

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ЩЕРБАК ВІКТОРІЯ ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 616.211-002-053.2-036

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ З
УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДІАННОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ГОДИННИКА**

22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 228 – «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Вікторія ЩЕРБАК

(Підпис)

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Тетяна КРЮЧКО

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Щербак В.В. Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – «Педіатрія». Підготовка відбулася в Полтавському державному медичному університеті МОЗ України, Полтава, 2023 рік.

Алергічний риніт є одним із найпоширеніших хронічних захворювань серед алергічних захворювань респіраторного тракту, медико-соціальна значимість якого підкреслюється поширеністю не лише серед дорослого населення, але й в педіатричній популяції. З метою оптимізації діагностики та лікування даного захворювання, в багатьох країнах світу науковці продовжують вивчати патогенетичні механізми, нові діагностичні та прогностичні маркери для своєчасної верифікації діагнозу та, відповідно, шляхи підвищення ефективності протокольної терапії. Дослідження впливу циркадіанного годинника на фізіологічні та патологічні процеси в організмі на сьогодні є одним із таких напрямків наукових досліджень. Більш детальне вивчення особливостей хроноімунотерапії є потенційним аспектом в розумінні впливу циркадіанних ритмів на ефективність лікування, що може мати практичне значення для оптимального підбору терапії.

Мета дослідження: оптимізація критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів IL-33 й ST2 та підвищення ефективності протокового лікування на підставі вивчення мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення наступних завдань:

1. Вивчити спектр найбільш поширених пилоквих алергенів, які призводять до розвитку сезонного алергічного риніту у дітей Полтавського регіону.
2. Дослідити вікові закономірності коморбідності сезонного алергічного риніту в обстежених дітей Полтавської області.
3. Оцінити клініко-імунологічні показники та визначити діагностичну значимість IL-33 та ST2 у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.
4. Дослідити кореляційні взаємозалежності між показниками цитокінового профілю та клініко-імунологічними детермінантами алергічного риніту.
5. Визначити незалежні предиктори для прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей шкільного віку з урахуванням виявлених клініко-імунологічних аспектів в обстежених пацієнтів.
6. Визначити рівні експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у хворих із сезонним алергічним ринітом та провести порівняльну оцінку з показниками здорових дітей.
7. Провести порівняльну оцінку динаміки експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у дітей із сезонним алергічним ринітом після проведеної протокольної терапії в залежності від часу доби з наступною розробкою рекомендацій для підвищення ефективності лікування.

Для досягнення зазначеної мети, проводилося вирішення ряду поставлених завдань на п'яти послідовних етапах дослідження. На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз для оцінки кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації, виділення основних причинно-значущих алергенів з наступною розробкою педіатричної діагностичної панелі з урахуванням регіональних особливостей Полтавської області. Для проведення другого етапу дослідження та вирішення поставлених задач, а саме вивчення, клініко-параклінічних особливостей перебігу САР у дітей та оцінки якості життя, було відібрано 42 дитини від 6 до 17 років з числа стаціонарних та амбулаторних пацієнтів, які зверталися за лікувально-

консультативною допомогою до поліклінічного відділення Центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені Скліфосовського» протягом 2021-2022 рр. Групу порівняння склали 26 здорових дітей аналогічного віку з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом. На третьому етапі здійснено імунологічне дослідження рівнів інтерлейкіну-33 та ST2 з подальшим визначенням моделі кореляційних взаємозалежностей між даними показниками та клініко-імунологічними детермінантами сезонного алергічного риніту. Наступним кроком була порівняльна оцінка клінічних та імунологічних характеристик пацієнтів в залежності від фенотипу захворювання – 13-ти коморбідних хворих із супутньою бронхіальною астмою та 29-ти дітей з ізольованим алергічним ринітом.

На четвертому етапі, було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням рівнів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного годинника у 20 пацієнтів із середньо-тяжким перебігом АР та 7-ми здорових дітей. На заключному (п'ятому) етапі дослідження, дані хворі були розділені на дві підгрупи, в залежності від часу прийому препаратів (I-ша застосовувала протокольну терапію у вечірній час, II-га – зранку) з наступним проведенням оцінки ефективності лікування з урахуванням рівнів повторного (тобто після проведеної терапії) дослідження експресії даних генів.

Частота виявлених та госпіталізованих до дитячої лікарні пацієнтів із САР стрімко зросла за період з 2010 по 2020 р. Так, у 2015 році в 1,5 рази більше було зареєстрованих дітей з сезонним алергічним ринітом ніж у 2010 році. При порівнянні наступного п'ятирічного періоду, у 2019 році було зафіксовано в 3,6 рази більше хворих, порівняно з 2015 роком. За результатами оцінки кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації у пацієнтів за період з 2010 по 2020 рр. найбільш частою виявилася сенсibiliзація до пилку бур'янів (86,6%), серед яких лідируюче місце зайняла амброзія (65,6%), а також полин і циклахена, які реєструвалися в кожного другого (49,6%) та кожного третього (34,2%) пацієнта відповідно. Другу сходинку в структурі

сенсibilізації пацієнтів із алергічним ринітом зайняли злакові (63,4%), з найвищими показниками чутливості більше, ніж в третини обстежених до кукурудзи (37,2%), костриці (34,0%), пажитниці (33,9%) та тимофіївки (32,5%). Найменшою була частота сенсibilізації до пилку дерев (40%) з найвищим потенціалом алергізації до вільхи та берези – в кожного п'ятого пацієнта (22,9% й 22,6% відповідно) та у кожного десятого до ліщини (10,4%). Таким чином, Виділення найбільш поширених пилоквих алергенів дозволило розробити та впровадити діагностичну регіональну панель для педіатричної популяції пацієнтів Полтавської області.

Дослідження вікових особливостей трансформації алергії, на підставі вивчення коморбідності захворювання дозволило прослідкувати закономірності еволюції атопії в залежності від віку дитини. Так, серед дітей дошкільного віку (15,79%) найчастіше реєструвалися поєднання алергічного риніту з рецидивуючим обструктивним бронхітом (27,66%) та з атопічним дерматитом (16,31%), тоді як у пацієнтів молодшого (37,63%) та середнього шкільного (46,58%) віку більшою була частка хворих із супутнім алергічним кон'юнктивітом (30,06%) та бронхіальною астмою (25,0%) відповідно.

На другому етапі дослідження було проведено детальне обстеження 42 дітей із САР. Середній бал оцінки якості життя серед дітей із сезонним алергічним ринітом віком 6-12 років й 12-17 років становив майже 74 та 78 із 138 і 150 максимально можливих балів, що свідчить про зниження якості життя більш, ніж на 50%. Виявлено прямі, різної сили (помірні та сильні) кореляційні зв'язки між носовими симптомами та практичними проблемами, іншими симптомами, обмеженням діяльності та емоційним станом, що значимо погіршувало якість життя пацієнтів в різних аспектах їх життєдіяльності.

Дослідження імунних показників у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом виявило статистично значиме підвищення рівнів ІЛ-33 ($21,42 \pm 0,89$ пг/мл) та ST2 ($38,56 \pm 2,280$ нг/мл) в порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових дітей ($10,16 \pm 0,43$ пг/мл та $19,69 \pm 0,67$ нг/мл відповідно,

$p < 0,001$), що підтвердило їх роль в патогенезі алергічного запалення та дозволило розширити уявлення про імунopatогенетичні механізми реалізації алергічного риніту. При порівнянні кореляційних асоціацій було встановлено пряму сильну залежність між рівнем ІЛ-33 і його рецептором ST2 ($r=0,83$; $p < 0,001$) та тяжкістю назальних клінічних симптомів ($r=0,80$; $p < 0,01$) з високим ступенем достовірності даних та статистично значимий середньої сили зв'язок між ІЛ-33 та ST2 з топічною назальною ($r=0,52$; $p < 0,001$ й $r=0,38$; $p < 0,05$) та системною еозинофілією ($r=0,34$; $p < 0,05$ й $r=0,31$; $p < 0,05$), що підкреслює їх діагностичну значимість в якості критеріїв алергічного запалення. Також встановлена пряма середньої сили залежність між рівнями ІЛ-33 та IgE ($r=0,41$; $p < 0,01$), що підтверджує природу IgE-обумовлених алергічних реакцій та визначає місце даного ІЛ в алгоритмі діагностики пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Таким чином, створення кореляційної моделі взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 та ST2 з різними клініко-імунологічними детермінантами дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих та підкреслити значимість даних цитокінів в патогенезі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

При наявності у пацієнтів коморбідного фону, зокрема супутньої БА, реєструвалися більш виражені прояви захворювання й відмічалася тенденція до статистично значимого превалювання тяжкого перебігу хвороби. Дослідження середніх концентрації інтерлейкіну-33 ($28,68 \pm 1,08$) та ST2 ($52,64 \pm 4,06$) в даній підгрупі хворих наглядно демонструє статистично значиме ($p < 0,001$) превалювання даного цитокіну – в 1,5 та майже в 3 рази для ІЛ-33 й в 1,5 та 2,5 рази відповідно для ST2, у порівнянні з аналогічними даними пацієнтів з ізольованим алергічним ринітом та здоровими дітьми. У фенотипово коморбідних хворих, які характеризувалися тенденцією до статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання у порівнянні з хворими з ізольованим сезонним алергічним ринітом були визначено порогові значення ІЛ-33 – 23,75 пг/мл та ST2 – 36,81 нг/мл з

високим рівнем чутливості та специфічності, що має прогностичну значимість для розвитку бронхіальної астми у дітей із сезонним алергічним ринітом.

В ході дослідження були виявлені достовірні показники різниці між рівнями вранішньої та вечірньої експресії генів позитивної та негативної ланки регуляції периферичного циркадіанного молекулярного годинника у здорових дітей. Встановлено статистично значимо вищі рівні вечірніх показників експресії мРНК гену *bmall* у бік їх збільшення, тоді як превалювання показників експресії мРНК гену *perl* спостерігалися достовірно вище у вранішній час, що узгоджується даними вітчизняних та зарубіжних робіт, які також демонструють переважання значень експресії мРНК гену *perl* у ранковій години, а *bmall* у вечірній час.

Отримані результати дослідження експресії генів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом свідчать про дисрегуляцію периферичного молекулярного циркадіанного годинника, що відображається у вигляді порушення експресії даних генів як у ранковий так і у вечірній час. Також серед хворих у вечірній години достовірно переважали показники рівня експресії *perl* над значеннями *bmall*, тоді як у здорових дітей – навпаки, показники гену *bmall* у вечірній час були статистично значимо вищими за ранковий рівень, а експресія мРНК гену *perl* вранці була достовірно вищою порівняно з рівнем вечірньої експресії.

На заключному етапі дослідження було проведено вивчення ефективності протокольної терапії, яке різнилося за часом доби застосування препаратів (ранковий або вечірній прийом ліків) у дітей хворих на сезонний алергічний риніт з урахуванням вираженості експресії генів молекулярного циркадіанного годинника. У групі пацієнтів, які приймали лікування зранку, в динаміці спостереження (до та після проведеної терапії) не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії мРНК гену *bmall* так і гену *perl*. У хворих, які приймали препарати у вечірній години були виявлені статистично значимо вищі рівні експресії мРНК гену *perl* у ранковій години порівняно із показниками до початку терапії. Також відмічено статистично значиме зниження рівнів експресії мРНК гену *bmall* у вранішній години та достовірне

зниження експресії мРНК гену *perl* в клітинах букального епітелію у вечірні години – у порівнянні із значеннями до початку лікування. Таким чином, застосування протокольного лікування у вечірній час продемонструвало порівняно краще відновлення експресії як позитивної так і негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у порівнянні з ранковим прийомом ліків.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі проведеного дослідження розроблено та впроваджено в медичну практику лікувально-консультативних закладів Полтавської області регіональну діагностичну панель пилоквих алергенів для шкірного прик-тестування, що сприятиме своєчасному скринінгу сезонного алергічного риніту у дітей. Визначення порогових рівнів ІЛ-33 та ST2 в обстежених дітей дозволить використовувати дані значення в практичній діяльності в якості критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту та ризику розвитку бронхіальної астми. За результатами дослідження одним із провідних практичних значень є підвищення ефективності протокольного лікування хворих із сезонним алергічним ринітом шляхом модифікації часу прийому препаратів і застосування базисної терапії у вечірні години на підставі статистично-значимо кращого відновлення рівнів експресії мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника як позитивної, так і негативної регуляторної ланки.

Висновки

1. За результатами проведеного ретроспективного аналізу медичних карт пацієнтів із САР за період з 2010 по 2020 рр. проведено оцінку кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації та визначені основні причино-значущі пилкові алергени у дітей Полтавського регіону. Найбільш частою виявилася сенсibiliзація до пилку бур'янів (86,6%), серед яких лідируюче місце зайняла амброзія (65,6%), а також полин і циклахена, які реєструвалися в кожного другого (49,6%) та кожного третього (34,2%) пацієнта відповідно. Другу сходинку в структурі сенсibiliзації пацієнтів із алергічним ринітом

зайняли злакові (63,4%), з найвищими показниками чутливості більше, ніж в третини обстежених до кукурудзи (37,2%), костриці (34,0%), пажитниці (33,9%) та тимофіївки (32,5%). Найменшою була частота сенсibiliзації до пилюк дерев (40%) з найвищим потенціалом алергізації до вільхи та берези – в кожного п'ятого пацієнта (22,9% й 22,6% відповідно) та у кожного десятого до ліщини (10,4%). Виділення найбільш поширених пилюкових алергенів дозволило розробити та впровадити діагностичну регіональну панель для педіатричної популяції пацієнтів Полтавської області.

2. Дослідження вікових особливостей трансформації алергії на підставі вивчення коморбідності у пацієнтів із САР Полтавської області дозволило прослідкувати закономірності еволюції atopії в залежності від віку дитини. Так, серед дітей дошкільного віку (15,79%) найчастіше реєструвалися поєднання алергічного риніту з рецидивуючим обструктивним бронхітом (27,66%) та з atopічним дерматитом (16,31%), тоді як у пацієнтів молодшого (37,63%) та середнього шкільного (46,58%) віку більшою була частка пацієнтів із супутнім алергічним кон'юнктивітом (30,06%) та бронхіальною астмою (25,0%) відповідно. За катамнестичними даними переважав середній ступінь тяжкості САР серед усіх пацієнтів незалежно від віку, тоді як тяжкий ступінь реєструвався майже в кожній п'ятій дитини молодшого (17,26%) та середнього (18,51%) шкільного віку й був статично значимішим у порівнянні з групою пацієнтів дошкільного віку ($p < 0,05$ для обох груп).

3. Дослідження імунологічних показників у пацієнтів із САР виявило статистично значиме підвищення рівнів ІЛ-33 ($21,42 \pm 0,89$ пг/мл) та ST2 ($38,56 \pm 2,280$ нг/мл) в порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових дітей ($10,16 \pm 0,43$ пг/мл та $19,69 \pm 0,67$ нг/мл відповідно, $p < 0,001$), що підтвердило їх роль в патогенезі алергічного запалення та дозволило розширити уявлення про імунопатогенетичні механізми реалізації алергічного риніту.

4. При порівнянні кореляційних асоціацій було встановлено пряму сильну залежність між рівнем ІЛ-33 і його рецептором ST2 ($r = 0,83$; $p < 0,001$)

та тяжкістю назальних клінічних симптомів ($r=0,80$; $p<0,01$) з високим ступенем достовірності даних та статистично значимий середньої сили зв'язок між ІЛ-33 та ST2 з топічною назальною ($r=0,52$; $p<0,001$ й $r=0,38$; $p<0,05$) та системною еозинофілією ($r=0,34$; $p<0,05$ й $r=0,31$; $p<0,05$), що підкреслює їх діагностичну значимість в якості критеріїв алергічного запалення. Також встановлена пряма середньої сили залежність між рівнями ІЛ-33 та IgE ($r=0,41$; $p<0,01$), що підтверджує природу IgE-обумовлених алергічних реакцій та визначає місце ІЛ-33 в алгоритмі діагностики пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Створення кореляційної моделі взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 та ST2 з різними клініко-імунологічними детермінантами дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих із симптомами риніту та підкреслити значимість даних цитокінів в патогенезі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

5. Під час проведеного нами регресійного аналізу були виявлені такі незалежні предиктори тяжкості сезонного алергічного риніту як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення ІЛ-33, ST2 та IgA. У зв'язку з тим, що фенотипово коморбідні хворі (пацієнти із САР та бронхіальною астмою) характеризувалися тенденцією до статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання з відповідно вищими значеннями ІЛ-33 та його рецептора ST2 у порівнянні з хворими з ізольованим САР було визначено порогові значення ІЛ-33 (23,75 пг/мл) та ST2 (36,81 нг/мл) з високим рівнем чутливості (92,3% для обох показників) та специфічності (96,6% та 72,4% відповідно), що має прогностичну значимість для розвитку бронхіальної реактивності та ранньої верифікації БА у дітей із сезонним алергічним ринітом.

6. Отримані в ході молекулярно-генетичного обстеження результати дослідження експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* свідчать про дисрегуляцію периферичного молекулярного циркадіанного годинника у букальному епітелії пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, що відображається у вигляді порушення експресії даних генів як у *ранковий* (вранішній рівень експресії

мРНК гену *bmal1* був майже у два рази вищим порівняно з вечірнім, хоча й не мав статистичної значимості, $p > 0,05$), так і у вечірній час (медіана експресії мРНК гену *per1* була статистично значимо вищою у вечірній час $(1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти її ранкових значень $0,58 (0,26-0,82)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$). Також серед хворих із САР у вечірні години достовірно переважали показники рівня експресії *per1* над значеннями експресії *bmal1* $(1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,60 (0,12-1,51)2^{-\Delta Ct}$, $p \leq 0,05$), тоді як у здорових дітей – навпаки, медіана показника експресії мРНК гену *bmal1* у вечірній час була статистично значимо вищою за її ранковий рівень $(0,62 (0,47-0,76)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,25 (0,15-0,37)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$), а медіана експресії гену *per1* вранці була достовірно вищою порівняно з рівнем вечірньої експресії $(0,73 (0,64-0,91)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,35 (0,30-0,44)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,01$).

7. У групі пацієнтів із САР, які приймали протокольне лікування зранку, в динаміці спостереження (до та після проведеної терапії) не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії гену *bmal1* $(0,34 (0,20-0,59)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,75 (0,22-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), так і гену *per1* $(0,66 (0,56-1,30)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,81 (0,44-0,93)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$). У хворих із САР, які приймали препарати у вечірні години були виявлені статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *per1* у ранкові години порівняно із показниками до початку терапії $(0,97 (0,29-1,37)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,43 (0,19-0,60)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$). Також відмічено статистично значиме зниження рівнів медіани експресії мРНК гену *bmal1* у вранішні години $(0,29 (0,14-0,65)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,28 (0,60-1,60)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$) та достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *per1* в клітинах букального епітелію у вечірні години – $0,84 (0,44-1,30)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,39 (0,29-0,85)2^{-\Delta Ct}$, ($p < 0,05$) у порівнянні із значеннями до початку лікування. Таким чином, застосування протокового лікування у вечірній час продемонструвало порівняно краще відновлення експресії позитивної та негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у порівнянні з ранковим прийомом ліків.

Ключові слова: алергічний риніт, алергія, діагностика, циркадіанний молекулярний годинник, циркадний ритм, гени годинника, *bmal1*, *per1*,

букальний епітелій, лікування, діти, спектр сенсibiliзації, біомаркер, цитокіни,
бронхіальна астма.

ABSTRACT

Study of the effectiveness of treatment and prognosis of the course of seasonal allergic rhinitis in children with taking into account the circadian molecular clock. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", speciality 228 – "Paediatrics". Prepared at Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023.

Allergic rhinitis is one of the most common chronic diseases among allergic diseases of the respiratory tract, the medical and social significance of which is emphasised by its prevalence not only among the adult population but also in the paediatric population. In order to optimise the diagnosis and treatment of this disease, scientists in many countries continue to study pathogenetic mechanisms, new diagnostic and prognostic markers for timely diagnosis verification and, accordingly, ways to improve the effectiveness of protocol therapy. The study of the impact of the circadian clock on physiological and pathological processes in the body is currently one of these areas of research. A more detailed study of the features of chronoimmunotherapy is a potential aspect in understanding the impact of circadian rhythms on the effectiveness of treatment, which may be of practical importance for optimal therapy selection.

The aim of the study is to optimise the criteria for predicting the course of seasonal allergic rhinitis in children, taking into account the levels of immunological markers IL-33 and ST2, and to improve the effectiveness of protocol treatment based on the study of mRNA of circadian molecular clock genes.

To achieve this goal, the following tasks were envisaged:

1. To study the spectrum of the most common pollen allergens that lead to the development of seasonal allergic rhinitis in children of Poltava region.
2. To study the age-related comorbidity patterns of seasonal allergic rhinitis in the examined children of Poltava region.
3. To evaluate clinical and immunological parameters and determine the diagnostic significance of IL-33 and ST2 in patients with seasonal allergic rhinitis.

4. To investigate the correlation between the cytokine profile and clinical and immunological determinants of allergic rhinitis.

5. To determine independent predictors for predicting the course of seasonal allergic rhinitis in schoolchildren, taking into account the identified clinical and immunological aspects in the examined patients.

6. Determine the levels of mRNA expression of the genes *bmall* and *perl* of the circadian molecular clock in patients with seasonal allergic rhinitis and compare them with healthy children.

7. To compare the dynamics of mRNA expression of *bmall* and *perl* circadian molecular clock genes in children with seasonal allergic rhinitis after protocol therapy depending on the time of day with the subsequent development of recommendations to improve the effectiveness of treatment.

In order to achieve this goal, a number of tasks were performed in five consecutive stages of the study. At the first stage, a retrospective analysis was conducted to assess the quantitative and qualitative characteristics of pollen sensitisation, identify the main causally significant allergens, followed by the development of a paediatric diagnostic panel taking into account the regional characteristics of Poltava region. To conduct the second stage of the study and solve the tasks set, namely to study the clinical and paraclinical features of the course of SAR in children and assess the quality of life, 42 children aged 6 to 17 years were selected from among inpatients and outpatients who sought medical and advisory assistance at the outpatient department of the Centre for Specialised Paediatric Care "Poltava Regional Clinical Hospital named after Sklifosovsky" during 2021-2022. 26 healthy children of similar age with unencumbered individual health status were selected as a comparison group. At the third stage, an immunological study of interleukin-33 and ST2 levels was carried out, followed by the determination of a model of correlation between these indicators and clinical and immunological determinants of seasonal allergic rhinitis. The next step was a comparative assessment of the clinical and immunological characteristics of patients depending

on the disease phenotype – 13 comorbid patients with concomitant asthma and 29 children with isolated allergic rhinitis.

At the fourth stage, a molecular genetic study was conducted to determine the levels of mRNA expression of the *bmal1* and *per1* circadian clock genes in 20 patients with moderate-severe AR and 7 healthy children. At the final (fifth) stage of the study, these patients were divided into two subgroups, depending on the time of drug administration (the first group received protocol therapy in the evening, the second group – in the morning), followed by an assessment of the effectiveness of treatment, taking into account the levels of repeated study of the expression of these genes.

The frequency of patients with SAR diagnosed and admitted to children's hospitals increased rapidly between 2010 and 2020. Thus, in 2015, there were 1.5 times more children with seasonal allergic rhinitis registered than in 2010. When comparing the next five-year period, 3.6 times more patients were recorded in 2019 compared to 2015. According to the results of the assessment of the quantitative and qualitative characteristics of pollen sensitisation in patients from 2010 to 2020, the most common was sensitisation to weed pollen (86.6%), with ragweed taking the leading place (65.6%), as well as wormwood and cyclachena, which were recorded in every second (49.6%) and every third (34.2%) patient, respectively. The second place in the structure of sensitisation of patients with allergic rhinitis was occupied by cereals (63.4%), with the highest sensitivity rates in more than a third of the subjects to corn (37.2%), fescue (34.0%), fenugreek (33.9%) and timothy (32.5%). The frequency of sensitisation to tree pollen was the lowest (40%), with the highest potential for allergy to alder and birch – in every fifth patient (22.9% and 22.6%, respectively) and in every tenth to hazel (10.4%). Thus, the identification of the most common pollen allergens allowed us to develop and implement a diagnostic regional panel for the paediatric patient population in Poltava region.

The study of age-related features of allergy transformation, based on the study of comorbidity, allowed us to trace the patterns of atopy evolution depending on the age of the child. Thus, among preschool children (15.79%), the most commonly

recorded combinations of allergic rhinitis with recurrent obstructive bronchitis (27.66%) and atopic dermatitis (16.31%) were observed, while in patients of younger (37.63%) and secondary school (46.58%) age, the proportion of patients with concomitant allergic conjunctivitis (30.06%) and asthma (25.0%) was higher, respectively.

At the second stage of the study, a detailed examination of 42 children with SAR was conducted. The average quality of life score among children with seasonal allergic rhinitis aged 6-12 and 12-17 years was almost 74 and 78 out of 138 and 150 maximum possible points, which indicates a decrease in quality of life by more than 50%. Direct correlations of varying strength (moderate and strong) were found between nasal symptoms and practical problems, other symptoms, activity limitations and emotional state, which significantly worsened the quality of life of patients in various aspects of their life.

