епідермальним алергеном із шерсті собаки за схемою, яка вказана в інструкції щодо застосування даного препарату алергенів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ПРАЦЬ

1. FEDIAFStatistics.<http://www.fediaf.org/who-we-are/european-statistics.html>
2. Hemmer W, Sestak-Greinecker G, Braunsteiner T, et al. Molecular sensitization patterns in animal allergy: relationship with clinical relevance and pet ownership. *Allergy*. 2021;76(12):3687-3696. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Schoos AM, Chawes BL, Bloch J, et al. Children Monosensitized to Can f 5 Show Different Reactions to Male and Female Dog Allergen Extract Provocation: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1592-1597.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.12.012
4. Sander I, Lotz A, Liebers V, Zahradnik E, et al. Comparing the concentration levels of allergens and endotoxins in employees' homes and offices. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022;95(3):573-588. doi: 10.1007/s00420-021-01794-9.
5. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1498-1506. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x. PMID: 19772515.
6. Huang Z, Feng W, Wei W, Yang B, Wang L. Prevalence of food-allergen and aeroallergen sensitization among people in Sichuan, Western China: an 8-year observational study. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(3):e22723. doi:10.1002/jcla.22723
7. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АстроПринт, 1999:410-411.
8. Schoos AM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1164-1173. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
9. Бессикало ТГ, Недельская СН. Факторы риска и их роль в формировании эпидермальной сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой. *Астма та алергія*. 2003;2-3:20-23.
10. Бессикало ТГ, Недельская СН. Клинико-лабораторные и эколого-гигиенические аспекты эпидермальной аллергии у детей при бронхиальной астме. *Астма та алергія*. 2005;1:45-48.

11. Janssen-Weets B, Kerff F, Swiontek K, Kler S, Czolk R, Revets D, et al. Mammalian derived lipocalin and secretoglobin respiratory allergens strongly bind ligands with potentially immune modulating properties. *Front Allergy*. 2022;3:958711.
12. Hemmer, W. How molecular diagnostics help us to correctly identify pet allergies. *Allergo J Int* (2023). <https://doi.org/10.1007/s40629-023-00255-8>
13. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090.
14. Liccardi G, Calzetta L, Milanese M, et al. Critical aspects in dog allergen immunotherapy (DAI). May Component Resolved Diagnosis (CRD) play a role in predicting the efficacy? *Hum Vaccin Immunother*. 2018;3;14(6):1438-1441. doi: 10.1080/21645515.2018.1434383.
15. Atanasio A, Orengo JM, Sleeman MA, Stahl N. Biologics as novel therapeutics for the treatment of allergy: Challenges and opportunities. *Front Allergy*. 2022;24;3:1019255. doi: 10.3389/falgy.2022.1019255.
16. Satitsuksanoa P, Angelina A, Palomares O, Akdis M. Mechanisms in AIT: Insights 2021. *Allergol Select*. 2022; 21;6:259-266. doi: 10.5414/ALX02300E. PMID: 36457721; PMCID: PMC9707368.
17. Jutel, M.; Agache, I.; Bonini, S.; et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;136:556–568. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
18. Steering Committee Authors; Review Panel Members; Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091.
19. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022;77(11):3309-3319. doi: 10.1111/all.15454. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35892225.

20. Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75(12):3100-3111. doi: 10.1111/all.14632. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33068299.
21. Won JY, Kwon JW, Hong SN, Lee WH. Age differences in pet sensitization by pet ownership. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2021;14(2):210–216. doi:10.21053/ceo.2020.00675
22. Schoos AM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1164-1173. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.640. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33444632.
23. <https://www.gfk.com/press/us-ranks-5th-in-pet-ownership-with-70-reporting-at-least-one-pet>
24. Huang Z, Feng W, Wei W, Yang B, Wang L. Prevalence of food-allergen and aeroallergen sensitization among people in Sichuan, Western China: an 8-year observational study. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(3):e22723. doi:10.1002/jcla.22723
25. Date accessed: September 24, 2020 American Veterinary Medical Association
26. Volsche S. Pet parenting in the United States: investigating an evolutionary puzzle. *Evol Psychol*. 2021;19(3):14747049211038297.
27. Hemmer W, Sestak-Greinecker G, Braunsteiner T, et al. Molecular sensitization patterns in animal allergy: relationship with clinical relevance and pet ownership. *Allergy*. 2021;76(12):3687-3696. [PubMed] [Google Scholar]
28. Sander I, Lotz A, Liebers V, Zahradnik E, Sauke-Gensow U, Petersen J, Raulf M. Comparing the concentration levels of allergens and endotoxins in employees' homes and offices. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022;95(3):573-588. doi: 10.1007/s00420-021-01794-9. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34738178; PMCID: PMC8938351.
29. Liccardi, G., Calzetta, L., Baldi, G. et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy* 2018;16:3 <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0081-z>