The study of immune parameters in patients with seasonal allergic rhinitis revealed a statistically significant increase in the levels of IL-33 (21.42 ± 0.89 pg/ml) and ST2 (38.56 ± 2.280 ng/ml) compared with similar indicators in the group of healthy children ($10, 16 \pm 0.43$ pg/ml and 19.69 ± 0.67 ng/ml, respectively, $p < 0.001$), which confirmed their role in the pathogenesis of allergic inflammation and allowed to expand the understanding of the immunopathogenetic mechanisms of allergic rhinitis. When comparing the correlation associations, a direct strong dependence was found between the level of IL-33 and its ST2 receptor ($r = 0.83$; $p < 0.001$) and the severity of nasal clinical symptoms ($r = 0.80$; $p < 0.01$) with a high degree of data reliability and a statistically significant medium strength association between IL-33 and ST2 with topical nasal ($r = 0.52$; $p < 0.001$ and $r = 0.38$; $p < 0.05$) and systemic eosinophilia ($r = 0.34$; $p < 0.05$ and $r = 0.31$; $p < 0.05$), which emphasises their diagnostic significance as criteria for allergic inflammation. A direct medium strength correlation between IL-33 and IgE levels was also established ($r = 0.41$; $p < 0.01$), which confirms the nature of IgE-mediated allergic reactions and determines the place of this IL in the algorithm for diagnosing patients with seasonal allergic rhinitis. Thus, the creation of a correlation model of the relationship between the levels of

IL-33 and ST2 with various clinical and immunological determinants allowed us to confirm the allergic nature of nasal reactivity in patients and emphasise the importance of these cytokines in the pathogenesis of patients with seasonal allergic rhinitis.

In patients with comorbidities, including concomitant asthma, more severe manifestations of the disease were recorded and there was a tendency for a statistically significant prevalence of severe disease. The study of the average concentrations of interleukin-33 (28.68 ± 1.08) and ST2 (52.64 ± 4.06) in this subgroup of patients clearly demonstrates a statistically significant ($p < 0.001$) prevalence of this cytokine – by 1.5 and almost 3 times for IL-33 and by 1.5 and 2.5 times, respectively, for ST2, compared with similar data from patients with isolated allergic rhinitis and healthy children. In phenotypically comorbid patients, who were characterised by a tendency to a statistically significant prevalence of a more severe course of the disease compared with patients with isolated seasonal allergic rhinitis, threshold values of IL-33 – 23.75 pg/ml and ST2 - 36.81 ng/ml were determined with a high level of sensitivity and specificity, which is of prognostic significance for the development of asthma in children with seasonal allergic rhinitis.

The study revealed reliable indicators of the difference between the levels of morning and evening expression of genes of the positive and negative regulatory links of the peripheral circadian molecular clock in healthy children. Statistically significantly higher levels of *bmal1* gene mRNA expression in the evening were found in the direction of their increase, while the prevalence of *per1* gene mRNA expression was observed significantly higher in the morning, which is consistent with the data of domestic and foreign studies, which also demonstrate the prevalence of *per1* gene mRNA expression in the morning and *bmal1* in the evening.

The obtained results of the study of gene expression in patients with seasonal allergic rhinitis indicate dysregulation of the peripheral molecular circadian clock, which is reflected in the form of impaired expression of these genes both in the morning and in the evening. Also, among patients in the evening, the expression level of *per1* significantly prevailed over that of *bmal1*, while in healthy children,

on the contrary, the expression of the *bmal1* gene in the evening was statistically significantly higher than the morning level, and the expression of *per1* mRNA in the morning was significantly higher compared to the level of evening expression.

At the final stage of the study, the efficacy of protocol therapy was studied, which differed by the time of day of drug administration (morning or evening medication) in children with seasonal allergic rhinitis, taking into account the expression of molecular circadian clock genes. In the group of patients who took treatment in the morning, there were no significant differences in the activity of both *bmal1* and *per1* gene mRNA expression in the dynamics of observation (before and after therapy). In patients who took the drugs in the evening, statistically significantly higher levels of *per1* gene mRNA expression were detected in the morning compared to the pre-treatment levels. There was also a statistically significant decrease in *bmal1* gene mRNA expression levels in the morning and a significant decrease in *per1* gene mRNA expression in buccal epithelial cells in the evening compared to the values before treatment. Thus, the use of the protocol treatment in the evening demonstrated a relatively better restoration of the expression of both positive and negative regulatory links of the molecular circadian clock compared to the morning drug administration.

Practical significance of the results

On the basis of the study, a regional diagnostic panel of pollen allergens for skin prick testing was developed and implemented in the medical practice of medical and consulting institutions of Poltava region, which will facilitate timely screening of seasonal allergic rhinitis in children. Determining the threshold levels of IL-33 and ST2 in the examined children will allow using these values in practice as criteria for predicting the course of seasonal allergic rhinitis and the risk of developing bronchial asthma. According to the results of the study, one of the leading practical implications is to increase the effectiveness of protocol treatment of patients with seasonal allergic rhinitis by modifying the time of drug administration and using basic therapy in the evening based on a statistically significant improvement in the

mRNA expression levels of circadian molecular clock genes of both the positive and negative regulatory chain.

Conclusions.

1. Based on the results of the retrospective analysis of medical records of patients with SAR for the period from 2010 to 2020, the quantitative and qualitative characteristics of pollen sensitisation were assessed and the main causally significant pollen allergens in children of Poltava region were identified. The most frequent was sensitisation to weed pollen (86.6%), with ragweed taking the leading place (65.6%), as well as wormwood and cyclachena, which were recorded in every second (49.6%) and every third (34.2%) patient, respectively. The second place in the structure of sensitisation of patients with allergic rhinitis was occupied by cereals (63.4%), with the highest sensitivity rates in more than a third of the subjects to corn (37.2%), fescue (34.0%), fenugreek (33.9%) and timothy (32.5%). The frequency of sensitisation to tree pollen was the lowest (40%), with the highest potential for allergy to alder and birch – in every fifth patient (22.9% and 22.6%, respectively) and in every tenth to hazel (10.4%). The identification of the most common pollen allergens allowed us to develop and implement a diagnostic regional panel for the paediatric patient population in Poltava Oblast.

2. The study of age-related features of allergy transformation based on the study of comorbidity in patients with SAR in Poltava region allowed us to trace the patterns of atopy evolution depending on the age of the child. Thus, among preschool children (15.79%), the most commonly recorded combinations of allergic rhinitis with recurrent obstructive bronchitis (27.66%) and atopic dermatitis (16.31%) were observed, while in patients of younger (37.63%) and secondary school (46.58%) age, the proportion of patients with concomitant allergic conjunctivitis (30.06%) and bronchial asthma (25.0%) was higher, respectively. According to the catamnestic data, moderate severity of SAR prevailed among all patients regardless of age, while severe severity was recorded in almost every fifth child of primary (17.26%) and secondary (18.51%) school age and was statistically significant compared to the group of preschool patients ($p < 0.05$ for both groups).

3. The study of immunological parameters in patients with SAR revealed a statistically significant increase in the levels of IL-33 (21.42 ± 0.89 pg/ml) and ST2 (38.56 ± 2.280 ng/ml) compared with similar indicators in the group of healthy children ($10, 16 \pm 0.43$ pg/ml and 19.69 ± 0.67 ng/ml, respectively, $p < 0.001$), which confirmed their role in the pathogenesis of allergic inflammation and allowed to expand the understanding of the immunopathogenetic mechanisms of allergic rhinitis.

4. When comparing the correlation associations, a direct strong relationship was found between the level of IL-33 and its receptor ST2 ($r = 0.83$; $p < 0.001$) and the severity of nasal clinical symptoms ($r = 0.80$; $p < 0.01$) with a high degree of data reliability and a statistically significant medium strength association between IL-33 and ST2 with topical nasal ($r = 0.52$; $p < 0.001$ and $r = 0.38$; $p < 0.05$) and systemic eosinophilia ($r = 0.34$; $p < 0.05$ and $r = 0.31$; $p < 0.05$), which emphasises their diagnostic significance as criteria for allergic inflammation. A direct medium strength correlation between the levels of IL-33 and IgE was also found ($r = 0.41$; $p < 0.01$), which confirms the nature of IgE-mediated allergic reactions and determines the place of IL-33 in the algorithm for diagnosing patients with seasonal allergic rhinitis. The creation of a correlation model of the relationship between the levels of IL-33 and ST2 with various clinical and immunological determinants allowed us to confirm the allergic nature of nasal reactivity in patients with rhinitis symptoms and emphasise the importance of these cytokines in the pathogenesis of patients with seasonal allergic rhinitis.

5. Our regression analysis revealed such independent predictors of the severity of seasonal allergic rhinitis as "activity limitation" and severity of "nasal symptoms" according to the quality of life questionnaire, IL-33, ST2 and IgA values. Due to the fact that phenotypically comorbid patients (patients with SAR and bronchial asthma) were characterized by a tendency to a statistically significant prevalence of a more severe course of the disease with correspondingly higher values of IL-33 and its receptor ST2 compared with patients with isolated SAR, threshold values of IL-33 ($23, 75$ pg/ml) and ST2 (36.81 ng/ml) with a high level of sensitivity

(92.3% for both indicators) and specificity (96.6% and 72.4%, respectively), which has prognostic significance for the development of bronchial reactivity and early verification of asthma in children with seasonal allergic rhinitis.

6. The results of the study of mRNA expression of the *bmall* and *per1* genes obtained during the molecular genetic examination indicate dysregulation of the peripheral molecular circadian clock in the buccal epithelium of patients with seasonal allergic rhinitis, This is reflected in the disturbance of the expression of these genes both in the morning (the morning level of *bmall* mRNA expression was almost twice as high as in the evening, although it was not statistically significant, $p > 0.05$) and in the evening (the median expression of *per1* mRNA was statistically significantly higher in the evening $(1.19 (0.59-1.79)2^{-\Delta St}$ versus its morning value of $0.58 (0.26-0.82)2^{-\Delta St}$, $p < 0.05$). In addition, among patients with SAR in the evening, the expression level of *per1* significantly prevailed over the expression of *bmall* $(1.19 (0.59-1.79)2^{-\Delta Ct}$ vs. $0.60 (0.12-1.51)2^{-\Delta Ct}$, $p \leq 0.05$), while in healthy children – on the contrary, the median value of *bmall* gene mRNA expression in the evening was statistically significantly higher than its level in the morning $(0.62 (0.47-0.76)2^{-\Delta Ct}$ vs. $0.25 (0.15-0.37)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0.05$), and the median expression of the *per1* gene in the morning was significantly higher than in the evening $(0.73 (0.64-0.91)2^{-\Delta Ct}$ vs. $0.35 (0.30-0.44)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0.01$).

7. In the group of patients with SAR who took the protocol treatment in the morning, in the dynamics of observation (before and after therapy), there were no significant differences in the activity of both the expression of the *bmall* gene $(0.34 (0.20-0.59)2^{-\Delta St}$ vs. $0.75 (0.22-1.60)2^{-\Delta St}$; $p > 0.05$), and the *per1* gene $(0.66 (0.56-1.30)2^{-\Delta St}$ vs. $0.81 (0.44-0.93)2^{-\Delta St}$; $p > 0.05$). In patients with SAR who took drugs in the evening, statistically significantly higher levels of median *per1* gene expression in the morning were found compared with those before therapy $(0.97 (0.29-1.37)2^{-\Delta Ct}$ vs. $0.43 (0.19-0.60)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0.05$). There was also a statistically significant decrease in the median level of *bmall* gene mRNA expression in the morning $(0.29 (0.14-0.65)2^{-\Delta Ct}$ vs. $1.28 (0.60-1.60)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0, 05$) and a significant decrease in the median expression of *per1* gene mRNA in buccal epithelial cells in

the evening hours $(0.84 (0.44-1.30)2^{-\Delta Ct}$ vs. $0.39 (0.29-0.85)2^{-\Delta Ct}$, ($p < 0.05$) compared to the values before treatment. Thus, the use of the protocol treatment in the evening demonstrated a relatively better restoration of the expression of the positive and negative regulatory link of the molecular circadian clock compared to the morning medication.

Key words: allergic rhinitis, allergy, diagnosis, circadian molecular clock, circadian rhythm, clock genes, *bmal1*, *per1*, buccal epithelium, treatment, children, sensitisation spectrum, biomarker, cytokines, bronchial asthma.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Бубир ЛМ, Полич ТМ. Характеристика особливостей клініко-діагностичних аспектів сезонного алергічного риніту в дітей Полтавського регіону. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022; 4(124): 21-27. DOI:10.15574/SP.2022.124.21 **Scopus**
(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)
2. Shcherbak VV, Bubyr LM, Kuzmenko NV, Oliinichenko MO, Klymko DM. Dynamic changes in ethiological structure of pollen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2022;22(3-4):100-104. DOI.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.100.
(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)
3. Shcherbak VV, Kryuchko TO, Bubyr LM, Izmailova OV, Poda OA. Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Здоров'я дитини.* 2023;18(6):430-437. DOI.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1630 **Scopus**
(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)
4. Крючко ТО, Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Ізмайлова ОВ, Ткаченко ОЯ. Вивчення циркадіанного молекулярного годинника у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: потенційні підходи до лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023; 2023;4(50):49-56. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.6 **Scopus**

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, Щербак ВВ, Танянська СМ, Мельник МО. Визначення спектру пилкової сенсibiliзації у дітей із сезонним алергічним ринітом в Полтавському регіоні: Матеріали XV Конгресу педіатрів України. – Київ, Україна, 12-13 жовтня 2021 р. – «Міжнародній журнал педіатрії, акушерства та гінекології» Липень/Вересень 2021. – Том 14 №1 – С. 66.
6. Щербак ВВ. Особливості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з коморбідними алергічними захворюваннями: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021», м. Полтава, Україна, 3 грудня 2021р. – С. 24.
7. Щербак ВВ. Моніторинг структури сенсibiliзації у дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою: матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, «Укрмедкнига Тернопіль, 2022», м. Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2022р. – С. 112.
8. Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Несіна ІМ, Бубир ЛМ, Олійніченко МО. Вивчення спектру побутової сенсibiliзації у дітей із алергічним ринітом полтавського регіону: матеріали першого міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 року. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – С. 75.
9. Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Пода ОА, Литус СІ. Значення циркадного молекулярного годинника при менеджменті пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної

наукової інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22». – Тернопіль, Україна – м. Ополе, Польща, 27-28 вересня 2023 р. – С. 255-257.

**Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати
дисертації**

10. Kryuchko TO, Bubyр LM, Nesina IM, Tkachenko OY, Izmailova OV, Shcherbak VV. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960).2020;73(10):2255-2260. *(Автором проведено збір даних)*
- 11.Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ. та ін. Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці. Здоров'я дитини. 2021;16(5):375-383. DOI:10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718. *(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)*
- 12.Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, Щербак ВВ, Климко ДО, Олійніченко МО, Клишта ВВ. Роль комплексного застосування назальної іригаційної та антигістамінної терапії в лікуванні алергічного риніту в дітей. Здоров'я дитини. 2023;18(1):45-51. *(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	28
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1. СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	39
1.1. Епідеміологічно-етіологічна структура та патогенетичні механізми сезонного алергічного риніту	39
1.2. Клініко-діагностичні критерії сезонного алергічного риніту та його вплив на якість життя пацієнтів.....	50
1.3. Терапевтичні підходи до ведення пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.....	58
1.4. Хронотерапія та циркадіанний молекулярний годинник: механізми й значення у фокусі сезонного алергічного риніту.....	62
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	70
2.1. Дизайн та матеріали дослідження, характеристика основних етапів	70
2.2. Методи дослідження.....	75
2.2.1. Загально-клінічне обстеження хворих дітей.....	75
2.2.2. Дослідження якості життя	77
2.2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження	80
2.2.4. Методи статистичної обробки даних.....	85
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ МЕДИЧНИХ КАРТ ДІТЕЙ ІЗ СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ, ЯКІ ПРОХОДИЛИ АЛЕРГОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ В КП ПОДКЛ З 2010 ПО 2020 рр.....	87

3.1. Аналіз перебігу сезонного алергічного риніту та структури сенсibiliзації у дітей Полтавського регіону за ретроспективним дослідженням в залежності від віку пацієнтів	87
3.2. Динаміка структури пилкової сенсibiliзації у дітей із сезонним алергічним ринітом Полтавської області за період з 2010 по 2020 рр	102
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ ІЗ СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ...	109
4.1. Результати клінічного обстеження та оцінки якості життя дітей із сезонним алергічним ринітом.....	109
4.2. Результати алергологічного обстеження пацієнтів.....	120
4.3. Результати імунологічного обстеження пацієнтів з визначенням кореляційної моделі взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 й ST2 та клініко-імунологічними детермінантами сезонного алергічного риніту.....	128
4.4. Визначення клініко-імунологічних особливостей перебігу алергічного риніту в залежності від фенотипу захворювання	137
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДІАННОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ГОДИННИКА.....	145
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	160
ВИСНОВКИ.....	178
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	182
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	183
ДОДАТКИ.....	224

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – алергени
- АК – алергічний кон'юнктивіт
- АП – антигістамінний препарат
- АР – алергічний риніт
- АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія
- АД – атопічний дерматит
- БА – бронхіальна астма
- ГК – гостра кропив'янка
- ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
- ІнГК – інтраназальні глюкокортикоїди
- КП ПОДКЛ – Комунальне підприємство «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня»
- МА – медикаментозна алергія
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
- мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота
- ПЛР-РЧ – полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу
- САР – сезонний алергічний риніт
- ШПТ – шкірне прик-тестування
- ЯЖ – якість життя
- AdoIRQLQ – Анкета якості життя для підлітків, хворих на ринокон'юнктивіт (від англ. Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)
- ARIA – Алергічний риніт та його вплив на астму (від англ. Allergic rhinitis and its impact on asthma)
- bmal1* – brain muscle aryl nuclear translocase like-1
- ЕААСІ – Європейська академія алергології і клінічної імунології (від англ. European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
- GINA – Глобальна Ініціатива по Астмі (від англ. Global Initiative for Asthma)
- IgE – імуноглобулін Е

ISAAC – Міжнародне Вивчення Астми та Алергії в Дітей (від англ. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood)

IL–інтерлейкін

per1 –period circadian protein homolog

PRQLQ – Дитячий ринокон'юнктивіт анкета з оцінки якості життя (від англ. Pediatric Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaires)

ST2 – стимулюючий фактор росту експресований геном 2 (від англ. Grows STimulation expressed gene 2)

γ -INF – γ -інтерферон (від англ. γ -interferon)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Алергічний риніт (АР) є провідною нозологією серед алергічної патології респіраторного тракту та посідає лідируюче місце у структурі захворювань верхніх дихальних шляхів [1, 2, 3, 4]. За даними зарубіжних науковців впродовж останніх років на АР страждає від 10% до 40% населення в усьому світі [5, 6, 7]. На сучасному етапі, в Україні, дані офіційної статистики не надають точної інформації щодо поширеності алергічного риніту як серед дітей, так і в дорослій популяції. За окремими даними вітчизняних епідеміологічних досліджень показники коливаються від 12,4% до 20,7% серед дітей в залежності від віку та регіональних особливостей [8]. Дане захворювання практично завжди негативно впливає на рівень якості життя хворих незалежно від віку та статі [9, 10, 11, 12]. Сезонний алергічний риніт (САР) є причиною порушення сну та дозвілля, хронічної втоми, порушення когнітивних функцій, які несприятливо впливають на навчання, що неодноразово підкреслює серйозність проблеми в сучасній системі охорони здоров'я, в соціальній та економічній сферах [13, 14, 15].

Персистуючий хронічний запальний процес верхнього відділу респіраторного тракту характеризує пацієнтів як із сезонним, так і цілорічним перебігом риніту [16, 17]. В розвитку даного захворювання значиму роль відіграють генетична схильність, еволюція атопічного маршу, гіперактивність слизової оболонки носової порожнини, пасивне та активне куріння, вдихання поллютантів (подрозднюючих хімічних речовин) та порушення анатомічної будови носа [18, 19, 20, 21]. Також, на сьогодні, чималий вплив мають клімато-географічні умови на регіональні особливості пилювання рослин як на території України так і сусідніх держав [22, 23].

Значимість САР серед дитячого населення зумовлює потребу в проведенні аналізу пилюкової сенсibiliзації для дослідження динаміки її структури, розроблення алгоритмів раннього скринінгу та менеджменту пацієнта, формування клінічних рекомендацій щодо профілактики та

персоніфікованого підходу до лікування патології. Тому, важливим інструментом при здійсненні такого аналізу є ретроспективні дослідження, які до теперішнього часу залишаються актуальними й займають чільне місце в науково-дослідних проєктах. За допомогою ретроспективного аналізу можливо опрацьовувати кількісні і якісні показники й надавати репрезентуючу чисельну оцінку даним, яка в подальшому слугуватиме основою для оптимізації методів діагностики та лікування захворювань.

Алергічний риніт є фактором ризику розвитку бронхіальної астми, що створює несприятливий коморбідний фон для пацієнта і тим самим погіршує контроль над перебігом захворювання. За даними зарубіжних науковців, близько в 40% хворих з АР виявляється БА, в той час як у 60-80% хворих з БА спостерігаються симптоми алергічного риніту [24]. Тому, рання діагностика, адекватне і своєчасне лікування алергічного риніту сприяє зниженню ризику виникнення бронхіальної астми та її загострень, зменшенню частоти і тяжкості нападів.

Не викликає сумнів складний каскад патогенетичних механізмів закладений в основі розвитку алергічного запалення дихальних шляхів, який продовжує вивчатися до цього часу. На сьогодні відомий ряд про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13), які відповідають за активацію Т-хелперної імунної відповіді 2-го типу та продукцію імуноглобуліну Е (від англ. IgE), роль яких неодноразово підтверджувалася в наукових працях багатьох дослідників. Протягом останнього часу в наукометричних просторах все більше з'являється інформації як серед зарубіжних, так і вітчизняних досліджень присвячених вивченню ролі інтерлейкіну-33 (ІЛ-33) у пацієнтів з запальними, аутоімунними та алергічними захворюваннями [25, 26, 27].

На сьогодні в предиктивній медицині зроблено великий акцент на молекулярних методах дослідження, особливо на багатоконпонентній алергодіагностиці, що дозволяє визначити сенсibilізацію не лише до екстрактів алергенів, а й встановити гіперчутливість до структурних

компонентів алергенів (АГ). Використання сучасних модернізованих підходів до діагностики та правильна верифікація діагнозу надає можливість обґрунтовано підійти до елімінаційних заходів, зокрема у пацієнтів з пилковою сенсибілізацією і є чи не єдиним високоефективним методом підбору алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) [28, 29]. Проте, АСІТ не вирішує питання ефективної фармакотерапії, хоча і залишається пріоритетною в протокольному лікуванні пацієнтів з сезонним алергічним ринітом.

Залишаються недостатньо вивченим зміни клініко-імунологічних особливостей в аспекті ефективності різних підходів до терапії алергічного риніту з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника. Поглиблене вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника у нашому дослідженні у дітей із сезонним алергічним ринітом за допомогою інформативних молекулярно-генетичних методів дозволить детально охарактеризувати циркадіанний механізм регуляції алергічного запалення слизової оболонки респіраторного тракту та оцінити роль досліджуваних циркадіанних генів у розвитку сезонного алергічного риніту. В подальшому, результати дослідження можуть стати підґрунтям для створення комплексної системи моніторингу, розробки нових стратегії лікування та профілактики алергічного риніту у дітей, що підтверджується напрацюваннями окремих науковців [30, 31]. Тому, на даний час, перспективним напрямком, є персоніфікація підходів до лікування дітей з респіраторними алергічними захворюваннями через призму хрономедицини (Suzanne Bujara, 2018). Отже, вивчення циркадіанної годинникової системи дозволить покращити контроль симптомів, визначити тактику лікування з урахуванням координації часової структури та краще зрозуміти патофізіологічні механізми, які призводять до порушення циркадіанних функцій периферичного молекулярного годинника.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №2 «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та

лікування» 2017-2021 роки виконання (№ держреєстрації 0117U004683) та «Оптимізація ранньої діагностики, лікування та визначення прогнозу найбільш поширених захворювань дитячого віку» 2021-2026 роки виконання (№ державної реєстрації 0122U001876). Також робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи Науково-дослідного інституту генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування що скерована на ці процеси» 2020-2022 рр. (№ держреєстрації 0120U101166).

Мета дослідження: оптимізація критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів IL-33 й ST2 та підвищення ефективності протокольного лікування на підставі вивчення мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення наступних завдань:

8. Вивчити спектр найбільш поширених пилоквих алергенів, які призводять до розвитку сезонного алергічного риніту у дітей Полтавського регіону.
9. Дослідити вікові закономірності коморбідності сезонного алергічного риніту в обстежених дітей Полтавської області.
10. Оцінити клініко-імунологічні показники та визначити діагностичну значимість IL-33 та ST2 у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.
11. Дослідити кореляційні взаємозалежності між показниками цитокінового профілю та клініко-імунологічними детермінантами алергічного риніту.
12. Визначити незалежні предиктори для прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей шкільного віку з урахуванням виявлених клініко-імунологічних аспектів в обстежених пацієнтів.

13.Визначити рівні експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у хворих із сезонним алергічним ринітом та провести порівняльну оцінку з показниками здорових дітей.

14.Провести порівняльну оцінку динаміки експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у дітей із сезонним алергічним ринітом після проведеної протокольної терапії в залежності від часу доби з наступною розробкою рекомендацій для підвищення ефективності лікування.

Об'єкт дослідження: сезонний алергічний риніт.

Предмет дослідження: спектр предикторних алергенів для формування алергічного риніту у дітей Полтавського регіону, клініко-імунологічні та молекулярно-генетичні особливості сезонного алергічного риніту, тяжкість перебігу сезонного алергічного риніту у дітей шкільного віку, якість життя пацієнтів, лікування сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника.

Методи дослідження:

2. Бібліосемантичний метод (вивчення фахової сучасної літератури міжнародних науко-метричних баз та вітчизняних джерел з досліджуваної тематики щодо проблем розповсюдженості, своєчасної діагностики, контролю тяжкості перебігу та персоніфікованого підходу до лікування сезонного алергічного риніту);
3. Загально-клінічні обстеження;
4. Алергологічні (збір алергологічного анамнезу, оцінка симптомів риніту (за шкалою DSS), шкірне алерготестування (прик-тестування)) методи обстеження;
5. Імунологічні (визначення загального IgE, IgA, ІЛ-33 та ST2) методи обстеження;
6. Цитологічний (дослідження відбитка слизової оболонки порожнини носа на еозинофіли);

7. Молекулярно-генетичні (визначення рівня експресії мРНК генів *bmall* та *per1* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу);
8. Анкетування за допомогою опитувальників PRQLQ та AdoLRQLQ оцінки якості життя.
9. Статистичні методи для обрахунку отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Проведено оцінку кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації педіатричної популяції за період з 2010 по 2020 рр та визначено основні причино-значущі пилкові алергени у дітей Полтавської області із сезонним алергічним ринітом.

Вперше проведено дослідження імунологічних показників у дітей із САР із визначенням показників ІІ-33 та ST2, що дозволило розширити уявлення про імунопатогенетичні механізми реалізації респіраторної алергії та визначати їх діагностичну цінність в алгоритмах ведення пацієнтів в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Виявлення кореляційних зв'язків між рівнями ІІ-33 й ST2 та такими клініко-імунологічними детермінантами алергічного риніту, як топічна назальна та системна еозинофілія, IgE і тяжкість носових клінічних симптомів, визначену за візуальною аналоговою шкалою дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих із симптомами риніту та визначити їх місце в патогенезі сезонного алергічного риніту.

Вперше за результатами молекулярно-генетичного дослідження проведено оцінку регуляції периферичного молекулярного циркадіанного годинника у букальному епітелії пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та виявлено добові порушення експресії мРНК генів *bmall* та *per1* як у ранковий, так і у вечірній час у порівнянні із показниками здорових дітей.

Проведено порівняльну оцінку ефективності протокольного лікування сезонного алергічного риніту у дітей в залежності від часу прийому лікарських засобів на підставі динамічних змін рівнів експресії мРНК генів *bmall* та *per1*

з наступною констатацією кращого відновлення експресії як позитивної, так і негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у випадку вечірнього застосування протокольної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведеного дослідження розроблено та впроваджено в медичну практику лікувально-консультативних закладів Полтавської області регіональну діагностичну панель пилкових алергенів для шкірного прик-тестування, що сприятиме своєчасному скринінгу сезонного алергічного риніту у дітей. Визначення порогових рівнів IL-33 та ST2 в обстежених дітей дозволить використовувати дані значення в практичній діяльності в якості критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту та ризику розвитку бронхіальної астми. За результатами дослідження одним із провідних практичних значень є підвищення ефективності протокового лікування хворих із сезонним алергічним ринітом шляхом модифікації часу прийому препаратів і застосування базисної терапії у вечірні години на підставі статистично-значимо кращого відновлення рівнів експресії мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника як позитивної, так і негативної регуляторної ланки.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету та на кафедрі дитячих хвороб навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; в лікувальну роботу центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради», в лікувальну роботу отоларингологічного відділення Комунального підприємства «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», в центр діагностики та лікування алергічних і соматичних захворювань Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Дисертантом самостійно проведений аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначено напрямок наукового дослідження, проведено ретроспективне та проспективне клінічне дослідження, розроблено карти спостереження, виконана оцінка лабораторних, інструментальних методів дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлені всі розділи дисертаційної роботи. Тема, мета, завдання, основні положення дисертації, висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником, д.мед.н., професором Крючко Т.О. та сформульовані автором самостійно.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету, на базі центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради». Лабораторні дослідження проводились на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, де були проведені імунологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження. Автор висловлює глибоку вдячність колегам за допомогу у проведенні досліджень, співучасть яких у виконанні роботи відмічена у спільних публікаціях.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались автором на: Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.), XV Конгресі педіатрів України (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р.), науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю III Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.

Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби», присвяченій 100-річчю Полтавського медичного університету (м. Полтава, 26-27 листопада 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених, присвяченій 100-річчю Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021» (м. Полтава, 3 грудня 2021 р.), XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.), I-му міжнародному морфологічному симпозиумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.), XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Київ, 14-16 вересня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейної медицини та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 24-25 листопада 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова» (м. Полтава, 19 травня 2023 р.), міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22» (м. Тернопіль, Україна – м. Ополе, Польща, 27-28 вересня 2023 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.).

Публікації. Основні положення дисертації висвітлені в 12 наукових публікаціях, із них 2 статті у наукових фахових виданнях України, 5 статей,

які входять до наукометричної бази Scopus, 5 тезових робіт у збірниках матеріалів конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 229 сторінках друкованого тексту; обсяг основного тексту включає перелік умовних скорочень, вступ, аналітичний огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновки й практичні рекомендації. Перелік використаних літературних джерел налічує 333 позиції (40 кирилицею та 293 латиницею), які займають 40 сторінок. Робота ілюстрована 22 таблицями та 46 рисунками. Додатки займають 6 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СЕЗОННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологічно-етіологічні аспекти та патогенетичні механізми сезонного алергічного риніту

Алергічні респіраторні захворювання досягли рівня епідемії й представляють собою значиму медико-соціальну проблему в структурі охорони здоров'я, створюючи серйозний виклик як для медичних працівників, так і для суспільства в цілому [32, 33, 34, 35]. Збільшення поширеності алергічних захворювань дихальних шляхів у всьому світі частково можна пояснити глобальними змінами довкілля, які відіграють важливу роль у їх розвитку [36, 37]. Переміна клімату, підвищення температури, спричиняють масштабні перебудови на рівні різних екосистем навколишнього середовища, що у свою чергу призводить до подовження термінів полінації рослин, зміщення фенологічних сезонів, підвищення експозиції пилоквих таксонів й відповідно – збільшення частоти виникнення алергічних захворювань та погіршення тяжкості перебігу алергопатології [38, 39, 40, 41]. Зростання кількості осіб з алергією до таких алергенів як пилок, грибок, побутові алергени та інші аерозольні частинки, може бути пов'язане з різними чинниками, включаючи забруднення довкілля політантами, високою концентрацією вуглекислого газу, урбанізацію, зміни в харчуванні та способі життя [42, 43, 44, 45]. Крім того, в повітрі містяться й інші шкідливі речовини, які можуть подразнювати дихальні шляхи та підвищувати чутливість до алергенів. Науковцями неодноразово доведено, що дим, вихлопні гази, дрібні дисперсні частки та токсичні речовини можуть сприяти розвитку алергічних

реакцій, адже максимальна поширеність АР відзначається в осіб, які мешкають поблизу переповнених автомагістралей [46, 47, 48]. Крім зовнішніх чинників, які сприяють розвитку АР, поява захворювання також може бути обумовлена рядом ендогенних факторів (генетичні (мутація певних генів) та гормональні зміни та ін.) серед яких особливе значення має спадковість [49, 50].

За даними «Міжнародної консенсусної заяви з алергології та ринології: Алергічний риніт 2023» (від англ. ICAR-Allergic Rhinitis 2023) розповсюдженість АР складає від 5% до 50% у всьому світі, проте показники розповсюдженості залежать від методу діагностики та віку досліджених учасників, що може пояснити очевидні розбіжності в даних. Поширеність даної алергопатології демонструє тенденцію до її зростання у всьому світі, так, наприклад, серед жителів Європи розповсюдженість АР коливалася від 1,0% до 43,9%, Азії – від 1,0% до 47,9%, Океанії – від 19,2% до 47,5%, Америки – від 3,5% до 54,5%, Африки – від 3,6% до 22,8% [51].

Міжнародні дослідження ISAAC (від англ. International Study of Asthma and Allergies in Childhood), що проходять у великій кількості по всьому світі оцінили середню поширеність алергічного риніту серед 6-7-річних та 13-14-річних дітей досліджуваної популяції, з найнижчими показниками в Туреччині (8,1%), Мексиці (11,94%), Бразилії (14,2%), Бангкоку (15,0%-17,5%) [52], Грузії (19,2%), Аль-Бані (21%), Аргентині (22,3%-34,9%) [53], та найвищими показниками випадків захворювання в Португалії (43,4%), Бразилії (47,2%), Чилі (48%) та Ірландії (45,1%) [54]. Проте, дійсна частота захворювання залишається невідомою, оскільки не враховуються особи, які самостійно лікуються і/або не мають офіційно підтвердженого діагнозу [55].

Нажаль, по Україні також відсутні достовірні статистичні дані щодо розповсюдженості АР, як серед дітей, так і у дорослій популяції. Крім того, все частіше наголошується на тому, що дані офіційної статистики не завжди відображають дійсний розповсюджений характер захворювання, оскільки не враховується кількість осіб, які не звертаються за медичною допомогою, та тих у кого алергічний риніт не був своєчасно та правильно верифікований [56].

За результатами проведених епідеміологічних досліджень, серед школярів м. Запоріжжя, за міжнародною програмою ISAAC, АР був діагностований майже в кожній третій (28,7%) [57], а у м. Києві – практично у кожній п'ятій (18,7%) дитини, що в черговий раз демонструє перевищення показників офіційної медичної статистики [58]. В той час окремі вітчизняні дослідники у своїх роботах також наводять достатньо високі цифри розповсюдженості алергічного риніту як в дорослій, так і в дитячій популяції. Згідно регіональних епідеміологічних досліджень поширеність АР серед дітей Вінницької області становить 19,31% [59], а в Харківській – 28% [60]. Таким чином, розповсюдженість даного захворювання демонструє тенденцію до його зростання не лише у всьому світі, в тому числі й на Україні, особливо серед дітей шкільного віку, що сприяє не лише формуванню хронічної алергічної патології, а й відповідно збільшує витрати на медичне обслуговування пацієнтів [61, 62, 63, 64, 65]. Також, за відомостями світових досліджень доведено, що близько 40% випадків осіб, які мають АР, страждають саме від сезонних симптомів респіраторної алергії [66]. Невпинно зростає число осіб, сенсibilізованих пилом, різноманітність клінічних проявів САР та негативний вплив на якість життя пацієнтів роблять алергію на пилок однією з вагомих проблем не лише загальної медицини, а й педіатричної практики зокрема.

На сьогодні, пилок є одним з провідних аероалергенів, особливо в розвинених країнах світу, насамперед через підвищене забруднення повітря та невизначені сезони полінації, симптоми САР у хворих присутні майже протягом року [67]. Крім того, важливу роль відіграють географічні особливості регіону, які безпосередньо впливають на процеси пилкування [68, 69]. На сьогоднішній день офіційно описано 987 різних алергенів, з яких 195 зареєстровано як рослинні АГ (<https://www.allergen.org>). Регіональні відмінності в етіологічній структурі пилкової сенсibilізації пов'язані перш за все з різноманітністю ландшафту, що притаманна різним географічним областям. У кожному регіоні переважають певні види рослин, які є відповідно

основними джерелами пилок АГ. З цих позицій, досить актуальним є визначення регіональних етіологічних предикторів розвитку САР, адже отримані дані можна враховувати при верифікації діагнозу та на етапі лікування пацієнтів.

Пилкові алергени складаються з великої кількості біоактивних молекул, що вбудовані в складну й неоднорідну матрицю, які одночасно з АГ потрапляють до організму. Науковцями доведено, що кілька очищених алергенів під час ініціації алергічної сенситизації не мають властивого сенсibiliзуючого потенціалу, що підтверджує важливу роль компонентів, які входять до пилку спільно з алергенами [70].

Кліматичні зміни останніх десятиліть сприяють натуралізації та поширенню «чужорідних» рослин. Якщо розглядати з точки зору алергології, особливої уваги заслуговує *Ambrosia artemisiifolia* (амброзія), як «новачок» із Північної Америки для Європейських країн, адже за останні двадцять років в Центральній Європі фіксується стрімке підвищення сенсibiliзації на даний алерген [71]. Проте, серед населення Німеччини найчастіше відмічається сенсibiliзація до трав (найбільше до тимофіївки), до злаків (частіше до жита) та дерев (берези, ліщини й вільхи) [72].

Серед жителів Північної Америки, які страждають на САР прослідковується алергія на пилок дуба, який поширений майже в усіх регіонах Сполучених Штатів Америки [73]. За даними ряду досліджень, серед жителів Франції, Греції та Туреччини останнім часом зростає поширеність алергії на кипарис й залежно від географічного регіону та досліджуваної популяції, частка хворих складає від 9% до 65% [74, 75], тоді як населення Середземноморського регіону Італії найбільше страждає від пилку оливи [76]. У Кореї основними найпоширенішими причинами сезонного алергічного риніту є сенсibiliзація до дерев (особливо до дуба та берези) в поєднанні з пилом бур'янів (полину, амброзії та хмелю японського) [77, 78]. Проте, в даний час, головним «біологічним забруднювачем» повітря й причиною САР у всьому світі вважається пилок *Poaceae* (родина злакових). Його рівень

сенсibilізації залежить від країни в якій проростає дана рослина, й досить важливим є те, що вона характеризується різними підгрупами алергенів, між багатьма видами яких існує значний ступінь перехресної реактивності [79].

За результатами окремих досліджень, щодо поширеності й превалювання тих чи інших видів пилкових АГ на території України, можна стверджувати що пилова структура дещо різниться. Так, серед дітей та молоді Вінницького регіону, які страждають на САР, найбільше відмічається сенсibilізація до злакових рослин (топовими АГ є пажитниця, костриця та грястиця) [80]. До алергенів, які найчастіше викликають САР у дітей Львівської області належить пилок дерев (береза, дуб, ліщина, акація) та бур'янів (тимофіївка, циклахена, полин, лобода) [81, 82, 83, 84]. Проте, у південному регіоні України та в Харківській області найбільш репрезентативними алергенними таксонами виявилися АГ рослин пізнього цвітіння – амброзії та полину [85, 86, 87, 88]. Таким чином, вищезазначені пилові алергени є найбільш поширеними тригерами, що призводять до розвитку САР, викликаючи хронічне алергічне запалення. Поглиблене розуміння патогенетичних механізмів, залишається надзвичайно актуальним в наш час, та є важливим ключовим аспектом у розробці ефективних методів діагностики та лікуванні алергопатології.

В основі патогенезу алергічного риніту лежить реакція гіперчутливості негайного типу, основна роль якої реалізується через IgE опосередковані механізми (рис. 1.1) [89]. Алергічна імунна відповідь включає в себе кілька ключових етапів. Перш за все, пусковим механізмом є контакт слизової оболонки носа з інгаляційним пиловим алергеном, який запускає ранню фазу алергічного запалення за рахунок дегрануляції мастоцитів. При експозиції алергену виникає ряд біологічних реакцій, що призводить до розвитку сенсibilізації, після чого відбувається негайне IgE-опосередковане вивільнення хімічних медіаторів запалення з тучних клітин та початок розвитку пізньої фази, яка характеризується іншими ефекторними клітинами, включаючи еозинофіли, базофіли та клітини Т-хелпери 2 типу [90, 91]. Вони в

свою чергу виділяють цитокіни, що регулюють синтез IgE і сприяють дозріванню та залученню еозинофілів у вогнище запалення. Специфічні IgE-антитіла виробляються В-лімфоцитами після стимуляції інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 та ІЛ-13 й відіграють центральну роль у патогенезі реакцій гіперчутливості I типу [92, 93]. Це пов'язано з їхньою здатністю специфічно зв'язуватися з рецепторами високої афінності для IgE на мембранах опасистих клітин й виступати посередниками при вивільненні з них різних медіаторів та прозапальних цитокінів у відповідь на потрапляння алергену до організму [94, 95].

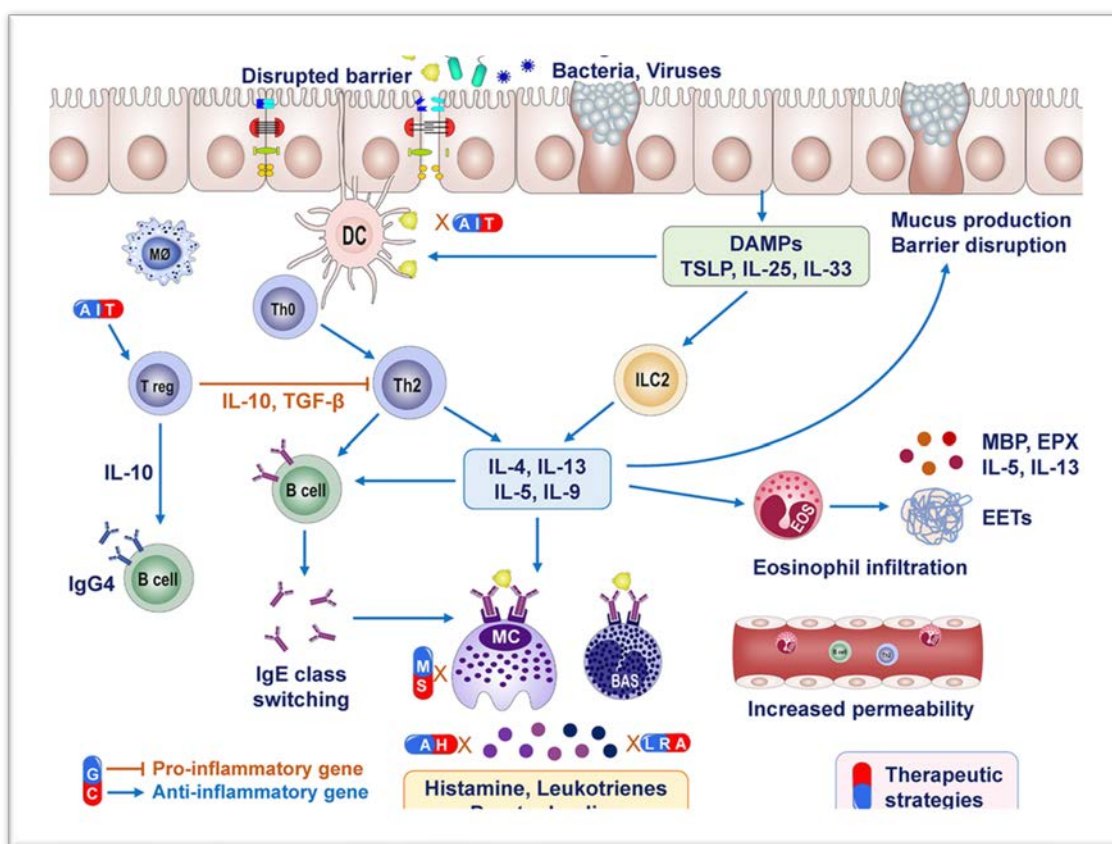


Рисунок 1.1 Схема алергічної імунної відповіді у слизовій оболонці носа викликаній інгаляцією аероалергенів [89].

В останні роки з'явилися дослідження як зарубіжних, так і вітчизняних науковців, які були присвячені вивченню ролі ІЛ-33 при таких патологічних станах, як алергічні, автоімунні та запальні захворювання [96, 97, 98]. Даний цитокін продукується різними типами клітин, включаючи фібробласти, макрофаги, тучні, ендотеліальні та епітеліальні клітини, адипоцити й

преадипоцити [99, 100]. ІЛ-33 може існувати у двох формах – повнорозмірній (перебуває в клітинному ядрі й слугує як регулятор генів, які там локалізовані) та зрілій (за допомогою структурних елементів клітини виділяється в екстрацелюлярний простір й функціонує як селективний хемоатрактант Т-хелперів 2-го типу) [101].

Пошкодження тканин і механічний вплив на епітеліальні, ендотеліальні та стромальні клітини може призводити до пасивного вивільнення ядерного ІЛ-33 із цих клітин, внаслідок чого він передає сигнал через різні імунні клітини, тим самим посилюючи їхні функції (рис. 1.2).

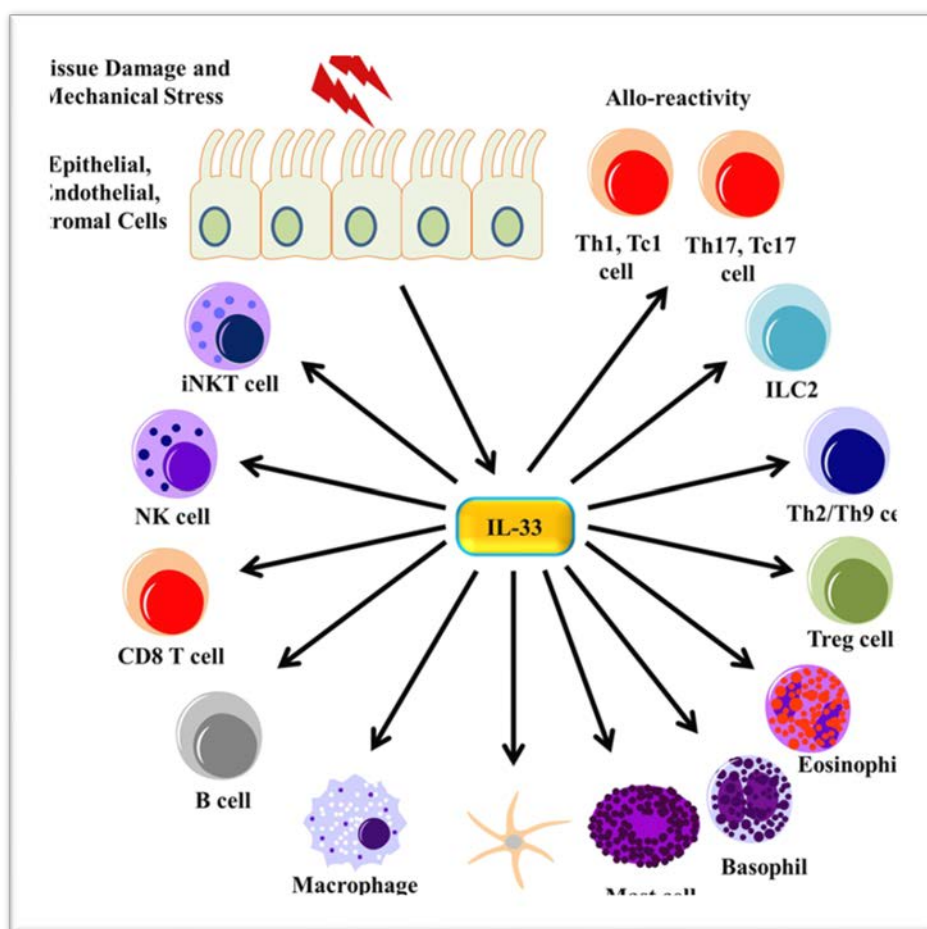


Рисунок 1.2 Передача сигналу ІЛ-33 на імунні клітини [102].

Один із головних функціональних ефектів ІЛ-33 полягає в його здатності активувати та стимулювати клітини в зоні запалення. Крім того, він має багатофункціональні властивості та може спричиняти запальні реакції шляхом

залучення й активації імунних клітин, виробництва інших цитокінів та сприяти росту фіброзної тканини [103, 104].

На відміну від ІЛ-1 β , ІЛ-33 в клітині не перетворюється в зрілий білок за допомогою каспази-1, а розщеплюється триптазою та хімазою тучних клітин, для вивільнення більш потужних фрагментів, які можуть активувати вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу й таким чином посилювати вроджені імунні відповіді та алергічне запалення [105]. Ці білки, на відміну від каспаз, підвищують біологічну активність розщепленого ІЛ-33 у 10-30 разів порівняно з повнорозмірним ІЛ-33 [106], що додатково свідчить про його роль як сигналізатора [107, 108]. Науковці стверджують, що процесинг каспази-1, каспази-3 або каспази-7 фактично призводить до гіпофункції ІЛ-33 [109]. Таким чином, вважається, що інактивація ІЛ-33 через каспази послаблює імунну відповідь, а не посилює її.

Ядерний ІЛ-33 може зв'язуватися безпосередньо з NF- κ B (від англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), універсальний фактор транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу. секвеструючи його та запобігаючи передачі сигналу NF- κ B у клітинах, викликаючи зниження регуляції прозапальної сигналізації [110]. Таким чином, результати досліджень вказують на те, що ядерний ІЛ-33 може сповільнювати запальні реакції, а втрата домену ядерної локалізації призводити до прогресуючого запалення [111], проте вчені наголошують про необхідність додаткових доказів для підтвердження ступеня здатності ядерного ІЛ-33 зменшувати активність запального процесу.