30. Roger A, Lazo C, Arias N, Quirant B, et al. Using Component-Resolved Diagnosis to Characterize the Sensitization to Specific Cat and Dog Allergens in Patients with Allergic Respiratory Diseases in Catalonia, Spain. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(5):440-446. doi: 10.1159/000528643. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36657403.
31. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, J et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2) LEN survey. *Allergy.* 2014;69(5):643-51. doi: 10.1111/all.12397. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24654915.
32. J.R. Konradsen, M.P. Borres, C. Nilsson Unusual and unexpected allergic reactions can be unraveled by molecular allergy diagnostics *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2021;182 (10): 904-916
33. Millen JLM, Willems I, Slingers G, Raes M, et al. Diagnostic characterization of respiratory allergies by means of a multiplex immunoassay. *Clin Exp Immunol.* 2021;203(2):183-193. doi: 10.1111/cei.13548. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33179267; PMCID: PMC7806420.
34. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018;73(6):1206-1222. doi: 10.1111/all.13391. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29318625.
35. Zhu H, Huang Z, Liu T, An N, et al. Sensitization to Furry Animals in Patients with Suspected Allergic Disease in China: A Multicenter Study. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1701-1712 <https://doi.org/10.2147/JAA.S390473>
36. Chen Y, Pu X, Chen J, Wang X, Wang H, Wang X. [Sensitization pattern of cat and dog dander allergen in 16 426 patients with allergic diseases]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2021;35(4):333-337. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.011. PMID: 33794632; PMCID: PMC10128443
37. Chen Q. Zhang X. Li H. Liu Q. Fei P. et al. Early life domestic pet ownership, and the risk of pet sensitization and atopic dermatitis in preschool children: a prospective birth cohort in Shanghai. *Front Pediatr.* 2020; 8: 192

38. Tamprouri C, Malin B, Bill H, Lennart B, Anna S. Cat and dog ownership during/after the first year of life and risk for sensitization and reported allergy symptoms at age 13. *Immun Inflamm Dis*. 2019; 7: 250-257
39. Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: a meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(1):82-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med*. 2019 Mar;3(5):883-898. doi: 10.1373/jalm.2018.026526. Epub 2018 Nov 12. PMID: 31639763.
41. Testera-Montes A, Jurado R, Salas M, Eguiluz-Gracia I, Mayorga C. Diagnostic Tools in Allergic Rhinitis. *Front Allergy*. 2021;23;2:721851. doi: 10.3389/falgy.2021.721851. PMID: 35386974; PMCID: PMC8974728.
42. Wintersand A, Asplund K, Binnmyr J, et al. Allergens in dog extracts: implication for diagnosis and treatment. *Allergy*. 2019;74(8):1472-1479. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Romero-Falcón MA, Medina-Gallardo JF, Lopez-Campos JL, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Non-Specific Bronchial Provocation Tests in the Diagnosis of Asthma: A Randomized Cross-Over Study. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(2):76-83. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2022.10.008. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36371327.
44. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. . IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;25;13(2):100080. doi:10.1016/j.waojou.2019. 100080. Erratum in: *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 17;14(7):100557. PMID: 32128023; PMCID: PMC7044795.
45. Gogunskaya I, Zaikov S, Bogomolov A. Diagnostic parameters of in vivo (skin prick) and in vitro (elisa) tests for determination of epidermal cat and dog allergens sensitization in patients with allergic rhinitis and atopic asthma. *Georgian Med News*. 2020;(302):76-81. PMID: 32672694.

46. Wintersand A, Asplund K, Binnmyr J, et al. Allergens in dog extracts: implication for diagnosis and treatment. *Allergy*. 2019;74(8):1472-1479. - [PubMed](#)
47. Calzada D, Iraola V, Carnes J. Heterogeneity of allergen content in male dog urine and dander. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(3):213-214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Peveri S, Pattini S, Costantino MT, et al. Molecular diagnostics improves diagnosis and treatment of respiratory allergy and food allergy with economic optimization and cost saving. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(1):64-72. doi: 10.1016/j.aller.2018.05.008. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30245286.
49. Hemmer, W. How molecular diagnostics help us to correctly identify pet allergies. *Allergo J Int* (2023). <https://doi.org/10.1007/s40629-023-00255-8>
50. Зайков С.В., Уманець Т.Р., Касьяненко Г.В. Роль елімінаційних заходів в лікуванні пацієнтів з алергічними захворюваннями. *Астма та алергія*. 2019;3:41-55.
51. van Hage M, Käck U, Asarnoj A, Konradsen JR. An update on the prevalence and diagnosis of cat and dog allergy - Emphasizing the role of molecular allergy diagnostics. *Mol Immunol*. 2023;157:1-7. doi: 10.1016/j.molimm.2023.03.003. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36947935.
52. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, et al. Furry Animal Allergen Component Sensitisation and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1230-1238.e4. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.018
53. Millen JLM, Willems I, Slingers G, Raes M, et al. Diagnostic characterization of respiratory allergies by means of a multiplex immunoassay. *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):183-193. doi: 10.1111/cei.13548. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33179267; PMCID: PMC7806420.
54. Heffler E, Puggioni F, Descalzi D, Racca F, et al. Microarray Immunodiagnosics for Aeroallergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;15;19(1):10. doi: 10.1007/s11882-019-0832-z. PMID: 30771109.

55. Konradsen, Jon & Borres, Magnus & Nilsson, Caroline. (2021). Unusual and Unexpected Allergic Reactions Can Be Unraveled by Molecular Allergy Diagnostics. *International archives of allergy and immunology*. 182. 1-13. 10.1159/000515708.
56. Pascal M, Moreno C, Dávila I, et al. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). *Clin Transl Allergy*. 2021;11(7):e12052. doi: 10.1002/clin2.12052. PMID: 34582103; PMCID: PMC9082998.
57. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831-843. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021. PMID: 30850070.
58. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee, Allergen Nomenclature. 2021. Accessed 2022 May 27. <http://allergen.org>.
59. Janssen-Weets B, Kerff F, Swiontek K, Kler S, Czolk R, Revets D, et al. Mammalian derived lipocalin and secretoglobin respiratory allergens strongly bind ligands with potentially immune modulating properties. *Front Allergy*. 2022;3:958711.
60. Villalta D, Milanese M, Da Re M, Sabatino G, Sforza M, Calzetta L, et al. Frequency of allergic sensitization to Can f 5 in north east Italy. An analysis of 1403 ISAcS 112 (component resolved diagnosis) collected retrospectively. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:186–9.
61. Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:616–625
62. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. . EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34 Suppl 28:e13854. doi: 10.1111/pai.13854. PMID: 37186333.
63. Hemmer W, Sestak-Greinecker G, Braunsteiner T, Wantke F, Wohrl S. Molecular sensitization patterns in animal allergy: Relationship with clinical relevance and pet ownership. *Allergy*. 2021;76(12):3687–96.

64. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(4):495-505. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Kack U, van Hage M, Gronlund H, Lilja G, Asarnoj A, Konradsen JR. Allergic sensitization to lipocalins reflects asthma morbidity in dog dander sensitized children. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(5):e12149. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Sánchez A, Cardona R, Munera M, Calvo V, et al. Nasal Provocation Test with Cat and Dog Extracts: Results according to Molecular Components. *Pulm Med*. 2020;24;2020:6365314. doi: 10.1155/2020/6365314. PMID: 32047667; PMCID: PMC7001676.
67. Min J, Foo ACY, Gabel SA, Perera L, DeRose EF, Pomés A, et al. Structural and ligand binding analysis of the pet allergens can f 1 and Fel d 7. *Front Allergy*. 2023;4:1133412.
68. Liccardi G, Calzetta L, Bilò MB, Brusca I, Cecchi L, Costantino MT, et al. A prevalent exposure to male dog is a risk factor for exclusive allergic sensitization to can f 5: an Italian multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2399–401.
69. Zhu DX, Li L, Xu ZQ, et al. Cat-NPC2, a Newly Identified Allergen, With High Cross-Reactivity to Can f 7. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(1):122-140. doi:10.4168/ aair.2021.13.1.122
70. Vachová M, Panzner P, Vlas T, Vítovcová P. Analysis of sensitization profiles in Central European allergy patients focused on animal allergen molecules. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;4:1–7.
71. Roger A, Lazo C, Arias N, Quirant B, Albert N, Gómez M, Schayman W. Using Component-Resolved Diagnosis to Characterize the Sensitization to Specific Cat and Dog Allergens in Patients with Allergic Respiratory Diseases in Catalonia, Spain. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(5):440-446. doi: 10.1159/000528643. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36657403.

72. Kang SY, Yang MS, Borres MP, Andersson M, Lee SM, Lee SP. The association between specific IgE antibodies to component allergens and allergic symptoms on dog and cat exposure among Korean pet exhibition participants. *World Allergy Organ J.* 2022;12;15(11):100709. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100709. PMID: 36321071; PMCID: PMC9574497.
73. Käck U, Asarnoj A, Grönlund H, Borres MP, van Hage M, Lilja G, Konradsen JR. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Oct;142(4):1113-1120.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.012. Epub 2018 May 29. PMID: 29852259.
74. Özuygur Ermis SS, Borres MP, Basna R, et al. Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: Results from the West Sweden Asthma Study. *Clin Exp Allergy.* 2023 Jan;53(1):88-104. doi: 10.1111/cea.14216. Epub 2022 Sep 1. PMID: 35984703; PMCID: PMC10087160.
75. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, et al. Sensitisation to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/ MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813-21.e7. doi:10.1016/j.jaci.2015.09.052
76. Bousquet J, Melén E, Haahtela T, Koppelman GH, T et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2023;78(5):1169-1203. doi: 10.1111/all.15679. Epub 2023 Apr 10. PMID: 36799120
77. Hossenbaccus L, Linton S, Garvey S, Ellis AK. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:39. doi: 10.1186/s13223-020-00436-y. PMID: 32508939; PMCID: PMC7251701.
78. Passali D, Passali GC, Damiani V, et al. The impact of Allergic Rhinitis in clinical practice: An International Survey. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(1 Suppl. 2):39-43. doi: 10.23812/21-1supp2-8. PMID: 33982537.