ІЛ-33 взаємодіє зі своїм рецептором, відомим як ST2 (від англ. Grows STimulation expressed gene 2, стимулюючий фактор росту експресований геном 2, також відомий як T1, IL1RL1 або FIT1), що є одним із структурних елементів, за допомогою якого ІЛ-33 передає свої сигнали в клітинах [112]. Таким чином, провідними мішенями для нього є ті клітини на поверхні яких локалізований рецептор ST2 [103]. ST2 через диференціальне зв'язування промотора має два основних варіанти: мембранно-зв'язану форму (ST2L), яка

сприяє передачі сигналу NF-κB, і розчинну форму (sST2), яка запобігає його передачі сигналу [113, 114].

Завдяки наявності внутрішньоклітинного домену толл-подібного рецептору ІЛ-1 (від англ. toll-interleukin 1 receptor, TIR), мембранний ST2 був класифікований як член суперсімейства рецепторів ІЛ-1. ST2 експресується на поверхні різних типів клітин, зокрема на кардіоміоцитах та на багатьох інших імунних клітинах, які включають Т-лімфоцити, В-лімфоцити, тучні клітини, базофіли, еозинофіли, нейтрофіли, натуральні кіллери, M2 поляризовані макрофаги, епітеліальні клітини, фібробласти [115, 116, 117]. Передача сигналів через ST2 в імунних клітинах індукує імунну відповідь регуляторних Т-клітин 2-го типу, продукцію IgE та, відповідно, еозинофілію [118, 119].

Розчинний рецептор sST2 – це варіант рецептора ST2, який є результатом альтернативного сплайсингу гена ST2 й має зменшену функціональність порівняно з мембранним варіантом рецептора, що визначає його здатність циркулювати в крові. sST2 відіграє важливу роль в якості біомаркера в запальних та імунологічних процесах. Вчені відмічають, що його рівень в крові може відображати активність запальних реакцій та бути індикатором таких патологічних станів організму як ревматоїдний артрит, хронічна обструктивна хвороба легень, БА, atopічний дерматит (АД), серцеві захворювання, виразковий коліт, хвороба Крона, системний червоний вовчак [120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128].

Рецептор ST2L взаємодіючи з ІЛ-33, активує внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що призводить до стимуляції імунної відповіді. Активація рецептора ST2L сприяє виробленню інших цитокінів, таких як ІЛ-4, ІЛ-5 й ІЛ-13, які мають безпосередній вплив на різні клітини імунної системи, сприяючи запальним реакціям, активації еозинофілів, мастоцитів та інших клітин [129].

За літературними науково-дослідними даними відомо, що sST2 діє як «зв'язуюча приманка» для ІЛ-33 і таким чином модулює його активність під час запальних реакцій. Також відомо, що він блокує передачу сигналів ІЛ-33 при алергічному запаленні дихальних шляхів, й відповідно контролює

передачу сигналів через вісь ІЛ-33/ST2L [130]. Таким чином, інтерлейкін конкурує з ST2L, намагаючись зв'язатися зі своєю лігандом й тим самим надати захисну функцію організму при таких захворюваннях як ІgE опосередкована БА та на ранніх стадіях хронічних обструктивних захворювань легень й гострому ушкодженні легень. Крім того науковцями було виявлено, що надмірна концентрація sST2 призводить до стимуляції процесів фіброзування, і в окремих випадках може бути викликана розтягненням кардіоміоцитів, що дозволяє розцінювати даний рецептор в якості потенційного маркера серцево-судинних захворювань.

На етапі сучасних досліджень роль ІЛ-33 та його рецептора ST2 в імунології та патофізіології продовжується вивчатися, оскільки їх детальний механізм дії ще повністю нез'ясований. Тому, вивчення патогенетичних особливостей розвитку алергічної патології на клітинному рівні залишається досить актуальним у наш час. Дослідження рівнів цитокінів, як біомаркерів запалення в різноманітних біологічних матеріалах пацієнтів, є цінними параметрами для прецизійної медицини, оскільки вони надають інформацію про ендотипи захворювання, кластери, точні діагнози, ідентифікацію терапевтичних цілей й дозволяють здійснювати моніторинг над ефективністю терапевтичних заходів [131].

За останні десятиліття було опубліковано велику кількість досліджень стосовно діагностичної та/або прогностичної цінності різних біомаркерів АР [132, 133, 134]. Однак, до цього часу відсутні дані щодо наявності специфічного уніфікованого біомаркера прогнозування тяжкості перебігу алергічного риніту, особливо серед дитячої популяції [135, 136, 137]. Тому, на сьогодні, розширення знань про патогенетичні механізми захворювання шляхом визначення валідованих і кваліфікованих біомаркерів, є ключовим підходом до персоніфікованої загальної та педіатричної медичної практики.

1.2. Клініко-діагностичні критерії сезонного алергічного риніту та його вплив на якість життя пацієнтів.

Сезонний алергічний риніт є хронічним захворюванням слизової оболонки носа, що проявляється водянистими виділеннями, нападами пароксизмального чхання, закладеністю та свербіжем в носовій порожнині. На перший погляд, складається враження, що це захворювання, яке можна легко контролювати, передбачити його перебіг чи появу ускладнень. Достатньо часто як лікарі, так і самі пацієнти недооцінюють серйозність захворювання, оскільки воно не призводить до смертності у порівнянні з іншими. Проте, САР не лише погіршує якість життя хворих, а й може впливати на формування патологічних станів дихальних шляхів та сприяти подальшій гіперсприйнятливості слизової оболонки респіраторного тракту [138, 139, 140, 141].

До того ж симптоми помірного та тяжкого АР значно впливають на тривалість та якість сну, що призводить до денної сонливості, депресії, відчуття тривоги, зниження працездатності та суттєво порушують когнітивні функції, які негативно відображаються на загальному самопочутті та емоційному стані дитини [142, 143, 144, 145, 146].

Сон – основна складова здорового життя людини, він має величезний вплив на настрій та здатність до нормальної життєдіяльності. Дітям для повноцінного відпочинку потрібно спати від 8 до 12 годин залежно від віку. Порушення сну та труднощі із засинанням дуже поширені у пацієнтів з АР й мають значний вплив на загальний стан здоров'я та якість життя в цілому [147, 148, 149]. Цьому сприяє постійна закладеність носа, яка пов'язана із циркадним ритмом і позиційною мінливістю, що погіршується протягом ночі. Порушення носового дихання призводить до розвитку основних екстраназальних симптомів, перешкоджає нормальному відтоку крові і лімфи від головного мозку, що спричиняє появу головного болю. Також у дітей під час сну можливе хрпіння та, навіть, загроза зупинки дихання (апное). [150,

151, 152, 153]. Зниження працездатності, погіршення концентрації уваги, пояснюється тим, що мозкові клітини через утруднене носове дихання недоотримують кисень. Однак не існує золотого стандарту оцінки порушення сну серед різних вікових груп. Зокрема, у дітей та підлітків не існує методу швидкої оцінки, який визначав би вплив порушення сну на якість життя пацієнта.

У період загострення, САР опосередковано впливає на фізичний стан хворого, що є результатом дії пилоквих алергенів. Найбільш часто це пов'язано з неконтрольованим середньо-тяжким перебігом захворювання, що різко призводить до зниження якості здоров'я та неспроможності активної фізичної діяльності [154, 155]. До того ж, захворювання негативно відображається на дозвіллі й відпочинку дитини. В результаті надмірної сонливості та підвищеної втомлюваності протягом дня, хворі не мають змоги активно проводити свій день, що є наслідком неповноцінного сну [156, 157, 158].

Вчені відмічають, що досить часто САР може призводити до напруженої атмосфери в сім'ї. Відповідно до цього варто зауважити, що батьки зазвичай хвилюються не лише через самі прояви АР, але й через емоційно-психологічний стан своєї дитини, роздратованість та можливість розвитку депресії. Деякі дослідження навіть вказують, що у хворих на САР у 2 рази збільшується ймовірність розвитку панічного розладу. Важливо також відзначити, що зниження загальної працездатності дитини пов'язане не лише із вираженими назальними симптомами, але і з її психологічним станом та наявністю депресивних симптомів [159, 160, 161].

На сучасному етапі пошуку оптимальних методів менеджменту хворих, одним із важливих завдань для лікаря є оцінка якості життя дитини з САР. Особливо актуально це постає на етапі контролю за перебігом захворювання та під час оцінки ефективності лікування. Відповідно до установленної концепції «Європейської академії алергії та клінічної імунології» (від англ. European Academy of Allergy and Clinical Immunology), лікування всіх

алергічних захворювань має базуватися на досягненні оптимального рівня контролю, який визначає не лише вибір групи лікарських засобів та їх дозування, але й дотримання рекомендацій щодо особливостей їх застосування.

Один із можливих показників для визначення контролю над симптомами алергічного риніту є використання комплексного індикатора якості життя, який проводиться за допомогою валідованих опитувальників. Оскільки алергічний риніт має прямий вплив на якість життя пацієнтів, цей показник може виступати важливим знаряддям для оцінки ефективності призначеної фармакотерапії в клінічній практиці.

Наразі існує значна кількість різних опитувальників, які враховують вікові особливості пацієнтів і широко використовуються в медичних закладах. Проте, в клінічній практиці найчастіше застосовуються такі опитувальники як: опитувальник для оцінки якості життя при ринокон'юнктивіті (від англ. Rhinconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) та його варіанти: міні-версія RQLQ (від англ. Mini-RQLQ), дитячий опитувальник для оцінки якості життя при ринокон'юнктивіті (від англ. RQLQ-children); опитувальник для оцінки якості життя при ринокон'юнктивіті дорослих (від англ. RQLQ-adolescents); опитувальник для оцінки якості життя при ринокон'юнктивіті для нічних симптомів (від англ. Nocturnal Rhinitis Quality of Life Questionnaire); Іспанський опитувальник щодо якості життя з алергічного риніту та його міні-версія (від англ. ESPRINT and mini-ESPRINT questionnaire); опитувальник якості життя пацієнтів з АР і/або БА (від англ. Rhinasthma); дитячий опитувальник якості життя для пацієнтів з алергічними захворюваннями (від англ. Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire) та опитувальник результатів лікування риніту (від англ. Rhinitis Outcome Questionnaire) [162, 163, 164, 165, 166].

Алергічний риніт часто співіснує з різними патологічними станами, які в основному мають алергічну природу та спільний основний запальний патофізіологічний механізм. Мультиморбідність даного захворювання може

впливати на його ступінь тяжкості, терапевтичну відповідь та мати обтяжливі соціально-економічні наслідки при менеджменті пацієнтів із САР. Відомо, що ІgЕ-опосередковані алергічні захворювання включають в себе різноманітні генетичні та імунологічні складові, які взаємодіють між собою для визначення проявів хвороби та призводять до різноманітних та часто співіснуючих фенотипів та ендотипів захворювання, визначення яких є вагомим елементом на різних етапах лікування [167, 168]. Саме фенотип відповідає за провідні клінічні ознаки, тоді як ендотип – за головні патофізіологічні механізми, що лежать в основі АР.

Частіше відзначається співіснування алергічного риніту з такими алергопатологіями, як алергічний кон'юнктивіт (АК), бронхіальна астма та atopічний дерматит. Насамперед існує тісний взаємозв'язок між алергічним ринітом та астмою, який має спільні патогенетичні механізми у розвитку алергічного запалення, оскільки близько 40-50% хворих з АР мають прояви БА [169, 170, 171]. Таким чином, створюються перспективи щодо формування нового фенотипу захворювання, яке може характеризуватися розвитком ускладнень, що обумовлено його неконтрольованим перебігом [172]. В свою чергу це створює передумови для пошуку нових терапевтичних підходів до ведення таких пацієнтів.

Також алергічне запалення слизової оболонки носа досить часто синергізується з гострим інфекційним запаленням, що пояснює більшу тропність до вірусних захворювань дітей з АР. Поєднання алергічної сенсibiliзації та інших провокуючих чинників, включаючи інфекційні фактори, може підвищувати ризик більш частих загострень та госпіталізацій до стаціонару, особливо серед дітей дошкільного віку [173]. Близько 40% випадків сезонної алергії проявляється ринокон'юнктивальним синдромом [174]. Ізольоване ураження носової порожнини без залучення слизової приносних пазух спостерігається рідко. Тому, найчастішим проявом САР є алергічний риносинусит з явною сезонністю клінічних проявів. Патологічний процес в додаткових пазухах носа перебігає без специфічних особливостей і

проявляється рівномірним симетричним набряком слизової, переважно верхньощелепної пазухи. Крім того, існують дані про те, що в 15-20% випадків між періодами палінації причинно-значимих рослинних культур у хворих залишається утруднене носове дихання, закладеність носа та періодичні напади чхання [175].

Згідно статистичних даних, у кожної п'ятої дитини, яка страждає від сезонної алергії, розвивається алергічний трахеобронхіт, що проявляється нав'язливим нападаподібним кашлем та може закінчуватись блювотою [176, 177, 178]. Як правило, його симптоми виникають на фоні ринокон'юктивіту [179]. Перші прояви алергічного трахеобронхіту розвиваються переважно через два роки після початку основного захворювання. Нерідко в таких дітей поряд із сезонною виявляється побутова сенсibiliзація, через що виникають багаторазові загострення протягом року [180].

Валідація діагнозу САР, на перший погляд, не є складним завданням, проте вимагає поетапного аналізу та вдосконаленого діагностичного підходу. Важливо підкреслити, що алергічний риніт є захворюванням, менеджмент якого реалізується на стику багатьох медичних спеціальностей. Оскільки верифікація діагнозу визначається не тільки рівнем кваліфікації алергологів, імунологів, отоларингологів, але й експертами первинної ланки, такими як лікарями загальної практики сімейної медицини та педіатрами, основна мета яких полягає у своєчасному виявленні початкової форми захворювання та швидкому скеруванні до спеціалізованих медичних закладів. Часто маршрут пацієнта пролягає через отоларинголога, який виключає хірургічні патології верхніх дихальних шляхів, діагностує та лікує супутні ЛОР-захворювання, призначає симптоматичну терапію. Проте, на жаль, пацієнта не завжди направляють для подальшого спостереження у лікаря-алерголога, який відіграє ключову роль у лікуванні пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Мультидисциплінарний підхід до менеджменту хворих із САР є надзвичайно актуальним в наш час, тому своєчасна діагностика даної алергопатології є важливим завданням для практикуючих лікарів-клініцистів.

Причиною запізненої діагностики алергічного риніту у більшості випадків є те, що поява назальних симптомів спочатку часто інтерпретується як прояв ГРВІ, особливо у дітей раннього та дошкільного віку [181]. Це можна пояснити особливостями імунної відповіді організму, а також зниженням захисної функції слизової оболонки дихальних шляхів, що сприяє швидкому проникненню вірусів та алергенів. Повторні випадки ГРВІ можуть спровокувати виникнення алергічної реакції, особливо у осіб з обтяженим алергоанамнезом та сприяти ранньому розвитку САР, а в подальшому – частому його загостренню та більш важкому перебігу.

Схожа клінічна симптоматика також може відзначатися й при інших станах, таких як аденоїдит, викривлення носової перетинки, назальні поліпи, синусит, отит, гастроєзофагеальний рефлюкс. Тому, враховуючи можливу неспецифічність клінічних ознак, САР завжди повинен розглядатися у диференційно-діагностичному фокусі [182, 183]. Важливо відзначити, що верифікація діагнозу повинна базуватися на детальному зборі скарг та анамнезу, фізикальному огляді, оцінці клінічних симптомів, ретельному алергологічному обстеженні хворого, а також результатах лабораторного та інструментального досліджень, які є невід’ємними етапами якісного обстеження з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта [184, 185].

Для поліпшення діагностики та моніторингу даного алергічного захворювання серед різних вікових груп у міжнародній медичній спільноті активно використовується опитувальник CARAT (від англ. – Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test, «Контроль алергічного риніту та тесту на астму»). Він призначений для оцінки одночасної маніфестації АР та БА у пацієнта із урахуванням вираженості симптомів протягом останнього місяця. Існує дві версії опитувальника: CARAT10 (розроблений лише для підлітків і дорослих), який самостійно заповнюють пацієнти віком старше 12 років та CARATKids, який використовується серед дітей віком від 6 до 12 років і заповнюється разом з батьками [186, 187, 188].

За кордоном також активно розвивається і впроваджується сигнальна мережа MACVIA-ARIA (від англ. *Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillissement Actif-Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), відома як MACVIA-ARIA Sentinel Network. Вона виступає координатором для пацієнтів як новітня технологія зв'язку на основі мобільних телефонів як для контролю перебігу АР, так і для БА. MASK (від англ. *Mobile Airways Sentinel Network*) встановлюється на мобільному пристрої пацієнта як додаток та використовується хворим у вигляді електронного інструменту для визначення впливу захворювання на загальний стан хворого. Також існують додаткові електронні ресурси для пацієнтів із АР та БА у вигляді «Щоденника алергії» (від англ. «*Allergy diary*»), який використовує візуальну аналогову шкалу для детального моніторингу риніту та його впливу на працездатність. Він також дозволяє оцінювати ефективність лікування та отримувати детальну інформацію про особливості проведеної терапії, що сприяє оптимізованому й швидкому збору інформації про призначені лікарські засоби [189].

Важливим етапом у діагностиці сезонного алергічного риніту є проведення специфічного алергологічного обстеження, яке остаточно підтверджує діагноз і спрямоване на визначення причинно-значущих алергенів. Воно може бути здійснене двома способами: шляхом використання алергодіагностики *in vivo* та методом лабораторної діагностики *in vitro*. Специфічна алергологічна діагностика включає в себе шкірне тестування, яке проводиться за різними методиками, такими як скарифікаційне тестування, аплікаційні проби, прик-тестування або внутрішньошкірні проби. З усіх можливих методів шкірного алерготестування, найбільш використовуваним у клінічній практиці є шкірний прик-тест (ШПТ) [190, 191]. Позитивні результати шкірних проб підтверджують сенсibilізацію організму до певних алергенів, але іноді вони можуть не співпадати з клінічними проявами сезонного алергічного риніту, особливо коли захворювання має латентний перебіг. Тому правильна інтерпретація результатів ШПТ можлива лише при обізнаності алергологічного анамнезу пацієнта. Результати тесту також

залежать від реактивності шкіри, можливості спонтанної дегрануляції тучних клітин, і некоректного виконання самого ШПТ [192], що може призвести до помилкових позитивних результатів [193]. Крім того, ШПТ не може слугувати об'єктивним індексом оцінки тяжкості симптомів у пацієнтів з АР [194].

У випадку неможливості проведення шкірного алерготестування, рекомендується використовувати лабораторну алергодіагностику (*in vitro*), яка включає визначення загального та алерген-специфічного IgE у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу до екстрактів алергенів. Молекулярна багатокомпонентна алергодіагностика дозволяє виявити мажорні та мінорні алергени, приховану сенсibiliзацію та контролювати ефективність алерген-специфічної імунотерапії [195].

Також при диференційній діагностиці АР можна використовувати інструментальні та лабораторні методи, такі як рентгенологічне та комп'ютерне томографічне дослідження носа та його придаткових пазух, ендоскопічне обстеження порожнини носу, передню риноскопію, цитологічний та бактеріологічний аналіз виділень з носу, дослідження біоптатів слизової оболонки та інше [196].

Таким чином, на сьогоднішній день діагностика алергічного риніту стала більш доступною та достатньо розвиненою завдяки розвитку новітніх медичних технологій та вагомим результатам наукових досліджень. Сучасні методи діагностики дозволяють ефективніше ідентифікувати захворювання, що сприяє своєчасній верифікації алергопатології. Саме визначення прогностичних предикторів алергічного риніту визначає основу успішного лікування, що забезпечує пацієнту можливість контролювати симптоми та покращити якість життя. До того ж, встановлення прогностичних маркерів сприятиме попередженню прогресування САР в більш тяжкі алергічні захворювання, зокрема БА, що дозволить своєчасно зупинити еволюцію atopічного маршу та формування більш складних фенотипів хвороби.

1.3. Терапевтичні підходи до ведення пацієнтів із сезонним алергічним ринітом

При організації менеджменту САР важливе значення має орієнтація пацієнта щодо усвідомлення необхідності правильного та своєчасного лікування, а також ознайомлення з сучасними підходами до специфічної та неспецифічної терапії. До того ж, важливим елементом є самоосвіта хворого, яка полягає в роз'ясненні щодо правильності застосування медичних засобів, у формуванні навичок самоконтролю над перебігом захворювання та ознайомлення з останніми досягненнями в галузі алергології та імунології [197].

Згідно сучасних рекомендацій Європейської академії алергології і клінічної імунології та міжнародної асоціації ARIA (від англ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), лікування АР включає освітні програми пацієнтів, елімінаційно-профілактичні заходи, базисну та симптоматичну фармакотерапію й патогенетичне лікування – алерген-специфічну імунотерапію.

Безперечно АСІТ є перевіреним терапевтичним варіантом для лікування не лише АР, а й БА, оскільки сприяє формуванню толерантності до причино-значимих алергенів при IgE-опосередкованих алергічних респіраторних захворюваннях [198, 199]. Згідно рекомендацій робочої групи експертів ARIA, АСІТ можна розпочинати у дітей із середнім та тяжким ступенем перебігу АР, який не піддається контролю незважаючи на застосування відповідних медичних препаратів [200]. Проте, слід відзначити, що цей метод є дороговартісним і вимагає систематичного та тривалого лікування. Тому, при менеджменті хворих із САР саме фармакотерапія залишається базовою, більш доступною та ефективною в більшості випадків, що першочергово сприяє швидкому полегшенню симптомів й покращенню якості життя пацієнта [201].

Згідно рекомендацій ARIA за 2020 р., вагомим елементом є правильний підбір медичних засобів для терапії пацієнтів, яка направлена на контроль

захворювання і залежить від вираженості та тяжкості симптомів, мультиморбідності, віку пацієнта та його вподобань, ефективності та безпечності існуючого лікування, швидкості появи початкового ефекту від терапії, поточного лікування, анамнестичної відповіді на терапію, впливу на якість сну та працездатність, можливості самоменеджменту, використання ресурсів охорони здоров'я.

Рекомендації щодо протокольної ступінчатої фармакотерапії розроблені для управління рівнем лікування АР в залежності від досягнення контролю над симптомами. Оцінка здійснюється за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), яка була включена в національні клінічні рекомендації ARIA (рис. 1.3а та 1.3б), що дозволяє перевірити, наскільки ефективно контролюється перебіг алергічного риніту [197].



Рисунок 1.3 а. Алгоритм вибору фармакотерапії у пацієнтів, які не отримували терапію із застосуванням ВАШ у підлітків та дорослих, за даними ARIA 2020 р. [197].



Рисунок 1.3 б. Алгоритм вибору фармакотерапії у пацієнтів, які отримують терапію із застосуванням ВАШ у підлітків та дорослих, за даними ARIA 2020 р. [197].

У багатьох дослідженнях продемонстровано, що в переважній кількості випадків захворювання, лікарі притримуються саме рекомендацій стандартної протокольної терапії. Так, в Італії, було проведено опитування серед фахових медичних спеціалістів й з'ясовано, що переважна більшість (94%) учасників використовують рекомендації ARIA в своїй клінічній практиці. Структура лікарських призначень виглядає наступним чином: 59% складають антигістамінні засоби, 69% – інтраназальні кортикостероїди, 88% – неадренергічні деконгестанти, 88% – іригаційна терапія носа й, лише, 22% АСІТ [202].

За результатами подібного опитування у Філіпінах – 77% респондентів (медичних фахівців) також застосовують рекомендації ARIA. Основними причинами, які мали вплив при виборі схем лікування були: ефективність терапії, фармакокінетичні особливості препаратів, а саме початок дії лікарського засобу, вартість і доступність лікування. Також результати

дослідження свідчили, що пероральні антигістамінні препарати (АП) другого покоління були кращим вибором для лікування інтермітуючого АР, тоді як персистуючого – інтраназальні глюкокортикоїди (ІнГК) [203].

У 2021-2022 рр. було проведено міжнародне опитування серед практикуючих клінічних експертів з 7 країн світу (Бразилії, Японії, Мексики, Іспанії та ін.) щодо виявлення чітких відмінностей між реальною практикою та рекомендаціями щодо лікування АР. За результатами було виявлено великий розрив між рекомендаціями та їх повсякденною практикою, що свідчить про необхідність адаптації місцевих рекомендацій та планів впровадження [204].

Таким чином, протокольна симптоматична фармакотерапія АР є провідним напрямком в лікуванні, проте за даними зарубіжних науковців, все ж таки для 20% хворих вона залишається неефективною [89]. Тому, в даний час активно проводяться дослідження, спрямовані на оцінку ефективності альтернативних методів лікування алергічного риніту з визначенням якості життя пацієнтів. Так, наприклад, науковцями була нещодавно доведена ефективність голковколювання спільно з алергенспецифічною імунотерапією та фармакологічним лікуванням АР [205, 206, 207]. Також існує низка наукових досліджень серед східної медицини, де показано, що один із найпоширеніших методів лікування АР поряд з протокольною терапією – застосування трав'янистих пластирів, інгаляцій певних ефірних масел, акупунктур [208, 209, 210, 211]. Інші роботи в якості додаткової терапії демонструють ефективність застосування пробіотиків, що призводить до зменшення вираженості симптомів алергічного риніту в порівнянні з плацебо [212, 213, 214, 215]. Зарубіжні дослідження присвячені аналізу протокольної терапії і пошуку шляхів підвищення її ефективності, що відображається в застосуванні різних комбінацій антигістамінних препаратів (як системних так і топічних), інтраназальних глюкокортикоїдів, антилейкотрієнових препаратів при лікуванні АР [216, 217, 218, 219].