79. Choi YJ, Seong S, Lee KS, Lee K, Seo H, Oh JW. Effects of mechanical washing and drying on the removal of pet allergens. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(5):e25–e30
80. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May, 2023. Available at: www.ginasthma.org.
81. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(10):1141-1155. doi: 10.1097/CM9.0000000000001990. PMID: 35633594; PMCID: PMC9337252.
82. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(5):981-993. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.004. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31466686.
83. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2021;76(11):3383-3389. doi: 10.1111/all.15044. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34379805.
84. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0. PMID: 33273461.
85. Czech EJ, Overholser A, Schultz P. Allergic Rhinitis. *Prim Care*. 2023;50(2):159-178. doi: 10.1016/j.pop.2023.01.003. Epub 2023 Mar 8. PMID: 37105599.
86. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):396-402. doi: 10.2500/aap.2019.40.4256. PMID: 31690379.
87. Côté A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:114112. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114112. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32598948.
88. Agache, I.; Akdis, C.A.; Akdis, M.; et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021, 76, 14–44. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, Lemanske RF Jr, Pace W, Schatz M. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update

- From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*. 2020;324(22):2301-2317. doi: 10.1001/jama.2020.21974. PMID: 33270095.
90. Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Dec 12;21(1):2. doi: 10.1007/s11882-020-00977-7. PMID: 33313967; PMCID: PMC7733588.
91. Satitsuksanoa P, Angelina A, Palomares O, Akdis M. Mechanisms in AIT: Insights 2021. *Allergol Select*. 2022;6:259-266. doi: 10.5414/ALX02300E. PMID: 36457721; PMCID: PMC9707368.
92. Mitsias, D.I.; Xepapadaki, P.; Makris, M.; Papadopoulos, N.G. Immunotherapy in allergic diseases—Improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. *Curr. Opin. Immunol*. 2020; 66:1–8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Nakagome K, Nagata M. Allergen Immunotherapy in Asthma. *Pathogens*. 2021;10(11):1406. doi: 10.3390/pathogens10111406. PMID: 34832562; PMCID: PMC8618936.
94. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*. 2020;69(4):549-560. doi: 10.1016/j.alit.2020.08.002. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32900655.
95. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189. PMID: 32436290; PMCID: PMC7317851.
96. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):317-328. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36253555; PMCID: PMC9575636.
97. Liu Y, Sha J, Meng C, Zhu D. Mechanism of Lower Airway Hyperresponsiveness Induced by Allergic Rhinitis. *J Immunol Res*. 2022;2022:4351345. doi: 10.1155/2022/4351345. PMID: 35865653; PMCID: PMC9296291.

98. Passalacqua G, Bagnasco D. Real-life studies in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(4):361-367. doi: 10.1097/ACI.0000000000000757. PMID: 34127573.
99. Alamri RA, Aljabri GH, Tahlawi R, Aljabri HA. Immunotherapy in the Treatment of Allergic Rhinitis in Children. *Cureus.* 2022;14(12):e32464. doi: 10.7759/cureus.32464. PMID: 36644088; PMCID: PMC9834958.
100. Abramowicz M, Kruszewski J, Chcialowski A. Evaluation of the placebo effect in the trials of allergen immunotherapy effectiveness: meta-analysis of randomized and placebo-controlled trials. *Postepy dermatologii i alergologii.* 2018;35(6):620-625. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74:855-873
102. Penagos M, Durham SR. Allergen immunotherapy for long-term tolerance and prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):802-811. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.007. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085663.
103. Passalacqua G, Landi M, Peroni DG. Allergen immunotherapy for pediatric asthma: current evidence and knowledge gaps. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):162-167. doi: 10.1097/ACI.0000000000000618. PMID: 31972602.
104. Agache I, Palmer E, Sanver D, Kirtland M, Shamji MH. Molecular allergology approach to allergic asthma. *Mol Aspects Med.* 2022;85:101027. doi: 10.1016/j.mam.2021.101027. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34579961.
105. Zeng D, Li W, Zhou J, Wen X, Chen S, et al. Analysis of the immunoglobulin E molecular sensitization profile in children with allergic asthma and predictive factors for the efficacy of allergy immunotherapy. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1459. doi: 10.21037/atm-20-7314. PMID: 33313204; PMCID: PMC7723661.
106. Tosca MA, Licari A, Olcese R, Marseglia G, Sacco O, Ciprandi G. Immunotherapy and Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2018;6:231. doi: 10.3389/fped.2018.00231. PMID: 30186823; PMCID: PMC6110847.

107. Tenero L, Vaia R, Ferrante G, Maule M, et al. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. *J Asthma Allergy*. 2023;16:45-57. doi: 10.2147/JAA.S281439. PMID: 36636703; PMCID: PMC9829985.
108. Boonpiyathad T, Lao-Araya M, Chiewchalerm Sri C, Sangkanjanavanich S, Morita H. Allergic Rhinitis: What Do We Know About Allergen-Specific Immunotherapy? *Front Allergy*. 2021;2:747323. doi: 10.3389/falgy.2021.747323. PMID: 35387059; PMCID: PMC8974870.
109. Tosca MA, Olcese R, Licari A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 24:46-48. doi: 10.1111/pai.13161. PMID: 32017211.
110. Caimmi D, Demoly P. A review of allergen immunotherapy in asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(4):310-313. doi: 10.2500/aap.2022.43.210113. PMID: 35818140.
111. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Cavaleiro Rufo J, Shamji M, Agache I, Moreira A. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy*. 2022;77(6):1719-1735. doi: 10.1111/all.15295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35342949.
112. Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, Nieto-Fontarigo JJ, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(9):1161-1170. doi: 10.1164/rccm.202209-1708OC. PMID: 36701676; PMCID: PMC10161758.
113. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, 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.lanepe.2021.100275. PMID: 34901915; PMCID: PMC8640513.
114. 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. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36702170.
- 115.Dhami, S.; Kakourou, A.; Asamoah, F.; et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72: 1825–1848. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 116.Har, D.; Lee, M.J. Systemic reaction rates with omalizumab, subcutaneous immunotherapy, and combination therapy in children with allergic asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:35–40. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 117.Epstein TEG, Calabria CW. Is immunotherapy safe for treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(6):396-401. doi: 10.1097/ACI.0000000000000853. Epub 2022;16. PMID: 36305469.
- 118.Jutel, M.; Agache, I.; Bonini, S.; Burks, A.W.; Calderon, M.; Canonica, W.; Cox, L.; Demoly, P.; Frew, A.J.; O’Hehir, R.; et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136: 556–568. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
- 119.Smith DM, Coop CA. Dog allergen immunotherapy: Past, present and future. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:188–93. doi: 10.1016/j.anai.2015.12.006. PMID:26774974. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 120.Liccardi G, Calzetta L, Milanese M, et al. Critical aspects in dog allergen immunotherapy (DAI). May Component Resolved Diagnosis (CRD) play a role in predicting the efficacy? *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1438-1441. doi: 10.1080/21645515.2018.1434383. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29381449; PMCID: PMC6037462.
- 121.Arshad SH. Does allergen immunotherapy for allergic rhinitis prevent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(3):286-291. doi: 10.1016/j.anai.2022.04.028. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35500864.
- 122.Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen Immunotherapy: Current and Future

- Trends. Cells. 2022;11(2):212. doi: 10.3390/cells11020212. PMID: 35053328; PMCID: PMC8774202.
- 123.Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int.* 2020;69(4):549-560. doi: 10.1016/j.alit.2020.08.002. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32900655.
- 124.Tan TJ, Delgado-Dolset MI, Escribese MM, Barber D, Layhadi JA, Shamji MH. Biomarkers of AIT: Models of prediction of efficacy. *Allergol Select.* 2022;6:267-275. doi: 10.5414/ALX02333E. PMID: 36457722; PMCID: PMC9707369.
- 125.Shamji MH, Francis JN. Measurement of Allergen-Specific Inhibitory Antibody Activity. *Methods Mol Biol.* 2019;2020:33-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 126.Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Biomarkers of immunotherapy response in patients with allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(8):657-663. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504679. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30039714.
- 127.Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1067-1076. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 128.Pitsios C. Allergen Immunotherapy: Biomarkers and Clinical Outcome Measures. *J Asthma Allergy.* 2021;14:141-148
<https://doi.org/10.2147/JAA.S267522>
- 129.van Zelm MC, McKenzie CI, Varese N, Rolland JM, O'Hehir RE. Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(12):2342-2354. doi: 10.1111/all.14078. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31587309.
- 130.James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):509–516. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1080

131. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. 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. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):2180. PMID: 31627910.
132. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org
133. Феценко ЮІ, Бойко ДМ, Гаврисюк ВК, та ін. Бронхіальна астма: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, Асоц. фтизіатрів і пульмонологів України - Вид. офіц. - Київ: НАМН України, 2019:113.
134. Singh D, Agustí A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019. PMID: 30846476.
135. Boulay M-E, Boulet L-P. The Rhinitis Control Scoring System: Development and Validation. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2016;30(1):54-59. doi:10.2500/ajra.2016.30.4260)
136. www.asthmacontrol.com
137. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін. ; за заг. ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. — 676; 8 с. кол. вкл.
138. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН. 2000.- 320 с
139. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.*