Також, вчені наголошують на тому, що низька ефективність фармакотерапії спостерігається через те, що не завжди пацієнти дотримуються

рекомендацій призначеного лікування. Висновки зарубіжних вчених свідчать про низький рівень співпраці між лікарем і пацієнтом, що залишається на даний час актуальною проблемою [220, 221].

Навіть при ефективно обраній комплексній терапії важливо щоб пацієнти щодня приймали необхідні ліки у встановлених дозах протягом всього періоду лікування. Крім того, необхідно враховувати психологічний стан дитини та її батьків, оскільки вони часто недооцінюють серйозність проблеми і відкладають лікування. На сьогодні, самолікування АР є загальним та поширеним явищем, що можливо пояснити, через недостатнє розуміння серйозності захворювання пацієнтом та бажанням самостійного лікування [222].

Таким чином, проведений нами аналітичний огляд літератури дав змогу оцінити застосування ефективності фармакотерапевтичних засобів, їх комбінації, додаткові альтернативні (нефармакологічні) підходи до терапії та комплаєнс між лікарем та хворим під час лікування алергічного риніту.

Проте, щоб покращити ефективність лікування САР у дітей, слід враховувати те, що саме серед пацієнтів педіатричної популяції ми повинні бути обачними, уникати поліпрагмазії й керуватися лише рекомендаціями міжнародних провідних організацій. Тому вищенаведені дані підкреслюють актуальну проблему педіатрії щодо пошуку й впровадження шляхів підвищення ефективності протокольної терапії, що й створило підґрунтям для певних етапів нашого дослідження.

1.4. Хронотерапія та циркадіанний молекулярний годинник: механізми й значення у фокусі сезонного алергічного риніту

У сучасній медицині активно розглядається такий напрям лікування, як хрономедицина, основний принцип якої полягає в оптимальній синхронізації часу проведення терапії та дозування лікарських засобів. Важливо відзначити, що найвища ефективність лікування досягається в той момент, коли ліки

застосовуються у періоди найбільшої чутливості організму до їхньої дії [223]. Хронофармакологія використовує ці концепції для проведення терапії у відповідності з біологічними ритмами, що може бути більш ефективним, ніж стандартний підхід до лікування [224].

Дослідження добових біоритмів дозволяє оцінювати реактивність, функціональний стан та адаптогенність організму. При всіх патологічних станах в організмі виникає порушення тимчасової організації фізіологічних функцій (десинхроноз), глибина яких корелює з тяжкістю захворювання [225]. У зв'язку з цим виникає необхідність застосування лікарських препаратів з урахуванням ритму чутливості організму до їхнього впливу, оскільки було встановлено, що однакові дози препаратів, що вводяться в різний час доби, викликають різні за силою, а іноді і за якістю ефекти [226]. Хронофармакотерапевтичний підхід відображає найбільш перспективний принцип індивідуальної, ефективною та безпечною терапії хворого [227]. На жаль, хронотерапія алергічних захворювань ще не знайшла широкого застосування в медичній практиці, особливо в педіатрії, але, можливо саме вона дозволить максимально індивідуалізувати лікування кожного хворого.

Таким чином, вивчення циркадіанних ритмів відкриває широкі можливості для кращого пізнання функціональних особливостей організму в нормі та при патології, а також для удосконалення їхнього лікування. Як правило, призначення фармакологічних засобів здійснюється без урахування добового ритму. В основному використовуються традиційні схеми призначення препаратів. Однак, в останні роки хронофармакологічний підхід до лікування захворювань отримує все ширші визнання. При хронотерапії використовується імітаційний та превентивний (профілактичний) методи застосування лікарських препаратів, а також метод «нав'язування» ритму [288].

Серед препаратів, що застосовуються для лікування з урахуванням добового ритму найбільшої уваги заслуговують кортикостероїди. Саме для терапії цими гормонами було розроблено спосіб імітації, так як було встановлено, що мінімальні зміни функції кори надниркових залоз

відзначаються при призначенні кортикостероїдів тільки в поєднанні з природнім добовим ритмом їхньої секреції та екскреції. Якщо глюкокортикостероїди застосовуються поза акрофазою (у вечірні та нічні години), то це веде до посилення їх катаболічного ефекту, зменшення маси тіла та маси надниркових залоз. У зв'язку з цим активність мінералокортикоїдів (прозапальних гормонів) може бути пригнічена введенням у другій половині дня адекватної дози глюкокортикоїдів. При замісній терапії ГКС призначаються в ранковий час (6-7 год ранку). Таким чином, імітується добовий ритм синтезу кортизолу та враховується час найбільшої потреби організмом [229].

Відомо, що гістамін за допомогою гістидин-декарбоксилази синтезується увечері, а руйнується в присутності діаміноксидази (гістамінази) вранці, а найбільш висока його активність відзначається у вечірні та нічні години. Максимальна концентрація гістаміну в крові визначається з 21 до 24 годин [230]. Отже, чутливість організму до гістаміну підвищується у період зниження рівня глюкокортикоїдів, пригнічення активності ерготропних реакцій, а зменшується в період збільшення концентрації мінералокортикоїдів, ацетилхоліну, наростання активності трофотропних реакцій. Добовий ритм коливань гістаміну в організм вказує на необхідність призначення антигістамінних препаратів у другій половині дня та ввечері (о 15-16 год та 19-21 год). Наприклад, антигістамінні препарати найбільш ефективні при прийомі о 19 годині. Стабілізатори клітинних мембран також активніше впливають на алергічні процеси в організмі в післяобідній час (частіше після 16 години) [231]. Проте провівши аналіз хронотерапевтичних робіт, які були зосереджені на хронотерапії саме алергічного риніту, з'ясувалося, що результати цих обмежених досліджень були неоднозначними (Reinberg, та ін. 1985, Naeye та ін. 2005, Urdaneta E.R. та ін. 2018), що створює перспективи для подальших досліджень. Тому, в наш час, науковці приділяють велику увагу циркадним молекулярним механізмам та хронотерапії для більш глибокого

розуміння терапевтичного потенціалу медичних засобів при найпоширеніших хронічних захворюваннях, які пов'язані з добовими циркадними ритмами.

Зважаючи на складний механізм розвитку алергічних реакцій, вивчення молекулярних механізмів регуляції циркадних ритмів стає важливим науковим напрямом, що відкриває значущі перспективи у сфері діагностики та лікування різних захворювань, включаючи алергопатологію [232, 233]. Останні дослідження вказують на те, що циркадний годинник, який є внутрішньою системою хронометражу, відіграє ключову роль у часовій регуляції алергічних реакцій [234]. Враховуючи це, порушення циркадних механізмів значно впливає на характер, інтенсивність та чутливість до алергічних реакцій [235]. Таким чином, алергічні захворювання можуть стати перспективною областю застосування хронотерапії основною метою якої є досягнення найбільшої ефективності від лікування з урахуванням ритмів циркадного годинника та мінімізації побічних дій [236, 237].

Циркадні ритми представляють собою внутрішні ендогенні коливання протягом 24 годин, які присутні майже у всіх фізіологічних процесах і функціях організму та є автономними й самостійними. Ці ритми виникають за участю циркадного годинника, який розташований в різних типах клітин органів та системи людського організму, включаючи імунну систему. Науковцями неодноразово підтверджувався взаємозв'язок між молекулярними механізмами циркадного годинника та функціонуванням імунної системи [238, 239, 240]. Дані механізми впливають на клітинні процеси, включаючи добовий ритм, вивільнення цитокінів і хемокінів, синтез гормонів, фагоцитоз, проліферативні реакції та цитолітичну активність, міграцію до запалених або інфікованих тканин [241].

Вчені, які проводили дослідження молекулярних механізмів, що лежать в основі циркадних ритмів та епігенетичних аспектів, отримали Нобелівську премію в 2017 році [242]. Усі фізіологічні та біохімічні процеси в організмі людини регулюються молекулярно-генетичною системою циркадного годинника (рис. 1.4), що складається як з центрального, так і

периферійного годинників, які реалізуються через один і той самий молекулярний механізм. На сьогодні відомо, що загальний принцип роботи цієї системи базується на взаємодії систем зворотного зв'язку транскрипції та трансляції білків й представлений широким спектром генів, що експресуються з 24-годинним ритмом [235]. Дев'ять основних генів, які регулюють циркадіанні ритми, включають *Bmal* (від англ. brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1), *Clock* (від англ. circadian locomotor output cycles kaput), *Per1* (від англ. period circadian protein homolog), *Per2*, *Per3*, *Cry1* (від англ. cryptochrome circadian clock), *Cry2*, ген *Timless* та *Npas2*. Гени *Bmal1* та *Clock* утворюють позитивний ланцюг зворотного зв'язку, а *Per* та *Cry* за рахунок відповідних білків пригнічують власну експресію та здійснюють негативний зворотній зв'язок подавляючи активність *CLOCK* та *BMAL1*. Саме цей механізм негативного зворотного зв'язку разом із додатковими посттрансляційними модифікаціями контролює циркадіанні ритми [243].

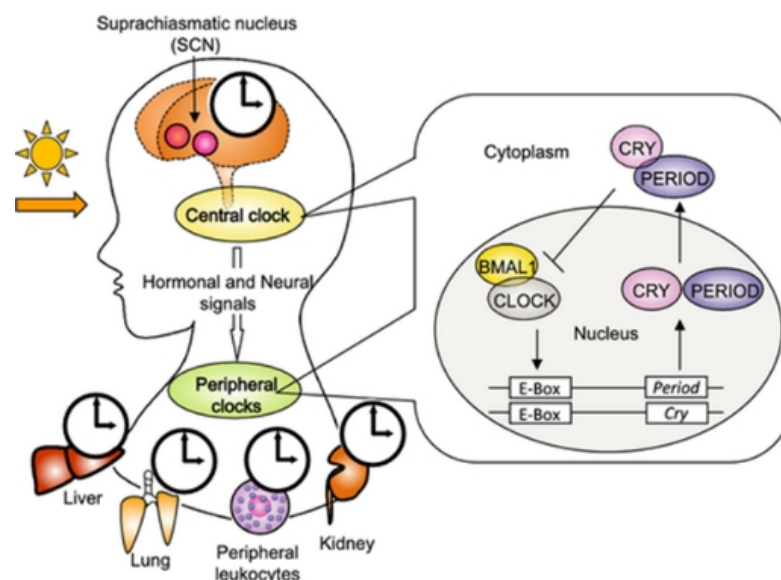


Рисунок 1.4 Схематичне зображення системи циркадіанного молекулярного годинника (Nakao A., 2015)

Мелатонін також є нейрогуморальним фактором біологічного годинника, адже залежить від його секреції, і має важливу роль на різних

рівнях циркадного ритму людини [31]. У нормальній циркадній фазі тьмяне світло спричиняє підвищення рівня мелатоніну, приблизно за 2 години до сну, а при світанку рівень знижується, що сприяє пробудженню. Природне яскраве світло визначається як найпотужніший модифікатор циркадного циклу. Було встановлено, що циркадні ритми мелатоніну та кортизолу слини порушені у пацієнтів з алергічним ринітом [238]. Таким чином, добовий ритм тісно пов'язаний з патофізіологією алергічних захворювань, хоча точні механізми залишаються ще маловивченими. Інтенсивність симптомів та тяжкість самого алергічного процесу також демонструють 24-годинну варіабельність багатьох імунологічних та алергічних захворювань, включаючи бронхіальну астму, алергічний риніт, атопічну екзему та хронічну кропив'янку [244, 245, 246].

Висновки зарубіжних вчених підкреслюють інтегративну роль циркадних ритмів у фізіології людини [239]. Зміни у графіку роботи, перетинання різних часових поясів та використання штучного освітлення створюють нові небезпечні передумови для здоров'я, тим самим спричинює розлади природних молекулярних циркадних ритмів. Найбільше проявляється у вигляді порушення тривалості та якості сну, що визначає негативний вплив якість життя людей. Розлади в організмі, що виникають через дисрегуляцію циркадних ритмів з новим режимом праці та відпочинку, можуть спричинити розвиток десинхронізації біологічних ритмів. Дослідження цих аспектів становить частину галузі хрономедицини, відомої як хронопатологія. У цьому контексті хронофармакологія використовує ці концепції для призначення терапії, синхронізованої з біологічними ритмами [247, 248, 249]. З цих міркувань, хворі з АР можуть полегшити симптоми, дотримуючись режиму сну та адаптуючи графік прийому ліків до свого власного хронотипу, оскільки режим дня для кожного індивідуальний.

Симптоми та лабораторні показники алергічних захворювань, таких як алергічний риніт, бронхіальна астма та хронічна кропив'янка, проявляють виразні циркадні коливання. Наприклад, більшість пацієнтів із алергічним ринітом та астмою відзначають погіршення симптомів саме вночі або рано

вранці, які призводять до частого пробудження в нічний час та, відповідно, до зниження активності протягом дня. Також може виникати «ранкова атака», коли інтенсивність назальних симптомів збільшується вранці [224]. Наукові дослідження свідчать, що реактивність базофілів проявляє щоденні коливання, що залежать від циркадної активності. Це частково пояснює тимчасові зміни симптомів при АР, обумовлені різними часовими факторами [250].

Результати дослідження також демонструють, що ІнГК сприяють зміні ритму гену *Per2* в слизовій оболонці носа миші під час пікової активності сироваткових глюкокортикостероїдів [251]. Це свідчить про те, що циркадний ритм ендогенних глюкокортикоїдів регулює периферійний годинник в носовій порожнині [252]. Узагальнюючи ці висновки, можна стверджувати, що для досягнення максимального клінічного ефекту пацієнтам із алергічним ринітом слід застосовувати назальні стероїди ввечері.

Дослідники також вважають, що симптоми АР можуть зростати через неправильний режим прийому їжі, особливо вночі, що може впливати на активність ІgЕ та опасистих клітин в організмі. Якщо пацієнти дотримуються регулярного режиму харчування, це може сприяти нормалізації циркадного ритму тучних клітин і відповідно зменшити вираженість симптомів під час загострення алергічного риніту [251].

Гени годинника регулюють широкий спектр циркадних ритмів, що беруть участь у фізіологічних процесах. Хронотерапія стає особливо важливою, коли ризик або інтенсивність симптомів захворювання передбачувано змінюються з часом. Ефективність та токсичність ряду препаратів залежать від години доби їх прийому. Хронофармакологічні явища впливають не тільки на фармакодинаміку, але й на фармакокінетику ліків [253]. Подібним чином було вивчено багато різних класів ліків для хронотерапії бронхіальної астми [Butioka N. та ін., 20071; Liao F. та ін. 2022]. Отже, на основі отриманих даних можна припустити, що дослідження молекулярних механізмів циркадіанного годинника при алергічному риніті сприятиме розробці нових стратегій профілактики та лікування цього захворювання.

З урахуванням вищевикладеного можна зробити висновок, що алергічний риніт представляє собою значиму медико-соціальну проблему у сучасному світі, а його важливість та поширеність має постійну тенденцію до зростання протягом останніх років. Тому важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, їх коморбідний фон, можливість формування більш тяжких форм atopії, що значно погіршує якість життя.

Таким чином, більш поглиблене дослідження циркадіанного молекулярного годинника у хворих з сезонним алергічним ринітом допоможе зрозуміти особливості циркадіанного механізму регуляції алергічного запалення слизової оболонки дихальних шляхів. У подальшому, ці дослідження можуть слугувати альтернативою для поліпшення контролю за розвитком та перебігом алергічних патологій та стати основою для створення комплексної системи лікування і профілактики алергічного риніту у дітей.

Матеріали розділу відображені в статті [254]

Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ. та ін. Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці. Здоров'я дитини. 2021;16(5):375-383.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн та матеріали дослідження, характеристика основних етапів

Роботу виконано на базі кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету, Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, який є структурним підрозділом Полтавського державного медичного університету та на базі центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради» в період з 2020 по 2023 роки.

Дослідження проводилось у відповідності до основних положень та Правил гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, вимогами Міжнародних рекомендацій Гельсинської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законів України, наказів МОЗ України та вимогами Етичного кодексу лікаря України.

Перед виконанням наукової роботи було отримано дозвіл на проведення медико-біологічних досліджень від Комітету біоетики Української медичної стоматологічної академії, яким було засвідчено дотримання морально-біоетичних норм та схвалено дизайн дослідження (протокол № 188 від 25.11.2020 р.).

Батьки або опікуни дітей, які взяли участь у дослідженні, в повному обсязі ознайомилися з метою роботи, отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів та надали письмову інформовану згоду на участь їхньої дитини в науковому дослідженні.

Діагноз сезонний алергічний риніт встановлювали на підставі міжнародних узгоджувальних документів ARIA 2016-2020 pp. [197, 255].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- вік від 6 до 17 років;
- відсутність клінічно значущих відхилень у результатах лабораторних показників (загальний та біохімічний аналіз крові, сечі);
- встановлений діагноз сезонний алергічний риніт;
- письмова інформована згода батьків або опікунів на участь дитини у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів у дослідження були:

- відмова батьків дитини від участі у дослідженні;
- діти віком до 6 років та старше 17 років;
- пацієнти з клінічно значущою сенсibiliзацією до побутових епідермальних та грибкових видів алергенів (пацієнти з симптоматикою цілорічного АР);
- наявність хронічних захворювань дихальної, серцево-судинної, травної систем тощо;
- наявність системних та імунологічних захворювань;
- інфекційні захворювання;
- онкогематологічні, психічні захворювання та органічні ураження центральної нервової системи.

Дизайн дослідження відповідно до поставлених завдань проводився в декілька етапів (рисунок 2.1.)

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

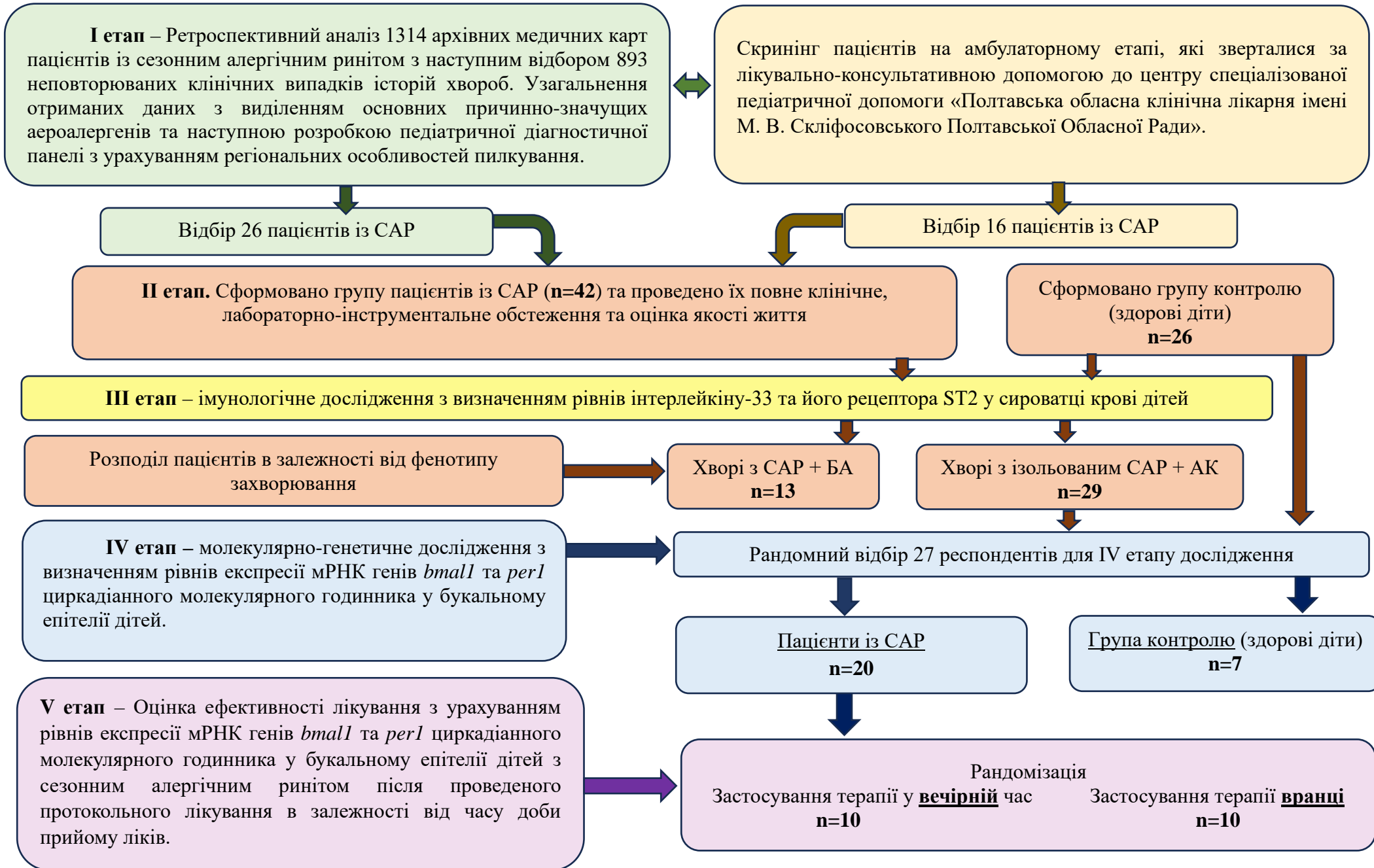


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

На першому етапі дослідження був проведений ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із сезонним алергічним ринітом для вивчення спектру причинно-значущих алергенів та визначення їх ролі у формуванні даного захворювання серед дітей Полтавського регіону. З 1314 опрацьованих архівних медичних карт пацієнтів із сезонним алергічним ринітом віком від 3 до 15 років, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в педіатричному відділенні (алергологічні ліжка) Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня» (КП ПОДКЛ) з 2010 по 2020 рік для подальшого детального аналізу було відібрано 893 неповторюваних клінічних випадків історій хвороб. Обов'язковою умовою при відборі дітей для ретроспективного дослідження було виявлення позитивного шкірного алерготестування хоча б до одного з пилкових алергенів. Основними показниками, які за анамнестичними даними підлягали статистичній обробці, були результати шкірного тестування, клінічні симптоми під час загострення захворювання та супутні коморбідні стани.

Відповідно до зазначених цілей, наступним кроком було проведення рандомного відбору хворих дітей з діагнозом САР з числа пацієнтів, які спостерігалися в педіатричному стаціонарі (алергологічні ліжка) Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради» (n=26 дітей із САР віком 6-17 років) та амбулаторних хворих, які зверталися за лікувально-консультативною допомогою до поліклінічного відділення центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради» протягом 2021-2022 рр. (n=16 дітей із САР відповідного віку). Таким чином, для проведення другого етапу дослідження та вирішення поставлених задач, а саме вивчення структури сенсibilізації, етіопатогенетичних, клініко-параклінічних особливостей перебігу САР у дітей та оцінки якості життя, було сформовано групу дітей із сезонним алергічним ринітом віком від 6 до 17 років (n=42) для проведення їх повного комплексного

обстеження. Групу порівняння склали 26 здорових дітей аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом.

- Під час першого (скринінгового) візиту (серпень-жовтень 2021 року) оцінювались критерії включення та виключення в дослідження, було зібрано анамнез життя та захворювання. Крім того на співбесіді, було підписано згоду з батьками або опікунами пацієнта на участь дитини у дослідженні.
- На другому візиті (листопад 2021-лютий 2022рр.) в період ремісії САР було проведено шкірне алерготестування.
- Під час третього візиту (травень-вересень 2022р.) в період загострення САР було проведено об'єктивне обстеження, оцінка якості життя, визначено вираженість симптомів за шкалою ВАШ, лабораторно-інструментальне обстеження (ЗАК, ЗАС, біохімічний аналіз крові, імунологічні дослідження (визначення загального IgE, IgA, IL-33, ST2), назоцитограма.

На третьому етапі дослідження, після імунологічного обстеження пацієнтів було розмежовано на підгрупи хворих з ізольованим САР (n=29) та із САР та БА (n=13) для вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу алергічного риніту в залежності від фенотипу захворювання.

На четвертому етапі, для проведення молекулярно-генетичного дослідження та визначенням рівнів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у букальному епітелії дітей до початку лікування та після його завершення, з числа 42 респондентів додатково було відокремлено групу пацієнтів, до якої увійшли 20 хворих із сезонним алергічним ринітом із середньо-тяжким перебігом та вираженістю симптомів за шкалою ВАШ не менше 5 балів (відповідно рекомендацій керівництва ARIA 2016 та 2020). Групу контролю при проведенні молекулярно-генетичного дослідження склали 7 здорових дітей.

Наступною задачею дослідження було вивчення ефективності протокольного лікування в залежності від часу доби застосування ліків (ранок/вечір) з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника. Тому,

на заключному п'ятому етапі дослідження, хворі були розділені на дві підгрупи, в залежності від часу доби прийому препаратів (I підгрупа (n=10) застосовувала протокольну терапію у вечірній час, II підгрупа (n=10) – зранку) з наступним проведенням оцінки ефективності лікування з урахуванням рівнів повторного дослідження експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у букальному епітелії дітей з сезонним алергічним ринітом під час 4-го візиту хворих вже після проведеного протокольного лікування.