2022;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741. Erratum in: Int Forum Allergy Rhinol. 2022 Jul;12(7):974. PMID: 33236525.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ликова МА. Сенсibilізація до алергенів домашніх тварин серед пацієнтів алергологічної клініки. Астма та алергія. 2021;3:43–49. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-3-43-49. (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
2. Ликова МА. Гіперчутливість до алергенів собаки (клінічні випадки). Астма та алергія. 2021;4:64-68. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-64-68. (Особистий внесок – брала участь у обстеженні пацієнтів, зборі даних, та інтерпретації результатів, написання статті)
3. Ликова МА. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022;4:51-55. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-4-51-55 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
4. Ликова МА, Зайков СВ. Профіль сенсibilізації до алергенних компонентів собаки у пацієнтів з респіраторною алергічною патологією. Астма та алергія. 2023;2:23-29. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-23-29 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
5. Ликова МА, Зайков СВ. Ефективність алергенспецифічної імунотерапії пацієнтів з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою з гіперчутливістю до алергенів собаки. Дані першого року спостереження. Астма та алергія. 2023;3:42-48. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-3-42-48 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)

6. Ликова МА. Клінічні випадки гіперчутливості до алергенів собаки: роль молекулярної діагностики в установленні правильного діагнозу та виборі тактики лікування. *Allergy practice*, 2023;1:31-33.

7. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Sensitization profile to dog allergen components among patients with allergic rhinitis and/or bronchial asthma. *Allergy*. 2023;78(Suppl. 111):114-115. DOI: 10.1111/all.15616

8. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Sensitization profile to components of pet allergens in persons with respiratory allergopathology. *Allergy*. 2023;78(Suppl. 111):115. DOI: 10.1111/all.15616

9. Lykova M, Zaikov S, Bogomolov A. Hypersensitivity to dog allergens: Dependence of the severity of symptoms of allergic rhinitis and/or asthma on sensitization to allergenic proteins of the dog. *Allergy*. 2023;78(Suppl. 112):352. DOI: 10.1111/all.15925

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на наступних конференціях та наукових форумах: науково-практична конференція (онлайн) «Життя без алергії. Україна Next» (24.09.2021, місто Київ), науково-практична конференція «Життя без алергії» (27.11.2020, місто Київ), науково-практична конференція з міжнародною участю «Життя без алергії» (18.06.2022, місто Київ), щорічний Конгрес ЕААСІ (01-03.07.2022, місто Прага, Чехія), науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні підходи до специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань» (16.09.2022, місто Київ); VII Kliniczne Forum Ekspertow (29.09-01.10.2022, місто Варшава Польща), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці» (10-11.11.2022, місто Харків), щорічний Конгрес ЕААСІ 2023 (08-12.06.2023, місто Гамбург, Німеччина), науково-практична конференція (семінар) «Сучасні досягнення в профілактиці, розпізнаванні та лікуванні алергічних захворювань. Осінь — 2023» (30.09.2023, місто Київ), науково-практична конференція «Сучасні досягнення в профілактиці, розпізнаванні та лікуванні алергічних захворювань. Лабораторна діагностика. Зима 2023» (24-25.11.2023, місто Київ).

Додаток А1:

Індивідуальна карта спостереження за пацієнтом

ПРОТОКОЛ №

Прізвище, ім'я, по-батькові

Стать Ч/Ж

Вік

№ амб. карти

Адреса, телефон

1. СКАРГИ:

1.1.Алергічний риніт: рідкі прозорі виділення з носа, закладеність носа, свербіж носа, чхання, відсутність нюху

1.2.Бронхо-пульмональний синдром: кашель, сухі свистячі хрипи, що чуто на відстані, задишка з утрудненим видихом при фізичному навантаженні, в спокої, нічні напади задишки, задишка виникає лише під час контакту з тваринами

1.3.Інші симптоми та синдроми: очні, шкірні, диспептичні та ін.

2. АНАМНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ:

2.1. Початок хвороби:

2.2. Тривалість хвороби:

2.3. Попередній діагноз:

2.4. Попереднє алергологічне обстеження

2.5. Попереднє лікування:

2.6. Його ефективність: незначна, значна, відсутня, погіршення стану.

3. АНАМНЕЗ ЖИТТЯ:

3.1. Матеріально-побутові умови:

3.2. Наявність тварин вдома:

3.3. Інші алергічні захворювання: бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт, гіперсенситивний пневмоніт, атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, кропив'янка, набряк Квінке, медикаментозна, харчова, інсектна, латексна алергія, анафілактичний шок

3.4. Оперативні втручання:

3.5. Опіки, травми, оперативні втручання:

3.6. Інші супутні хронічні захворювання:

3.7. Шкідливі звички: зловживання алкоголем, тютюнопаління (пачко-років), наркоманія, токсикоманія.