Відповідно до міжнародних рекомендацій ARIA хворим були призначені антигістамінний препарат у вигляді назального спрею (азеластин – по 1 вприскуванні 1 раз на добу в кожен носовий хід) та інтраназальний глюкокортикостероїд (мометазону фуроат згідно інструкції: діти віком 6-12 років – по одному вприскуванні в кожен носовий хід, а діти 12 років та старше – по два вприскування в кожен носовий хід 1 раз на добу). При наявності очних симптомів у пацієнтів додатково призначався олопатадин (по 1 краплі препарату два рази на добу у кон'юнктивальний мішок кожного ока). Окрім вище вказаних препаратів, хворі в якості іригаційної терапії застосовували ізотонічний розчин з морською водою два рази на добу.

Оцінка ефективності терапії також додатково проводилася на підставі аналізу даних спостереження та перебігу клінічних симптомів за допомогою міжнародної бальної оцінки симптомів на основі шкали DSS (від англ. Daily Symptom Score), ВАШ та за опитувальниками оцінки якості життя. Тривалість курсу лікування та спостереження за пацієнтами складала 30 днів.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загально-клінічне обстеження хворих дітей

Загально-клінічне обстеження хворих на САР включало вивчення скарг хворого, анамнезу хвороби та життя шляхом опитування дитини і/або її батьків. Отримані дані особистого анамнезу пацієнтів реєстрували за

допомогою карти спостережень, яка включала соціально-побутові умови проживання, праці та навчання; наявність шкідливих звичок (активне чи пасивне тютюнопаління); інформацію про попередні хірургічні маніпуляції в анамнезі та детальний алергологічний анамнез. Особливу увагу звертали на те, як давно пацієнт має симптоми, чи виявляє конкретний часовий зв'язок між їх появою у певний час пори року та факторами або певними обставинами, такими як контакт із тваринами, прогулянка парком або вживання певних продуктів харчування. З'ясовували обтяженість сімейного анамнезу, наявність супутньої алергопатології, прихильність до лікування, а саме дотримання лікарських рекомендацій та вчасне застосування медичних препаратів, способи лікування та їхню ефективність. Крім того, при опитуванні, важлива увага приділялася організації режиму харчування дитини (прийом їжі на ніч), дотриманні режиму сну, його тривалості (вісім годин і більше; менше 8 годин), використанню гаджетів не менше ніж за дві години до сну та фізичній активності перед сном.

Під час об'єктивного обстеження хворого оцінювали колір слизової оболонки порожнини носа, ступінь її набрякості, наявність виділень з порожнини носа та їх характер, наявність очних симптомів, також оцінювався загальний стан шкірних покривів. Всім учасникам дослідження проводилось об'єктивне обстеження (оцінка кольору шкірних покривів, аускультация легень та серця, пальпація органів черевною порожнини) відповідно до загальноприйнятих методик обстеження педіатричного хворого з метою виключення супутніх скарг [256, 257].

Загальну оцінку ступеня тяжкості назальних і неназальних симптомів САР визначали за допомогою ВАШ, яка є важливим інструментом при менеджменті пацієнтів, раціональному підборі ступінчастої фармакотерапії та досягненні адекватного контролю над перебігом захворювання. Шкала відображала маніфестацію клінічних проявів АР від повної їх відсутності (0 мм/см) до легкого – 0-30 мм (0-3,0 см), середнього – 31-70 мм (3,1-7,0 см) та тяжкого – 71-100 мм (7,1-10,0 см) ступеня вираженості симптомів [258].

Пацієнтам (n=20) із САР, які брали участь у четвертому та п'ятому етапі дослідження також визначалася комплексна оцінка симптомів за допомогою шкали аналізу симптомів риніту/ринокон'юнктивіту (шкала DSS) для оцінки чотирьох основних суб'єктивних клінічних ознак симптомів САР (закладеності носа, нежиті, чхання, свербіж у порожнині носа) та кон'юнктивальних симптомів (свербіж очей/почервоніння та сльозотечі), згідно з якою виділяється 4 рівня вираженості симптомів відповідно до значень балів (від 0 до 3) [259] (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Інтерпретація визначення комплексної оцінки симптомів
на основі шкали DSS**

Клінічний симптом	Характеристика симптому	Бальна оцінка
Назальні симптоми (0-3 бали)	Свербіж в носі	0 – відсутні симптоми; 1 – легкі симптоми (ознака/симптом чітко присутні, але мінімально виражений і легко переноситься); 2 – помірні симптоми (явне усвідомлення ознаки/симптому, який турбує, але терпимо); 3 – серйозні симптоми (ознака/симптом, який важко терпіти, він викликає перешкоди у повсякденній діяльності та/або сні).
	Чхання	
	Нежить	
	Закладений ніс	
Кон'юнктивальні симптоми (0-3 бали)	Свербіж очей/почервоніння	
	Сльозотеча	
<i>(3 – максимальна оцінка симптому × на 6 симптомів = 18 балів/максимум)</i>		

2.2.2. Дослідження якості життя

З метою оцінки якості життя пацієнтів із САР використовувався стандартизований опитувальник «Дитячий ринокон'юнктивіт анкета з оцінки якості життя» (від англ. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires, PRQLQ, версія від 5 березня 2005 року) та «Анкета якості

життя для підлітків, хворих на ринокон'юнктивіт» (від англ. Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, AdolRQLQ, версія від 29 травня 2009 року) для дітей віком 6-12 та 12-17 років відповідно [260, 261]. Дані опитувальники застосовувалися українською мовою за отриманим дозволом від професора кафедри клінічної епідеміології та біостатистики Університету Макмастера Елізабет Ф. Джуніпер (Канада).

Анкета якості життя PRQLQ є стандартизованою та містить 23 запитання у п'яти категоріях: назальні симптоми, очні симптоми, практичні проблеми, обмеження активності та інші клінічні прояви. Загальна оцінка по опитувальнику визначалася у вигляді середнього значення як для усіх 23 відповідей, так і для кожної окремої з п'яти категорій й давала детальну характеристику симптомів захворювання та якості життя пацієнтів.

З першого по шістнадцятий пункт діти надавали відповіді застосовуючи синю карту, а з сімнадцятого по двадцять третій – зелену. Результати оцінювалися за останні 7 днів і виражалися в балах від 0 до 6, де найвища оцінка вказувала на найнижчий рівень якості життя і навпаки. Опитувальник відрізняється за результатами відповідей, які представлені на зеленій та синій картці (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

**Пояснення та бальна оцінка відповідей на запитання
до опитувальника AdolRQLQ**

ЗЕЛЕНА картка		СИНЯ картка	
Бал	Інтерпретація	Бал	Інтерпретація
6	Весь час	6	Надзвичайно непокоїло
5	Майже весь час	5	Дуже непокоїло
4	Досить часто	4	Досить непокоїло
3	Іноді	3	Дещо непокоїло
2	Рідко	2	Трохи непокоїло
1	Майже ніколи	1	Майже не непокоїло

0	Ніколи	0	Зовсім не непокоїло
---	--------	---	---------------------

Для визначення якості життя пацієнтів 12-17 років проведено анкетування за допомогою спеціалізованого опитувальника AdolRQLQ. Він містить 25 пунктів, які направлені на оцінку діяльності (з першого по третє питання), практичних проблем (з четвертого по восьме питання), не очних та носових симптомів (з дев'ятого по тринадцяте питання), носових симптомів (з чотирнадцятого по сімнадцяте питання), очних симптомів (з вісімнадцятого по двадцять перше питання) та емоційного стану (з двадцять другого по двадцять п'яте питання). Для оцінки показників з першого по двадцять перший пункт використовували жовту картку, а з двадцять другого по двадцять п'яте питання – зелену картку (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Пояснення та бальна оцінка відповідей на запитання
до опитувальника AdolRQLQ**

ЖОВТА картка		ЗЕЛЕНА картка	
Бал	Інтерпретація	Бал	Інтерпретація
6	Надзвичайно турбувало	6	Весь час
5	Дуже турбувало	5	Більшу частину часу
4	Помітно турбувало	4	Значну частину часу
3	Помірно турбувало	3	Деякий час
2	Дещо турбувало	2	Невелику частину часу
1	Майже не турбувало	1	Майже ніколи
0	Не турбувало	0	Жодного разу

Варіація по балах становила від 0 до 6, де більш високі значення свідчать про низький рівень якості життя, в той час як низькі бали оцінюються як повне здоров'я. У підсумку розраховували середнє значення як для усіх двадцяти п'яти відповідей, так і для кожної окремої з шести категорій стану пацієнта за

останні 7 днів. Отримані результати занотовувалися у стандартизований лист для відповідей.

2.2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження

Для вирішення поставлених задач у дослідженні крім стандартних лабораторних методів (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз калу на яйця глистів) було проведено алергологічне, цитологічне, імунологічне та молекулярно-генетичне обстеження усіх учасників дослідження.

При постановці шкірних прик-тестів керувалися «Інструкцією по використанню алергенів» та наказу МОЗ України № 127/18 від 02.04.02. Шкірне алерготестування проводилося відповідно до загальноприйнятих стандартів в період ремісії, в умовах маніпуляційного кабінету, й полягало у нанесенні крапель алергену на передню поверхню передпліччя на відстані 1,5-2 см один від одного з наступним виконанням прик-тестування за допомогою ланцету у місці нанесення АГ. Для валідазації отриманих даних в якості позитивного контролю використовувався 9% розчин гістаміну, тоді як для негативної шкірної реакції застосовували сольовий буферний розчин. ШПТ з АГ вважалося доцільним і проводилося лише тоді, коли тест з гістаміном був позитивним (гіперемія шкіри більше 4 мм та виникнення папули), а з тест-контрольною рідиною – негативним. Для дослідження використовували стандартну пилкову панель (ТОВ «Імунолог», м. Вінниця), яка включала алергени дерев (береза повисла, вільха клейка, акація біла, ліщина звичайна, дуб, сосна звичайна, граб, грецький горіх, тополя), бур'янів (кропива дводомна, полин гіркий, лобода, амброзія полинолиста, кульбаба, циклахена, подорожник великий) та злаків (тимофіївка лучна, грястриця збірна, костриця лучна, тонконіг лучний, жито посівне, пажитниця багаторічна, стоколос прямий, китиник лучний, пирій повзучий, кукурудза звичайна).

Чутливість ШПТ визначали через 15 хвилин, згідно існуючих рекомендацій за розмірами папули та гіперемії, шляхом вимірювання міліметровою лінійкою найдовшого та найкоротшого діаметрів, у двох перпендикулярних осях (рис 2.2) [262]. Отримані дані обраховували за формулою $R_{п}=(D+d)/2$ ($R_{п}$ – розмір пухиря, D – найдовший діаметр, d – найкоротший діаметр).

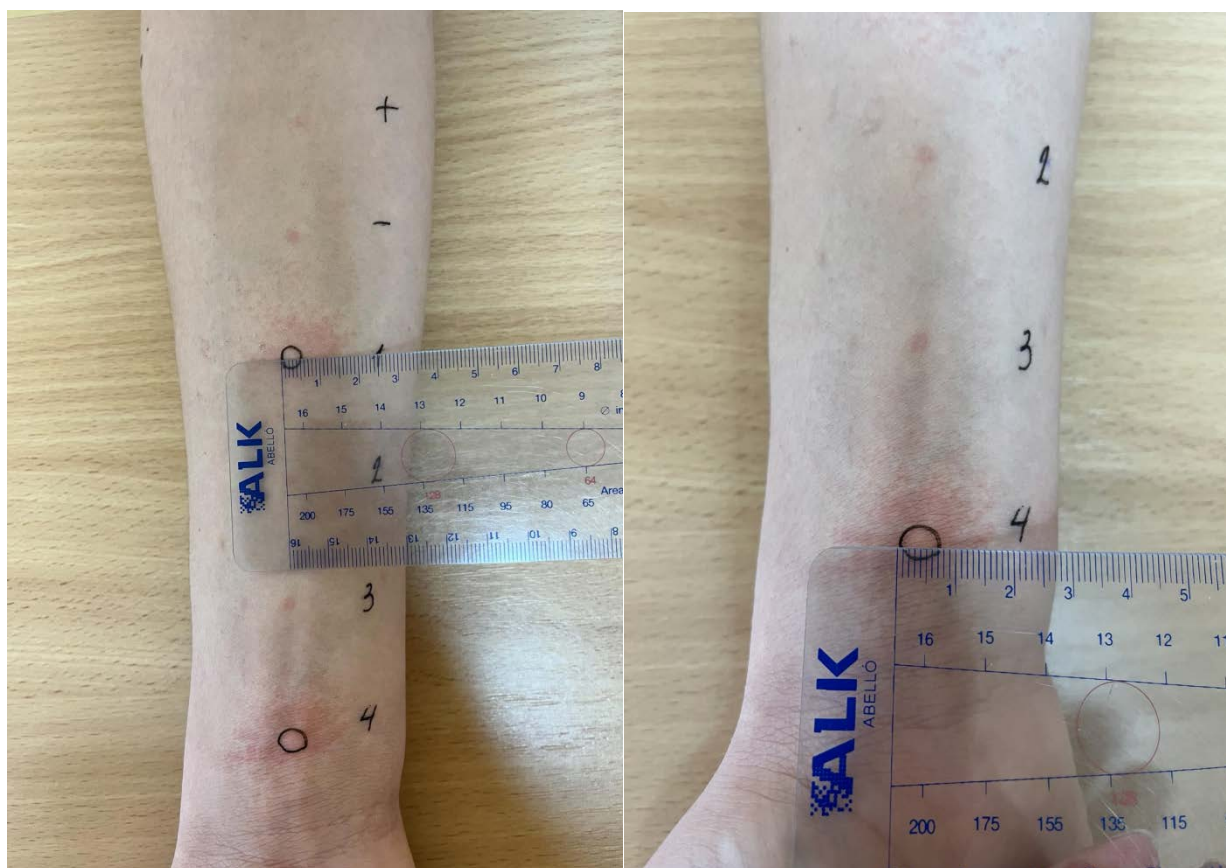


Рисунок 2.2 Оцінка шкірного прик-тестування

Пухир діаметром 3 мм і більше, що супроводжується еритемою, розцінювався як позитивна реакція на алерген (табл. 2.4). Прик-тестування проводилося за умови повної клінічної ремісії алергічного риніту; відсутності шкірних захворювань в стадії загострення, гострих та хронічних інфекційних захворювань, туберкульозу; відміни антигістамінних препаратів не менше, ніж за десять днів до постановки шкірних проб та топічних стероїдних мазей мінімум за 1 місяць до проведення дослідження. У коморбідних пацієнтів було проведено також визначення більш широкого спектру сенсibilізації,

включаючи побутові, грибкові та харчові групи алергенів. Проте, мета та завдання нашого дослідження не включали вивчення даних характеристик, тому прийнято рішення, результати тестування з вищенаведеними видами алергенами не зазначати в результатах дисертаційного дослідження.

Таблиця 2.4

Інтерпретація результатів шкірного алерготестування

Розмір папули (мм)	Трактування результатів
Відсутність папули у місці тестування	Негативний
1-2	Сумнівний
3-7	Позитивний
8-12	Виражено позитивний
13 та більше	Гіперергічний

Забір матеріалу для дослідження відбитку слизової носа на еозинофіли було здійснено за допомогою стерильного тампону, яким проводили 2-3 рази вздовж медіальної поверхні нижньої носової раковини кожної носової порожнини, потім наносили зразок на предметне скло (відмітивши – правий або лівий носовий хід). Предметне скло висушували з послідуочим фарбуванням за методом Романовським-Гімзи. Мікроскопічне дослідження дозволяє здійснити кількісний опис зразку (епітеліальні війчасті клітини, нейтрофіли та еозинофіли, дегрануляція базофільних і еозинофільних/тучних клітин) й виявити зміни клітинного складу. В мазках-відбитках в нормі у здорових дітей відсоток еозинофілів складає до 3% [263].

Базою проведення імунологічного та молекулярно-генетичного дослідження була лабораторія Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету. Для визначення рівнів ІЛ-33 та ST2, було здійснено забір венозної крові в респондентів, яку відбирали з ліктьової вени

зранку, натщесерце. Між прийомом їжі та забором крові минало щонайменше 10 годин. Зразки крові відбирали у кожного учасника дослідження за допомогою вакуумних пробірок VACUETTE® CAT для отримання сироватки крові з активатором згортання та роздільним гелем, 5,0 мл (Greiner Bio-One, Австрія). Потім залишали їх для згортання крові при кімнатній температурі протягом 60 хвилин, після чого пробірки центрифугували при 3000 об./хв впродовж 15 хв. Зразки сироватки крові відбирали та зберігали при -80°C для подальшого визначення в них концентрацій інтерлейкіну-33 та ST2.

Кількісне вимірювання показників інтерлейкіну-33 здійснювали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням набору реагентів для кількісного визначення людського інтерлейкіну-33 «Human IL-33 ELISA Kit» (Invitrogen by Thermo Fisher Scientific Inc., Відень, Австрія) згідно з інструкціями виробника. Рівень ST2 у сироватці крові пацієнтів визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою наборів реагентів «Presage® ST2 Assay» (Critical Diagnostics, Сан Дієго, США) та «Presage® ST2 Control Kit» (Critical Diagnostics, Сан Дієго, США) дотримуючись рекомендацій виробника. Розрахунок отриманих концентрацій інтерлейкіну-33 та ST2 проводили на мікропланшетному фотометрі для імуоферментного аналізу LabLine-026 (LabLine, Австрія).

Експресію генів циркадного молекулярного годинника досліджували за допомогою відбору 27 біозразків букального епітелію ротової порожнини дітей у ранковий (о 8:00) та вечірній (о 20:00) час, крім того хворим на САР (20 пацієнтів) проводили забір зразків букального епітелію через 1 місяць після проведеного лікування. Зібраний матеріал негайно поміщали до пробірки Eppendorf із РНК стабілізуючим розчином (Thermo Fisher Scientific Inc., США) кімнатної температури. Взяті й стабілізовані зразки зберігали при температурі -20°C для подальших досліджень.

Рівень експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* у зразках букального епітелію визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Загальну РНК виділяли з біологічного зразка за допомогою набору реагентів

для виділення й очищення РНК (GeneJET RNA Purification Kit, Thermo Fisher Scientific Inc., США). Для отримання комплементарної ДНК (кДНК) використовували набір реагентів для синтезу кДНК (LunaScript™ RT SuperMix, New England Biolabs, Inc., США).

ПЛР-РЧ проводили на «CFX96™ Real-Time PCR Detection System» («BioRad», США) за використання суміші для кількісної ПЛР із референтним барвником (Luna® Universal Master Mix, New England Biolabs, Inc., США). ПЛР проводили за наступних умов: перший цикл початкової денатурації при 95°C – 60 сек., наступні 45 циклів: 95°C – 15 сек., 60°C – 30 сек.

Послідовність праймерів для визначення експресії генів:

- hPER1

прямий: 5' - AGGTGAGAGTAGCGGAGAG -3';

зворотній: 5' - AGGGAGAGGGCAGGTTAG -3.

- hBMAL1

прямий: 5' - TCAGTGATTTTCATGTCCCCG -3';

зворотній: 5' - CATTTGTGCTCCCCAAATTTCG -3'.

В якості референтного гену використовували ген hGAPDH, послідовність праймерів для його визначення [264]:

прямий: 5' - CCACATCGCTCAGACACCAT -3';

зворотній: 5' - AGTTAACAGCCCTGGTGA -3'.

Для аналізу даних застосовували відносний дельта Ct метод. Розрахунок проводили за формулою $2^{-\Delta Ct}$ [265].

При вивченні одержаних результатів використовували відносний Ct метод, при якому отримували криву ампліфікації для кожного зразка, в якій Ct обернено пропорційний початковій кількості зразка, приводили дані до внутрішнього контролю ΔCt . Зазвичай менший ΔCt вказує на більшу виразність гена в порівнянні з контрольним зразком, тоді як більший ΔCt вказує на меншу виразність. Розрахунок проводили за формулою $2^{-\Delta Ct}$, де 2 – це подвоєння числа копій кДНК після кожного циклу ПЛР, «мінус», тому що

значення C_t обернено пропорційне кількості зразка, ΔC_t – вказує на різницю у порогових циклах між двома реакціями та є внутрішнім контролем C_t .

2.2.4 Методи статистичної обробки даних

Зібрані дані зберігались у файлах програми Microsoft Excel й були розділені на три бази:

- 1) дані, які отриманні в ході ретроспективного дослідження 893 медичних карт;
- 2) дані, отриманні в результаті обстеження 42 хворих із САР та 26 здорових дітей, які були включенні до другого та третього етапів дослідження;
- 3) дані, одержані в ході обстеження 20 хворих із САР та 7 здорових дітей на четвертому та п'ятому етапах дослідження.

Статистичний аналіз проводився за допомогою комп'ютерних програм KyPlot 6.0 (KyensLab Inc.) та GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., SanDiego, CA, США). В залежності від нормальності типу розподілу даних були застосовані параметричні та непараметричні статистичні методи. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка.

Одержані дані обробляли методами описової статистики, відповідно до яких для нормально розподілених кількісних даних проводили обрахунки середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього значення (m) та середньоквадратичного відхилення (σ), а за неправильного розподілу, відмінному від нормального, дані наводили у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху ($Q1-Q3$, перший і третій квартилі). При обрахунку якісних показників (відносних величин) використовували непараметричні методи статистики з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для порівняння кількісних даних використовували непараметричний U критерій Манна-Уїтні при неправильному розподілу, тоді як при правильному – параметричний t -критерій Ст'юдента. Пошук взаємозв'язків між змінними проводився за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном, а при розподілі, відмінному від нормального – за ранговою кореляцією Спірмена та Кендала. Для порівняння даних в обстежених хворих до та після лікування використовували непараметричний парний критерій Уїлкоксона. Для визначення

прогнозування перебігу САР застосовувався покроковий регресійний аналіз. Також проводили відбір значущих маркерів для виявлення незалежних предикторів, використовуючи лінійний регресійний аналіз. Перевірку на адекватність регресії проводили за допомогою F-критерія Фішера. Оцінка якості прогностичної моделі проводилася методом логістичної регресії шляхом використання ROC-аналізу з вибором максимальних чутливості (Se) та специфічності (Sp). Вибір оптимального граничного значення виконували за розрахунком індексу Юдена. Відмінності даних вважали достовірними, якщо рівень значимості p складав $\leq 0,05$ [266, 267].

РОЗДІЛ 3.

РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ МЕДИЧНИХ КАРТ ДІТЕЙ ІЗ СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ, ЯКІ ПРОХОДИЛИ АЛЕРГОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ В КП ПОДКЛ З 2010 ПО 2020 рр

3.1. Аналіз перебігу сезонного алергічного риніту та структури сенсibiliзації у дітей Полтавського регіону за ретроспективним дослідженням в залежності від віку пацієнтів

На базі КП ПОДКЛ були проаналізовані історії хвороб дітей із САР, які перебували у педіатричному відділенні на алергологічних ліжках у період з 2010 по 2020 рр. Ретроспективний аналіз продемонстрував, що у загальній вибірці (893 пацієнта) віком від 3 до 15 років частка хлопчиків виявилась у 2 рази вищою за частку дівчат – 68,0% (607 дітей) порівняно з 32,0% (286 дітей), що відповідає загальній гендерній структурі алергопатології.

За територіальною приналежністю встановлено, що достовірно частіше ($p < 0,001$) серед обстежених дітей превалювали жителі міста (81,8%), в порівнянні з дітьми сільської місцевості (18,2%). Виявлені дані можна пояснити забрудненістю атмосферного повітря, постійною індустріалізацією, безупинними урбанізаційними процесами, які обумовлюють безпосередній вплив на розвиток алергічних захворювань дихальних шляхів [268, 269]

Як видно з рисунка 3.1 частота виявлених та госпіталізованих до КП ПОДКЛ дітей з САР стрімко зросла за останні одинадцять років. Так, у 2015 році в 1,5 рази було більше зареєстрованих дітей з САР на алергологічних ліжках ніж у 2010 році. При порівнянні наступного п'ятирічного періоду, у 2019 році було зафіксовано в 3,6 рази більше хворих, порівняно з 2015 роком. До того ж, наведені дані наглядно демонструють різке зниження госпіталізованих дітей з САР у 2020 році, яке пов'язано з поширеними карантинними заходами у зв'язку з пандемією COVID-19, що не дало змогу

об'єктивно проаналізувати зміни захворюваності. Загалом, після проведення узагальнення даних щодо поширеності САР у дітей Полтавського регіону за десятирічний проміжок часу, нами було зафіксовано підвищення даної алергопатології у 5 разів, що в черговий раз підтверджує дані зарубіжних і вітчизняних досліджень щодо невинного розповсюдження респіраторної алергії у всьому світі як серед дорослого так і дитячого населення [270, 271, 272.].