3.8. Спадковий анамнез за захворюваннями органів дихання (хронічний бронхіт, ХОЗЛ, бронхіальна астма, інше): обтяжений (за лінією матері, батька, обох батьків), необтяжений.

3.9. Алергологічний анамнез: обтяжений (за лінією матері, батька, обох батьків), необтяжений.

4. ОБ'ЄКТИВНЕ ОБСТЕЖЕННЯ:

4.1. Огляд:

4.2. Пальпація:

4.3. Перкусія:

4.4. Аускультация:

4.5. Зміни з боку інших органів та систем:

5. ДОСЛІДЖЕННЯ ФЗД:

5.1. Норма.

5.2. Обструктивний тип (ступінь).

5.3. Рестриктивний тип (ступінь).

5.4. Змішаний тип (ступінь).

5.5. Результати бронходилатаційного тесту

6. Назоцитограма

7. Цитологія мокротиння

8. Результати шкірного тестування з:

а) алергенами собаки: прик-тест (ч/з 20 хв.);

б) з іншими алергенами

9. Результати лабораторного алергологічного дослідження на наявність гіперчутливості до алергенних білків:

а) собаки (метод ImmunoCAP):

б) інших алергенів (метод ImmunoCAP):

10. РЕЗУЛЬТАТИ ІНШИХ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ:

11. Заключний діагноз:

11.1. ОСНОВНИЙ

11.2. СУПУТНІЙ:

11.3. УСКЛАДНЕННЯ:

12. РЕЖИМИ ЛІКУВАННЯ:

А) ГКС (топічні)

Б) ГКС (топічні) в комбінації з бронхолітиками

В) Системні ГКС

Г) Антигістамінні препарати (пероральні, інтраназальні)

Г) Інтраназальні ГКС

Д) Побічні ефекти фармакотерапії: відсутні, наявні ()

Є) АСІТ алергенами собаки

Ж) Оцінка ефективності АСІТ

ч/з 1 рік

ч/з 2 роки

З) Побічні ефекти АСІТ (місцеві, системні)

13. Результати лікування:

А) повний контроль над алергопатологією

Б) частковий контроль над алергопатологією

В) відсутність контролю над алергопатологією

Г) формування іншої алергічної патології

Додаток Б1

Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д. мед. н., професор
Сергієнко В.О.
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

айменування пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики

им та коли запропонований: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова,

жерело інформації: Ликова М.А. Спектр сенсibiлізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-

азова установа, яка проводить впровадження: кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, місто Львів

ермін впровадження: 2023-2024 рр.

орма впровадження: у науковий і навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету

фективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення пацієнтів з алергічною патологією, що дозволяє покращити опанування студентами принципів діагностики та лікування алергічних захворювань.

ауваження, пропозиції: немає

Відповідальна за впровадження особа

проф. Зубченко С.О.

Відповідальний за навчальний процес кафедри клінічної імунології та алергології

проф. Гаврилюк А.М.

Додаток Б2 Акти впровадження



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Клініка імунології та алергології «Форпост»
Назаренко Олександр Павлович

” 07 ” листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
3. **Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):** ТОВ Клініка Алергології та імунології «Форпост»
5. **Загальна кількість спостережень -18**
6. **Строки впровадження:** з 12.01.2023 по 10.10.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 91 %
8. **Зауваження, пропозиції:**
Не висувалися

Відповідальний за впровадження

Лікар алерголог

Назаренко Г.І.

Додаток Б3 Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Генеральний директор
КНП «КЛШМД» ДМР
В.Г. КОРИСУСЕНКО
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
- 2. Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фізіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
- 3. Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):**
КНП «КЛШМД» ДМР, Алергологічний центр
- 5. Загальна кількість спостережень -21**
- 6. Строки впровадження:** з 02.2023 по 11.2023 рр.
- 7. Ефективність впровадження:** - 82 %
- 8. Зауваження, пропозиції:** Не висувалися

Відповідальний за впровадження

Керівниця алергологічним центром
д.мед.н., професор

Заслужений лікар України

Дитятковська Є.М

Додаток Б4 Акти впровадження



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ДДМУ

д. мед. н., професор

І.С. ШПОНЬКА

_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
- Ким та коли запропонований:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
- Джерело інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
- Базова установа, яка проводить впровадження:**
ДДМУ, кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології
- Термін впровадження:** 2023-2024 рр.
- Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету
- Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення пацієнтів з алергічною патологією, що дозволяє покращити опанування студентами принципів діагностики та лікування алергічних захворювань.
- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальна за впровадження особа
Д.мед.н., професор кафедри
внутрішньої медицини 2, фтизіатрії,
професійних хвороб і клінічної
імунології ДДМУ

Дитятковська Є.М.