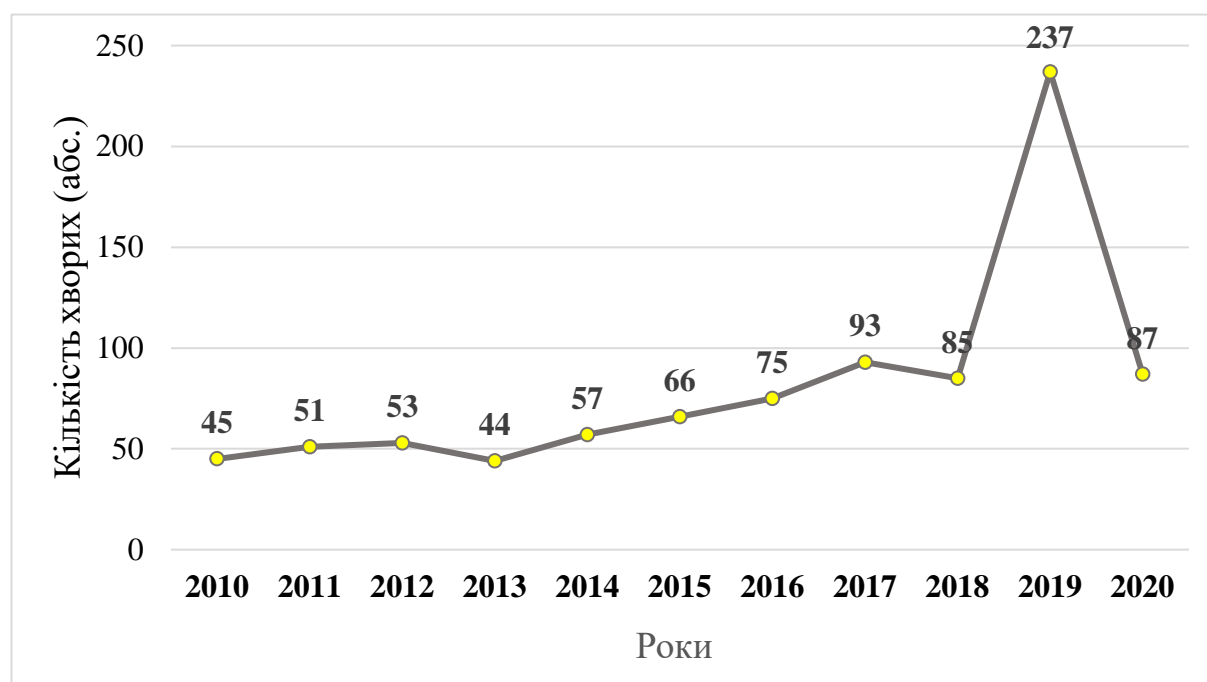


Рисунок 3.1 Частка госпіталізованих дітей із сезонним алергічним ринітом до педіатричного відділення КП ПОДКЛ з 2010 по 2020 рр.

В ході проведеного ретроспективного аналізу, з метою визначення особливостей характеру клініко-діагностичних аспектів САР у дітей Полтавського регіону, усіх пацієнтів було розподілено на три вікові групи: I група – діти дошкільного віку (3-6 років), II група – молодшого шкільного віку (7-10 років) та III група – середнього шкільного віку (11-15 років). Середній вік обстежених дітей в I групі – склав $5,06 \pm 0,08$ років, у II та III групах – $8,58 \pm 0,06$ та $12,85 \pm 0,07$ відповідно.

Серед пацієнтів із САР найбільша кількість випадків захворювання (46,58%) була зареєстрована у віці 11-15 років, що у 3 рази перевищувало групу дітей віком до 6 років (15,79%). Наші дані співпадають з результатами дослідження вітчизняного професора Зайкова С.В. (2016 р.), одержаними в ході визначення вікових особливостей поширеності САР серед дітей Вінниччини, згідно з якими також відмічалось значиме збільшення частоти захворюваності саме серед старшої вікової групи у порівнянні з дітьми молодшого віку.

За результатами багаточисельних досліджень встановлено, що АР розпочинається ще у дошкільному віці [273, 274]. У більшості випадків (до 70%) дебют АР відбувається до 6 років, проте практично у половини з них, правильний діагноз встановлюється лише через 5-6 років з моменту початку захворювання. Субклінічна сенсibiliзація, яка часто передує АР, реалізується у більш як половини дітей, навіть якщо вони не мають симптомів ще у дошкільному віці (3-6 років). Однак, з віком (частіше до 8 років), у цих дітей згодом можуть розвинути симптоми АР. За епідеміологічними даними міжнародної програми ISAAC, АР є найбільш поширеним хронічним захворюванням саме серед підлітків у віці 10-15 років, але залишається недиагностованим майже у 40 % дітей [275].

Отримані нами результати також можуть свідчити про несвоєчасну верифікацію САР (основною причиною якого може бути пізнє звернення пацієнтів за лікувально-консультативною допомогою та тривале симптоматичне самолікування препаратами, що маскують перебіг основного захворювання), що створює нові перспективи для розробки оптимізованих стратегій виявлення хворих на ранніх етапах розвитку алергічного захворювання з урахуванням новітніх діагностичних можливостей.

Відповідно до рис. 3.2, серед хворих із сезонним алергічним ринітом за статевим розподілом в залежності від віку не було виявлено відмінностей, дані були майже аналогічними із загальною вибіркою, що в черговий раз

підтвердило загально визнані гендерні характеристики поширеності захворювання серед осіб чоловічої статі.

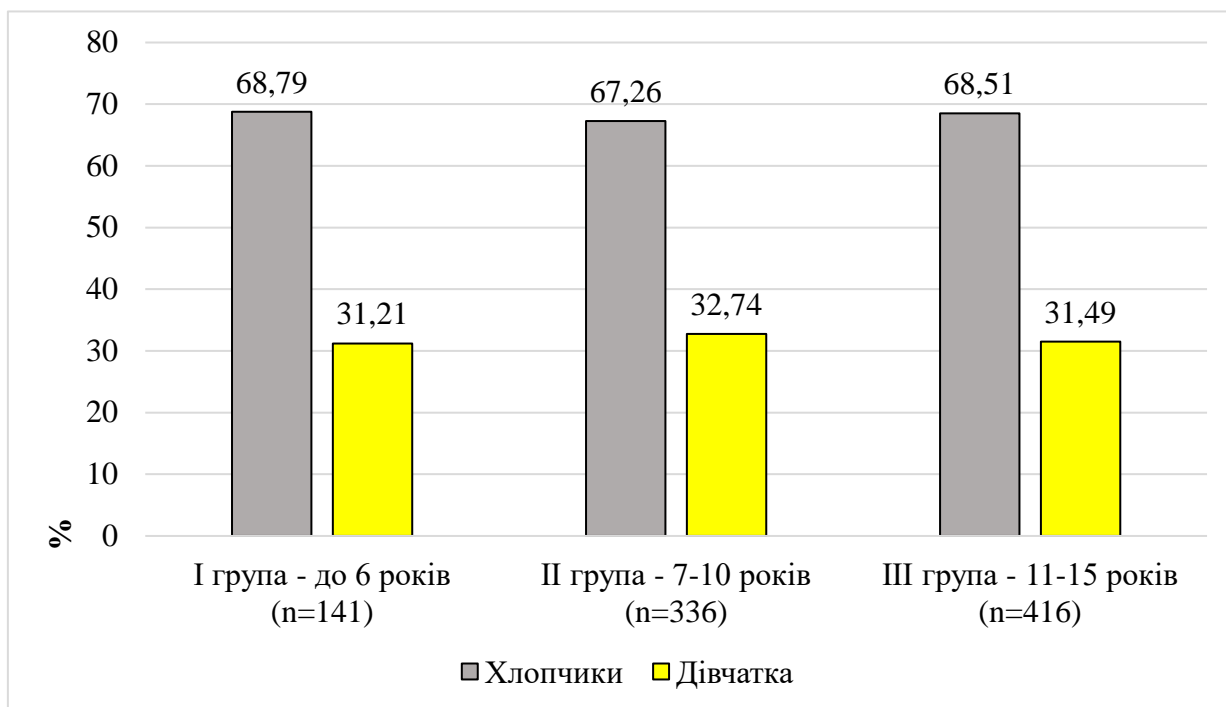


Рисунок 3.2 Гендерний розподіл обстежених дітей із сезонним алергічним ринітом в залежності від віку

Наразі досить багато робіт, що повідомляють про високий відсоток співіснування різних алергічних захворювань у одного того ж пацієнта, який, крім основного діагнозу, має високу ймовірність розвитку іншого алергічного захворювання [270, 276]. Це пояснюється концепцією про еволюцію atopічного маршу або ж теорію єдиних дихальних шляхів, особливо у пацієнтів із АР. Окрім того, слід також пам'ятати, що atopічний дерматит може трансформуватися не лише в бронхіальну астму, але й в алергічний риніт, або навіть, проявлятися в поєднанні обох патологій – АР та БА. Даний факт неодноразово був підтверджений зарубіжними дослідженнями на великій популяції дітей, де продемонстровано, що у дітей до 12 років, АД у 3 рази підвищує ризик розвитку АР [277]. Крім того, діти які страждають на бронхіальну астму у поєднанні з atopічним дерматитом мають більш високий ризик розвитку алергічного риніту.

Аналізуючи отримані дані, нами було виявлено, що найбільш часто серед дітей із САР виявлялися наступні супутні захворювання – алергічний кон'юнктивіт (АК), рецидивуючий обструктивний бронхіт (РОБ), БА, АД, медикаментозна алергія (МА) та гостра кропив'янка (ГК). В результаті виявлення поєднання таких нозологій, ми проаналізували та порівнювали частоту виникнення сезонного алергічного риніту з іншими алергічними захворюваннями серед дітей трьох різних вікових груп.

Так серед дітей дошкільного віку було виявлено, що кожний п'ятий (21,28%) із них мав ізольований САР (рис 3.3). Проте, найбільше привертає до себе увагу те, що САР у поєднанні з РОБ реєструвався майже в кожного третього (27,66%) хворого. Дане поєднання захворювань було статистично значимо вищим у порівнянні з пацієнтами із САР й БА та САР й АД ($\chi^2=5,36$ та $\chi^2=4,65$; $p<0,05$ – для обох груп відповідно). Отримані результати підтверджуються даними, як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, адже часті бронхообструкції в даному віковому періоді є вагомим фактором ризику реалізації бронхіальної астми [278, 279]. Саме дане поєднання є важливою рисою коморбідності алергопатології у дітей дошкільного віку, що обов'язково слід враховувати при подальшому веденні таких пацієнтів.

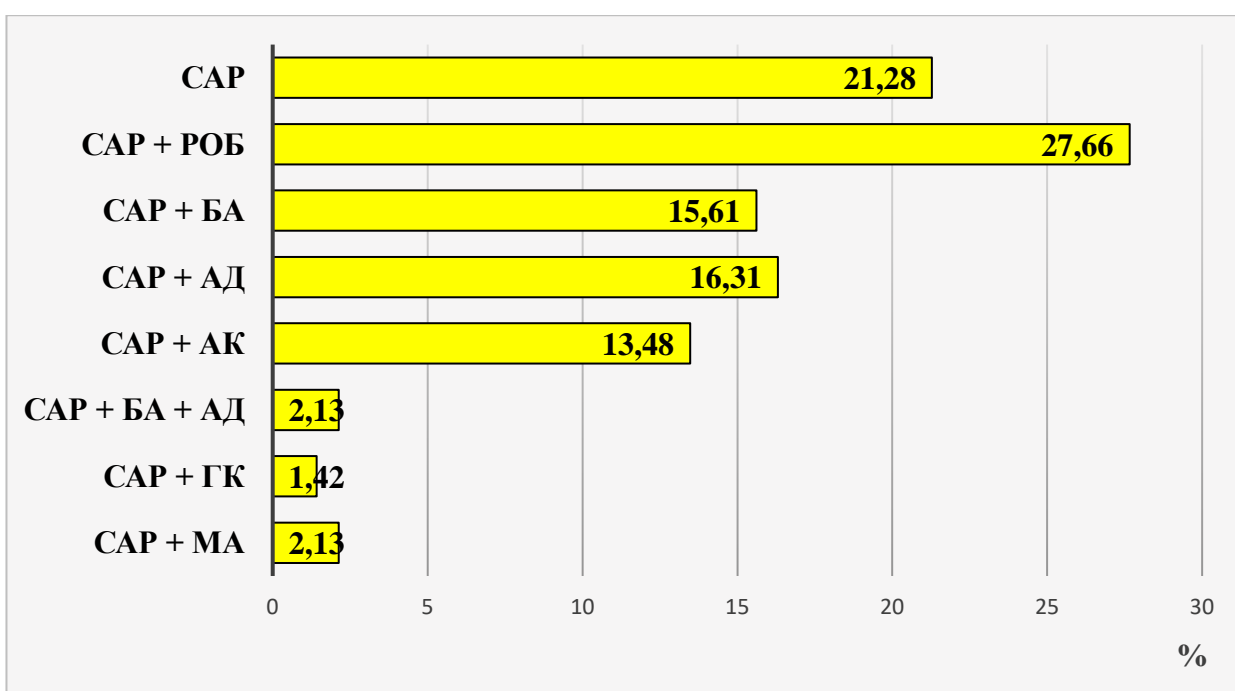


Рисунок 3.3 Частота співіснування сезонного алергічного риніту з іншими коморбідними станами серед дітей до 6 років

За даними ретроспективного дослідження, серед хворих молодшого шкільного віку (7-10 років), нами було виявлено, що ізольований САР був також у кожного п'ятого пацієнта (22,02%), тоді як майже третина (30,06%) – мали супутній алергічний кон'юнктивіт (рис. 3.4). Слід зауважити, що у даній віковій групі дітей поєднання САР та БА було статистично значимо вищим у порівнянні з дітьми із САР й РОБ ($\chi^2=6,02$; $p<0,05$) та САР й АД ($\chi^2=17,56$; $p<0,001$) відповідно.

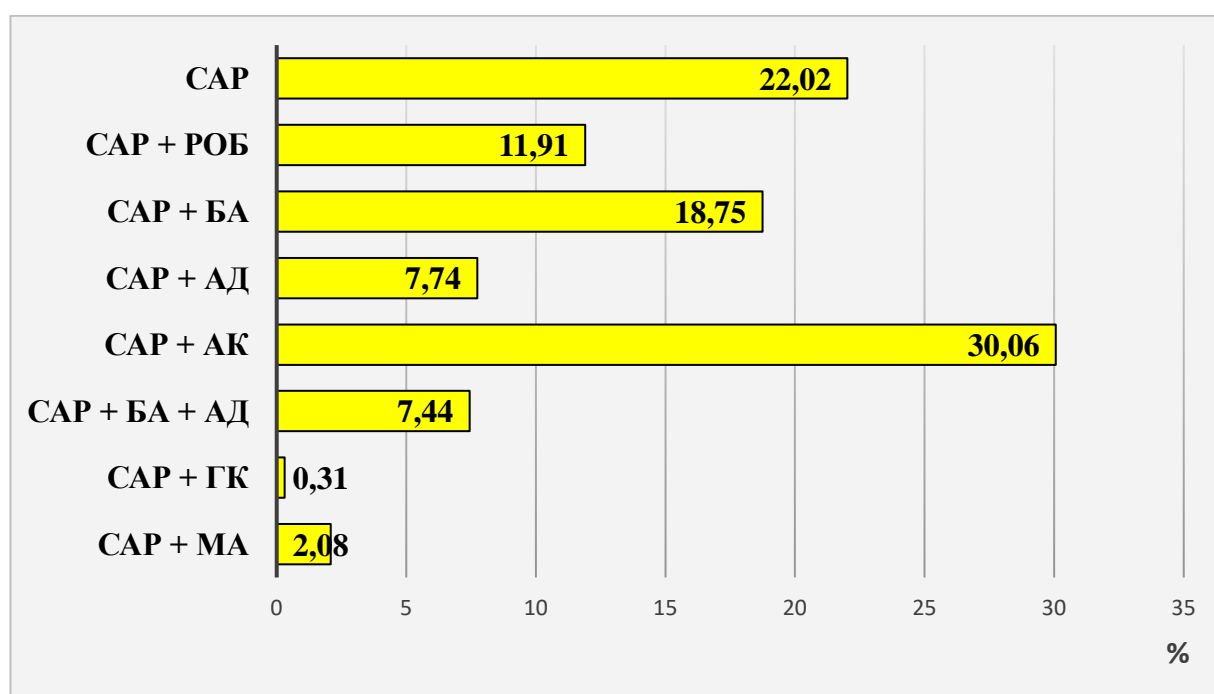


Рисунок 3.4 Частота співіснування сезонного алергічного риніту з іншими коморбідними станами серед дітей 7-10 років

Серед дітей середнього шкільного віку САР найбільш часто (у кожній четвертій дитині, 25,0%) поєднувався з бронхіальною астмою (рис. 3.5). Відповідно до зарубіжних літературних даних саме асоціація цих захворювань демонструє сильну епідеміологічну кореляцію [280]. Другу позицію в структурі коморбідності в даній віковій групі зайняв супутній алергічний

кон'юнктивіт, який реєструвався практично у кожного п'ятого пацієнта (19,23%). Хоча обидві алергопатології, можна розглядати як тривіальні, проте їхній вплив на загальне самопочуття та якість життя пацієнтів є значимим [281, 282]. Частка поєднання САР та БА майже у 3 рази перевищувала співіснування САР й РОБ та більше, ніж у 4 рази САР й АД ($p < 0,001$). Даний факт в черговий раз підтверджує те, що алергічний риніт є важливим фактором ризику розвитку бронхіальної астми та досить часто може провокувати її загострення, що призводить до неконтрольованого перебігу захворювання [283, 284, 285, 286].

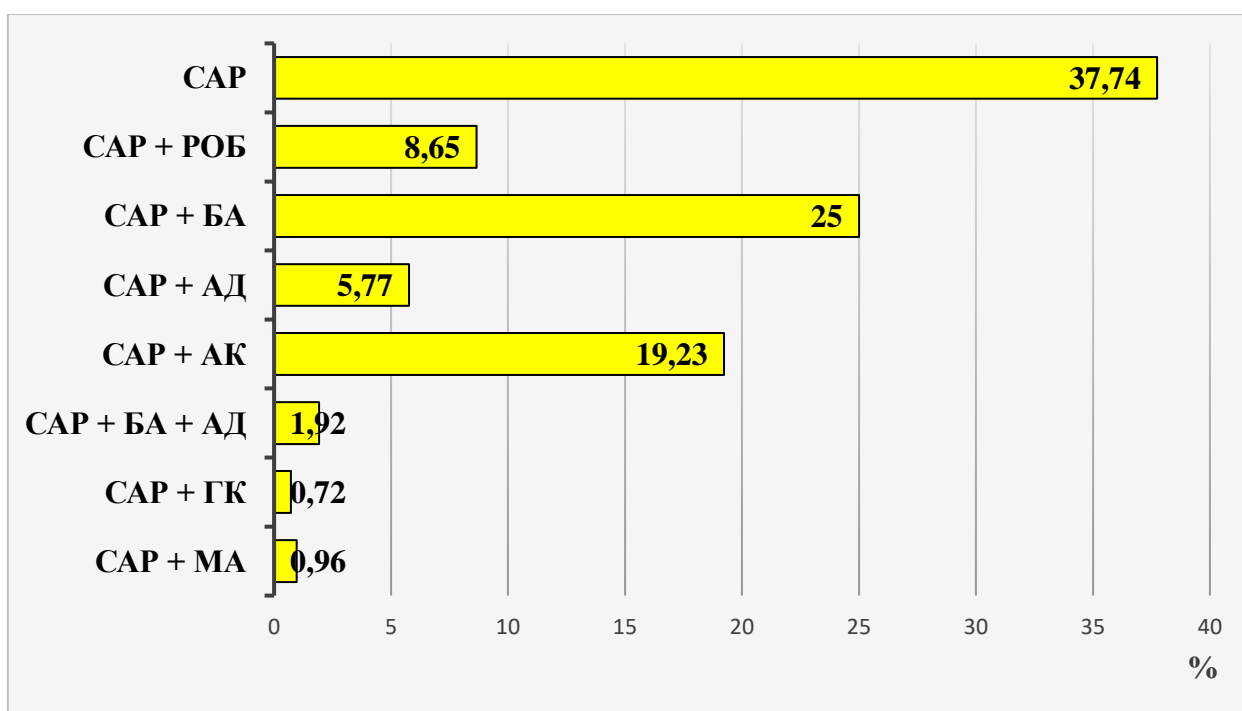


Рисунок 3.5 Частота співіснування сезонного алергічного риніту з іншими коморбідними станами серед дітей 11-15 років

Проведення аналізу частоти поєднання САР із супутньою алергопатологією у обстежених дітей між різними віковими групами дозволив виявити, більш часте співіснування САР та РОБ у групі дітей дошкільного віку, що достовірно перевищувало відсоток показників аналогічної комбінації в інших вікових групах ($\chi^2=16,72$, $p < 0,001$ для дітей 7-10 років та $\chi^2=30,63$, $p < 0,001$ – у пацієнтів 11-15 років відповідно). Частота поєднання САР та АД у дітей цієї ж групи (пацієнти до 6 років) також була статистично значимо вищою

(більш, ніж у 2 рази) в порівнянні з хворими молодшого ($\chi^2=7,02$; $p<0,01$) та майже у 3 рази – хворими середнього ($\chi^2=13,61$; $p<0,001$) шкільного віку. Таким чином, отримані нами результати співпадають із даними інших науковців щодо піку маніфестації atopічного дерматиту в даному віковому періоді [287].

Слід зазначити, що частка пацієнтів із САР та супутнім АК (30,06%) серед дітей 7-10 років ($p<0,001$; $\chi^2=13,64$) було достовірно вищою в порівнянні з даними середнього шкільного (19,23%; $\chi^2 = 11,34$; $p<0,001$) та дошкільного (13,64%; $\chi^2 = 13,64$; $p<0,001$) віку відповідно.

Серед дітей молодшого шкільного віку ми спостерігали істотну розбіжність у поширеності поєднаного перебігу САР з БА та АД у порівнянні з дітьми інших вікових груп: 7,44 % проти 2,13% у хворих дошкільного віку ($\chi^2=4,16$; $p<0,05$) та 7,44 % проти 1,92 % у респондентів 11-15 років ($\chi^2=12,05$; $p<0,001$). Достовірно більша асоціація такої коморбідності у другій групі хворих в черговий раз підтверджує вікові етапи розвитку еволюції atopічного маршу [288, 289].

Слід зазначити, що у кожній четвертій дитині (25,0%) середнього шкільного віку поряд із САР реєструвалася бронхіальна астма на противагу дітей дошкільного та молодшого шкільного віку (15,60%, $\chi^2=4,96$ та 18,45%, $\chi^2=4,06$ відповідно, $p<0,05$ для обох порівнянь). Таку частку поєднання САР з БА у дітей 11-15 років можна пояснити високим ризиком трансформації алергічного риніту в більш тяжкі форми atopічного маршу, що співпадає з напрацюваннями багатьох інших дослідників [290]. Окрім того, значимим є превалювання частки ізольованого САР серед пацієнтів даної вікової групи у порівнянні з обстеженими віком 3-6 років – 37,7% проти 21,3% ($\chi^2=12,07$; $p<0,001$) та пацієнтів 7-10 років – 37,7 % проти 22,0% ($\chi^2=15,35$; $p<0,001$).

Проаналізувавши розповсюдженість основних симптомів в залежності від віку пацієнтів нами було встановлено основні характеристики клінічного перебігу сезонного алергічного риніту (таблиця 3.1). Найпоширенішим симптомом серед усіх груп дітей була ринорея, яка спостерігалася у 86% випадків. Варто зазначити, що частка рясних виділень з носа та чхання у

пацієнтів шкільного віку істотно перевищували відсоткові значення дітей дошкільного віку ($p < 0,01$). Свербіж носа турбував кожного четвертого (26,95%) хворого із САР віком до 6 років, кожного третього (34,82%) – віком 7-10 років та, більше ніж, в половину пацієнтів – старше 11 років (63,46%), що статистично значимо перевищувало пацієнтів першої та другої груп ($p < 0,001$). Такий клінічний симптом як кашель, не залежно від періоду дитячого віку, турбував практично кожного другого пацієнта із САР й часто провокувався затіканням слизу по задній стінці глотки, що на етапі диференційної діагностики з вірусними ринітами і/або риносинуситами в період сезонних респіраторних захворювань нерідко ускладнює верифікацію сезонного алергічного риніту. Нами не було виявлено суттєвих розбіжностей у поширеності інших симптомів алергічного риніту (закладеності носа та порушення нюху) серед обстежених груп залежно від віку ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1

Поширеність основних клінічних симптомів сезонного алергічного риніту серед дітей різних вікових груп

Симптоми	I група (n=141) абс. (%)	II група (n=336) абс. (%)	III група (n=416) абс. (%)
Ринорея	114 (80,85)	258 (76,79)	398 (95,67) ^{##ΔΔ}
Закладеність носа	54 (38,04)	135 (40,18)	193 (46,39)
Свербіж носа	38 (26,95)	117 (34,82)	264 (63,46) ^{###ΔΔΔ}
Чхання	36 (25,53)	139 (41,37) ^{**}	156 (37,50) ^{##}
Кашель	80 (56,74)	177 (52,68)	199 (47,84)
Відчуття затікання слизу по задній стінці глотки	12 (8,51)	40 (11,90)	42 (10,10)
Порушення нюху	6 (4,26)	17 (5,06)	26 (6,25)

Примітка: ** – достовірність показників в порівнянні між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, $p < 0,01$;

– достовірність різниці між показниками 1-ї та 3-ї груп, $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

$\Delta\Delta$ – достовірність різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп, $p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$ – $p < 0,001$.