Додаток Б5 Акти впровадження



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
3. **Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):** Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів
5. **Загальна кількість спостережень -**
6. **Строки впровадження:** з 2023 по 2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** %
8. **Зауваження, пропозиції:**
Не висувалися

Відповідальний за впровадження
Д.м.н, професор, Гогунська І.В.

Гогунська І.В.

Додаток Б6 Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Іван Кішч

30 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
3. **Джерело інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
5. **Термін впровадження:** 2023-2024 рр.
6. **Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення пацієнтів з алергічною патологією, що дозволяє покращити опанування студентами принципів діагностики та лікування алергічних захворювань.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальна за впровадження особа:

І.Я. Господарський

Додаток Б7 Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор КНД
«Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОВ
Василь Бліхар
30 11 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
3. **Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):**
5. **Загальна кількість спостережень - 21**
6. **Строки впровадження:** з 01.06.2023 по 01.11.2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 87 %
8. **Зауваження, пропозиції:**
Не висувалися

Відповідальний за впровадження

І.Я. Господарський

Додаток Б8 Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря
по педіатрії ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ,
АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАМНУ УКРАЇНИ»
к.м.н., Чумаченко Т.Р.
« 28 » листопада 2023 р.

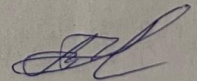
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
 2. **Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
 3. **Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
 4. **Де і коли впроваджено:** алергоцентр з діагностикою медикаментозної алергії у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
 5. **Результати застосування методу** за період з 01.01. 2023 по 30.10. 2023 рр.
 6. **Загальна кількість спостережень - 58**
 7. **Ефективність впровадження:** за даними, висловленими в джерелі інформації, підвищено діагностику первинної сенсibilізації до алергенних білків собаки у 88 % дітей з бронхіальною астмою та алергічним ринітом.
- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний(і) за впровадження: _головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей

28.11.2023

д.м.н. , професор Уманець Т.Р.



Додаток Б9 Акти впровадження

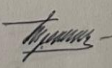
ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України",
Мед. н., професор М.С. Опанасенко

" " 202 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. **Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):** поліклінічне відділення ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України"
5. **Загальна кількість спостережень** - 24
6. **Строки впровадження:** з 05 квітня 2023 по 24 листопада 2023 рр.
7. **Ефективність впровадження:** 91,7 %
8. **Зауваження, пропозиції:**
Не висувалися

Відповідальний за впровадження:
зав. кабінетом імунопрофілактики
к. мед. н.


Павло ГРИШИЛО

Додаток Б10

Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор
Олег ВІДКОСЕНКО
« 27 жовтня » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
3. **Джерело інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
5. **Термін впровадження:** 2022-2023 рр.
6. **Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес зі студентами 5 курсу медичного факультету
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення пацієнтів з алергічною патологією, що дозволяє покращити опанування студентами принципів діагностики та лікування алергічних захворювань.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальна за впровадження особа:
д.мед.н., професор кафедри фтизіатрії
з курсом клінічної імунології та алергології

Артемій БОГОМОЛОВ

Завідувачка кафедри фтизіатрії з курсом
клінічної імунології та алергології,
к.мед.н., доцент

Людмила КУЛИК

Додаток Б11
Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ТОВ «ЕЙРДОК»
Левченко А.Р.

202 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики
2. **Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9.
3. **Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibiliзації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респіраторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. № 4. С. 51-55
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):**
Медичний центр ТОВ « ЕЙРДОК »
м. Київ, проспект Володимира Івасюка, 4А
5. **Загальна кількість спостережень – 103 пацієнта**
6. **Строки впровадження: з 01.01.2023 по 01.12.2023 рр.**
7. **Ефективність впровадження: 100 %**
8. **Зауваження, пропозиції:**
Не висувалися

Відповідальний за впровадження :

Романюк Л.І.

Додаток Б12

Акти впровадження



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики гіперчутливості до алергенних білків собаки методом молекулярної діагностики.
- 2. Ким та коли запропонований, адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології, д.мед.н., проф. С.В. Зайков, аспірантка М.А. Ликова, 04112 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9
- 3. Джерела інформації:** Ликова М.А. Спектр сенсibilізації до молекулярних компонентів алергенів собаки у пацієнтів з респираторною алергопатологією. Астма та алергія. 2022. №4. С. 51-55.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):** Коомунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня №8» м. Київ, вул. Ю.Кондратюка, 8
- 5. Загальна кількість спостережень – 52 пацієнта.**
- 6. Строки впровадження:** 2023 р.
- 7. Форма впровадження:** діагностична практика для лікарів
- 8. Ефективність впровадження:** 100%
- 9. Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Романюк Л.І.