Згідно міжнародного погоджувального документу ARIA, класифікація АР базується на тяжкості та частоті симптомів. Також відомо, що тривалість та частота загострень алергічного захворювання залежить від безпосереднього часу контакту з алергеном та його концентрації в повітрі, погодних умов клімату, місцевої рослинності та наявності чутливості до декількох груп пилкових алергенів.

Враховуючи вираженість симптомів у період загострення та негативний вплив на повсякденну активність за катamnестичними даними, нам вдалося встановити, що в усіх трьох вікових групах переважав середній ступінь тяжкості САР (рис. 3.6). Крім того, серед когорти дітей третьої групи за даною ознакою було достовірно вище превалювання у порівнянні з іншими групами ($p < 0,01$). Легкий перебіг захворювання статистично значимо вище спостерігався у дітей першої групи (41,84 %) у порівнянні з другою (31,85%; $\chi^2 = 3,95$; $p < 0,05$;) та третьою групами (23,7%; $\chi^2 = 26,84$; $p < 0,001$). Тяжкий ступінь перебігу САР зайняв майже рівнозначну позицію як серед дітей молодшого, так і середнього шкільного віку (17,26% та 18,51% відповідно), й був статично значимішим у порівнянні з першою групою пацієнтів ($p < 0,05$ для обох груп). Таким чином, ступінь тяжкості перебігу алергічного риніту, першочергово залежить від вираженості клінічних проявів, анамнезу та тривалості захворювання та відповіді на протокольну терапію.

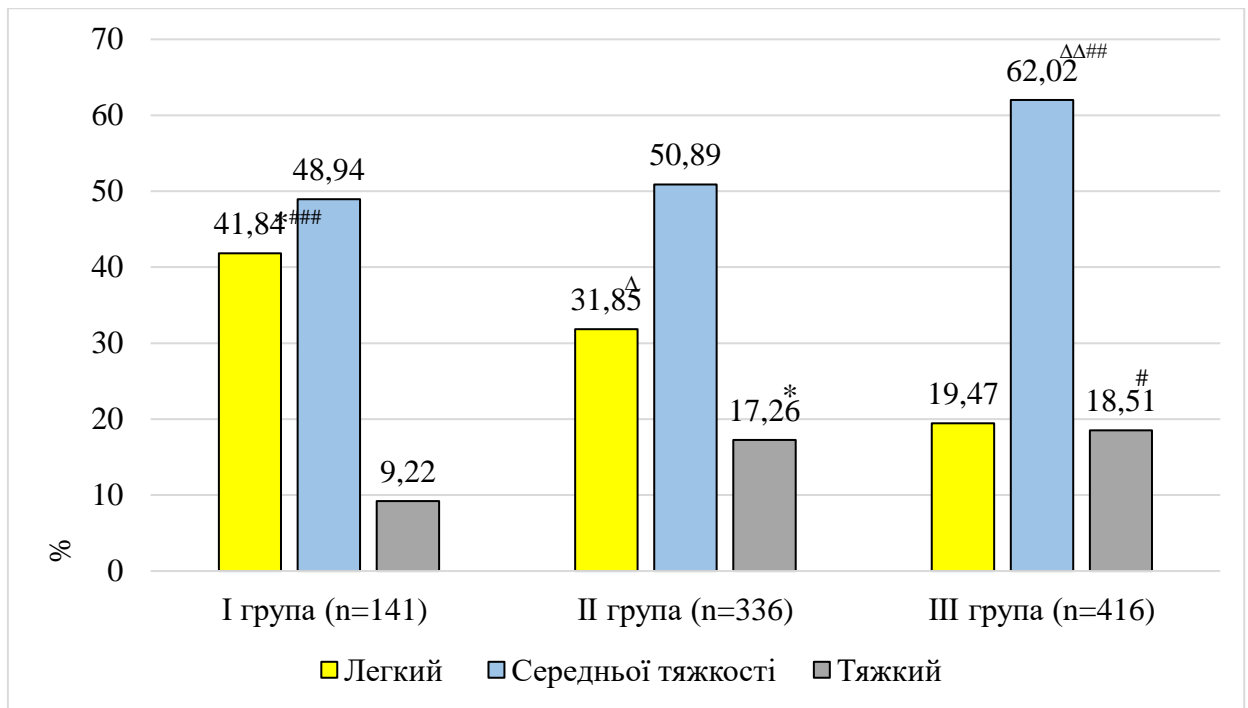


Рисунок 3.6 Ступінь тяжкості сезонного алергічного риніту у дітей в залежності від віку

Примітка: * – достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп, $p < 0,05$;

– достовірність різниці між показниками 1-ї та 3-ї груп, $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$;

Δ – достовірність різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп $p < 0,05$; ΔΔ – $p < 0,01$;

Для аналізу структури сенсibilізації пилокві алергени були розділені на три групи, залежно від періоду пікового цвітіння. Перша група АГ включала дерева, період цвітіння яких припадає на весняні місяці. Друга група охоплювала рослини, які пилюються влітку, зокрема злакові та трави. Третю групу дослідження представляли бур'яни, які виділяють пилок влітку та восени. Аналізу підлягали результати шкірного прик-тестування з позитивною сенсibilізацією до пилкового алергену, яка визначалася за розміром папули ≥ 3 мм (кількісний показник), що еквівалентно сенсibilізації «++» та більше (якісне значення).

За даними проведеного алерготестування було встановлено, що серед дітей дошкільного віку першу позицію зайняла сенсibilізація лише до однієї групи пилкових алергенів – 67 (47,52%), тоді як у пацієнтів молодшого та

середнього шкільного віку, найбільшу частку склали пацієнти із сенсibilізацією до двох груп алергенів – 131 (38,99%) та 171 (41,11%) відповідно (табл. 3.2). Як видно з наведених даних, практично в третини (123 дитини; 29,57%) пацієнтів віком від 11 до 15 років відмічалася полісенсibilізація (до трьох груп алергенів), що є достовірно вищою ($p < 0,05$) порівняно з іншими групами хворих. Проте, у даній віковій групі, чутливість до однієї групи алергенів була найнижчою, на відміну від пацієнтів першої та другої груп й становила – 47,52% ($\chi^2 = 14,74$; $p < 0,001$) та 38,09% ($\chi^2 = 6,05$; $p < 0,05$) відповідно. Отримані дані свідчать про те, що при більш тривалішому перебігу САР, відмічається тенденція розширення спектру сенсibilізації до більшої кількості пилкових алергенів.

Таблиця 3.2

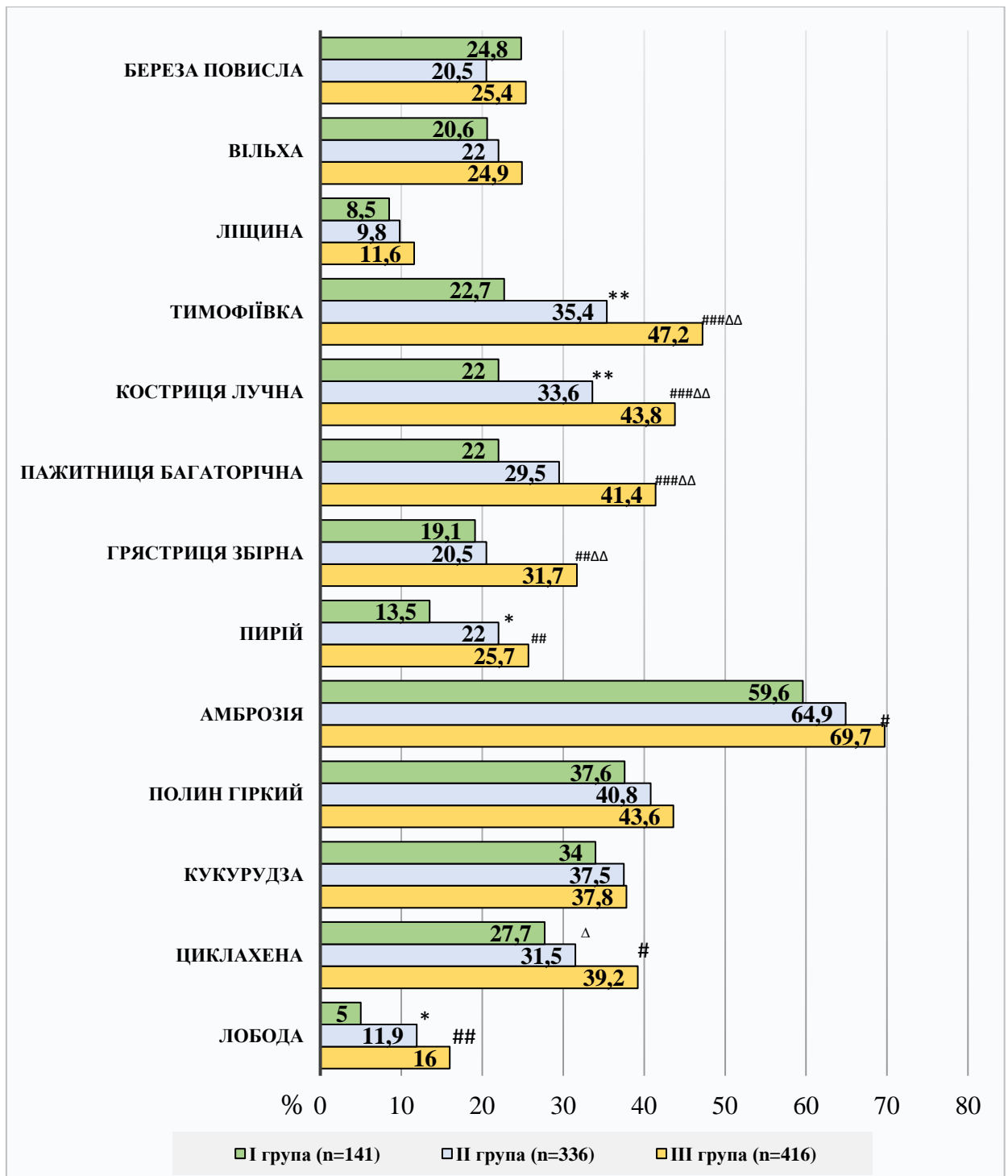
Порівняльна характеристика сенсibilізації до різних груп пилкових алергенів у дітей з сезонним алергічним ринітом в залежності від віку

Сенсibilізація	I група (n=141)	II група (n=336)	III група (n=416)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
До 1 групи алергенів	67 (47,52) ^{###}	128 (38,09) ^Δ	122 (29,33)
До 2-х груп алергенів	47 (33,33)	131 (38,99)	171 (41,11)
До 3-х груп алергенів	27 (19,15)	77 (22,92)	123 (29,57) ^{#Δ}
Дерева	49 (34,75) [*]	78 (23,21)	178 (42,79) ^{ΔΔΔ}
Злаки	71 (50,35)	205 (61,01) [*]	291 (69,95) ^{###ΔΔ}
Бур'яни	122 (86,52)	295 (87,80)	359 (86,30)

Примітка: * – достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп, $p < 0,05$; # – достовірність різниці між показниками 1-ї та 3-ї груп, $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$; Δ – достовірність різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп $p < 0,05$; ΔΔ – $p < 0,01$; ΔΔΔ – $p < 0,001$.

При порівнянні чутливості до різних груп пилоквих алергенів в залежності від віку дітей, отримані нами результати свідчать про відсутність суттєвих відмінностей. Серед усіх трьох вікових категорій хворих на САР найвищою була сенсibilізація до бур'янів (86,6%), а найменший відсоток гіперчутливості встановлено до дерев (40%). При цьому було продемонстровано, що серед усіх учасників дослідження чутливість до пилоквих злаків займала друге місце (63,4%). Також отримали значення, які показують, що у дітей віком 11-15 років частота сенсibilізації до злаків та дерев була статистично вищою, ніж у дітей молодшого шкільного віку ($\chi^2=6,22$; $p<0,01$ та $\chi^2=32,72$; $p<0,001$ відповідно). Також, у даній групі пацієнтів реєструвалася статистично вища достовірність чутливості до злаків у порівнянні з дітьми дошкільного віку ($\chi^2=16,92$; $p<0,001$).

При вивченні спектру причинно-значимих пилоквих алергенів у досліджуваних групах дітей з САР за даними ретроспективного аналізу, враховувалася чутливість до пилоквих дерев – берези повислої, вільхи та ліщини; злакових трав – грястриці збірної, костриці лучної, пажитниці багаторічної, пирію та тимофіївки; бур'янів – амброзії, кукурудзи, лободи, полину гіркою та циклахени. Так, у загальній структурі пилоквих сенсibilізації, серед усіх вікових груп, перше місце займає алерген амброзії (рис. 3.7). При цьому у третій віковій групі частка дітей із сенсibilізацією до даного алергену є статистично значимо вищою ($\chi^2=4,47$; $p<0,05$) порівняно з показниками першої групи пацієнтів. Друге та третє місце серед бур'янів посіли алерген полину гіркою та циклахени. Найвищий відсоток сенсibilізації до пилоквих циклахени відмічався у дітей середнього шкільного віку, серед яких більше, ніж третина дітей (39,22%) мали чутливість до даного алергену. Крім того, її показник у цій групі респондентів реєструвався достовірно частіше у порівнянні з першою ($\chi^2=5,59$; $p<0,05$) та другою ($\chi^2=5,59$; $p<0,05$) групами й зайняв четверту сходинку серед алергенів бур'янів, тоді як сенсibilізація до лободи була на останньому місці в рейтингу.



Примітка: * – достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$;

– достовірність різниці між показниками 1-ї та 3-ї груп, $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$;

Δ – достовірність різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп, $p < 0,05$; ΔΔ – $p < 0,01$.

Рисунок 3.7 Структура сенсibiliзації причинно-значимих пилоквих алергенів у дітей з сезонним алергічним ринітом

Слід зазначити, що серед пацієнтів третьої групи достовірно частіше реєструвалися позитивні шкірні тести до пилку зернових культур у порівнянні з першою та другою групою, а саме – тимофіївки 47,2% ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), костриці лучної – 43,8% ($p < 0,001$ та $p < 0,01$ відповідно), пажитниці багаторічної – 41,4% ($p < 0,001$ для обох груп), грядстриці збірної – 31,7% ($p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно), пирію – 25,7% ($p < 0,01$ лише з першою групою).

Таким чином, згідно отриманих результатів проведеного ретроспективного аналізу нами було встановлено, що у дослідженні коморбідності САР існує певний зв'язок з віком дитини. Так, діти віком до 6 років найчастіше мають поєднання САР з рецидивуючим обструктивним бронхітом та атопічним дерматитом, тоді як у дітей 7-10 та 11-15 років – з алергічним кон'юнктивітом та бронхіальною астмою.

Проведене дослідження продемонструвало, що маніфестація симптомів САР відрізнялася в залежності від віку дитини та ступеню тяжкості захворювання. Серед усіх вікових груп найпоширеніший був середній ступінь тяжкості алергічного риніту.

Згідно із результатами шкірного алерготестування, у групі дітей дошкільного віку найбільш поширеною була сенсibiliзація до однієї групи алергенів, тоді як у дітей молодшого та середнього шкільного віку – до двох груп. У всіх дітей із сезонним алергічним ринітом у Полтавському регіоні, незалежно від віку, основним алергеном, що викликав захворювання була амброзія. Серед інших алергенів, які займають провідні позиції, слід відзначити пилок полину, який увійшов до трійки найпоширеніших алергенів. Збільшена чутливість до алергену кукурудзи була частішою у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, а до тимофіївки – у дітей середнього шкільного віку. Таким чином, можна стверджувати, що у пацієнтів з тривалим перебігом сезонного алергічного риніту розширюється спектр чутливості до пилкових алергенів, а також збільшується перелік атопічних захворювань, що свідчить про потенційний взаємозв'язок між даними станами.

3.2 Динаміка структури пилкової сенсibiliзації у дітей із сезонним алергічним ринітом Полтавської області за період з 2010 по 2020 рр.

Згідно проведеного ретроспективного аналізу результатів шкірного алерготестування зі стандартизованими групами пилкових алергенів, представленому на рисунку 3.8, нам вдалося визначити динаміку структури сенсibiliзації серед найбільш поширених аероалергенів з групи бур'янів, злакових та дерев.

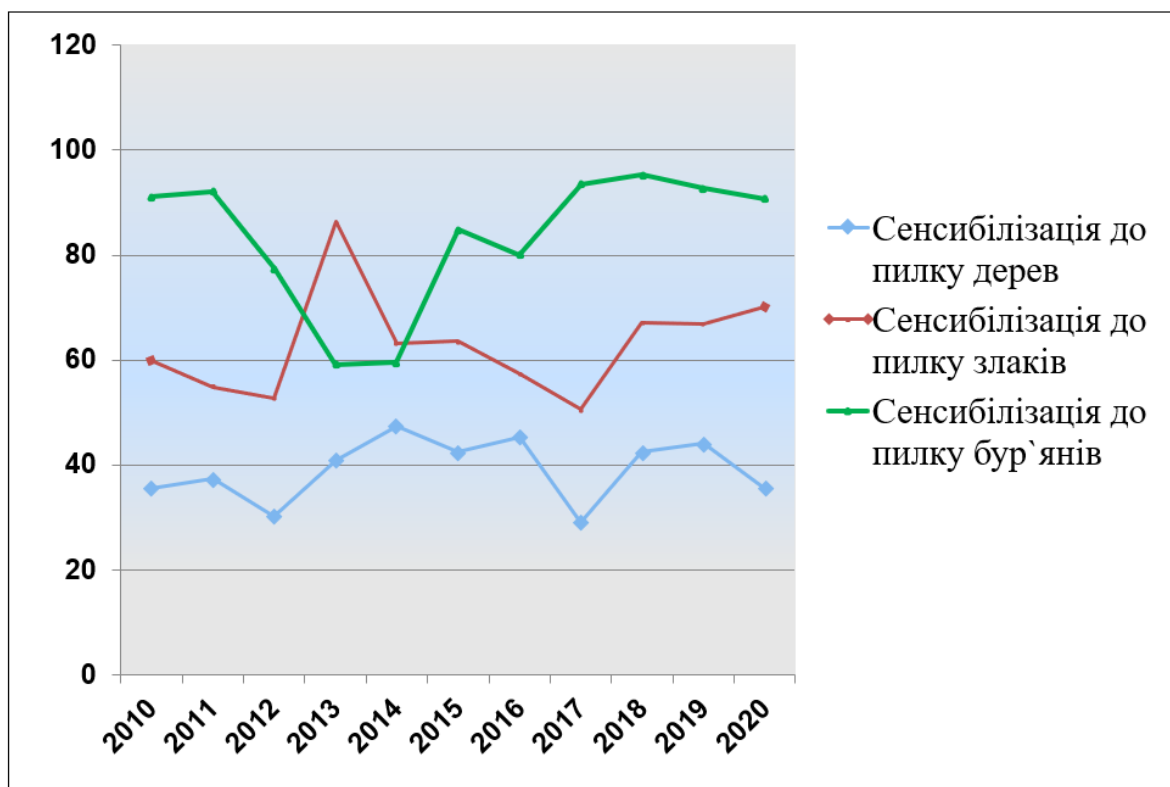


Рисунок 3.8. Характеристика динаміки структури пилкової сенсibiliзації у дітей з сезонним алергічним ринітом Полтавського регіону з 2010 по 2020 рр.

Найбільшою була частка пацієнтів із сенсibiliзацією до пилку бур'янів, яка становила 86,6% від загального числа обстежених. Мінімальний показник був зареєстрований у 59,1 % дітей з АР в 2013 р., й мав статистично значиму тенденцію до зростання у 2018 р. (95,3%; $p=0,001$), продовжуючи займати стабільно високу позицію в наступних роках. На противагу цьому, у 2013 р., найвищою була чутливість до злакових (тонконогових) (86,4%) зі зворотною

достовірною регресією до мінімальних значень (50,5%) у 2017 р. ($p=0,001$), й невеликим зростанням в послідуючі три роки. При цьому, родина представлених однодольних квіткових рослин зберігала другу сходинку в структурі сенсibilізації пацієнтів з алергічним ринітом (63,4 %).

Останнє місце, відповідно, зайняла сенситизація до пилку дерев, чутливість до якої була виявлена менше, ніж в половини хворих (40%). Частота діагностованих сенсibilізованих випадків була також варіабельною, з піковими показниками (47,4%) в 2014 році та наступним достовірним зниженням в 2017 р. (29,0%; $\chi^2=4,39$; $p=0,036$). В цілому, в період з 2018 по 2020 роки, прослідковано чітку загальну спрямованість на зростання сенсibilізації до всіх груп аероалергенів.

За даними оцінки пилкової сенсibilізації до бур'янів встановлено, що найвищий потенціал алергізації мала амброзія, чутливість до якої виявлена більше, ніж в половини (65,6%) хворих із САР (рис. 3.9). Частота діагностованих випадків мала достовірне збільшення в 2 рази за період з 2014 по 2018 роки (з 38,6% до 77,6% відповідно; $\chi^2=20,5$; $p=0,001$). Згідно аналізу клінічної симптоматики, саме сенсibilізація до даного алергену обумовлювала середньо-тяжкий та більш тяжкий й тривалий перебіг загострення хвороби. Крім того, варто відмітити факт широкого розповсюдження пилкування амброзії на території як нашої області, так і в сусідніх східно-південних регіонах, відповідно до загально-статистичних даних аеропалінологічного моніторингу країни (за даними проф. В.В. Роднікової). Тому, актуальним залишається активне виявлення категорій осіб з схильністю до респіраторної алергії, викликаной пишком амброзії для своєчасної та комплексної організації лікувально-профілактичних заходів.

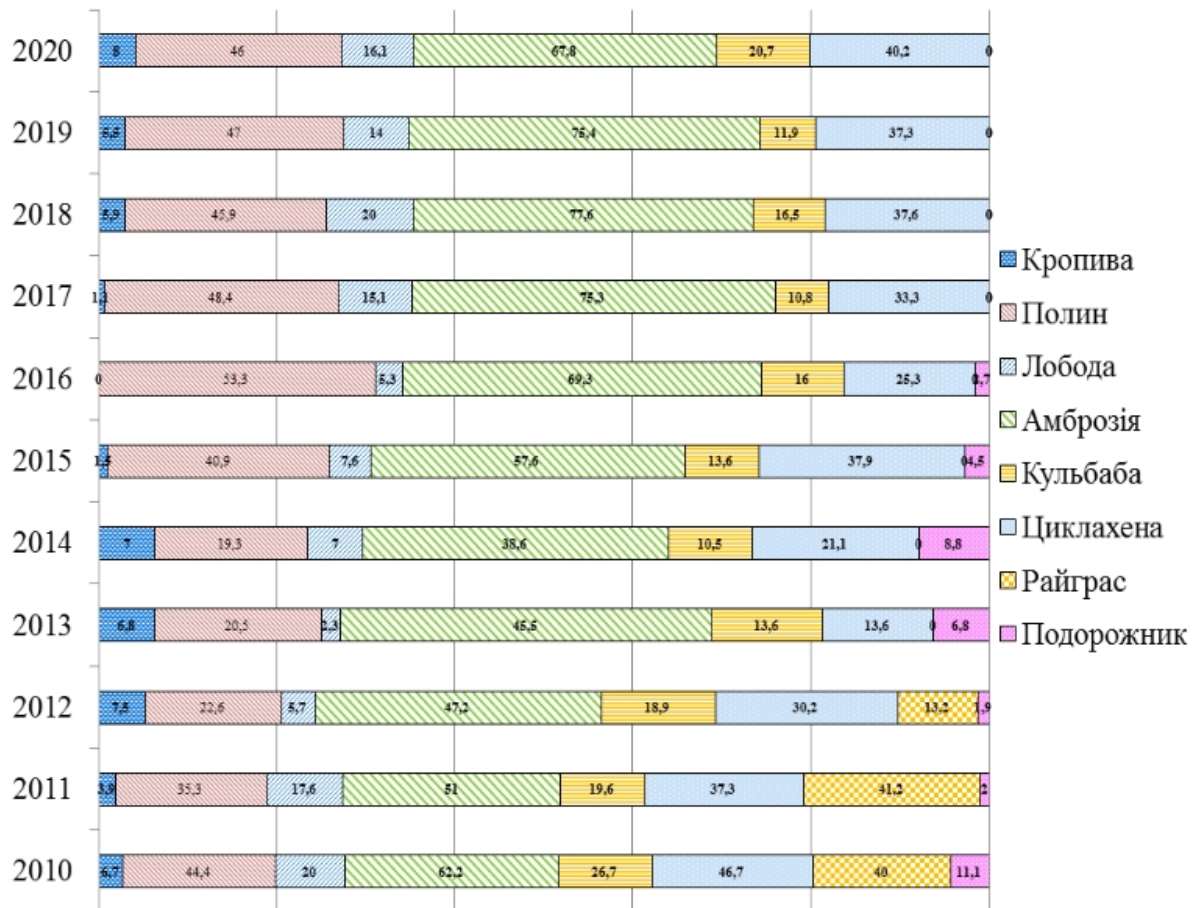


Рисунок 3.9 Динаміка структури сенсibiliзації до *пилку бур'янів* у дітей з сезонним алергічним ринітом з 2010 по 2020 рр.

Серед представлених результатів аналізу звертає на себе увагу гіперчутливість до полину, яка стабільно займає 2-гу позицію після амброзії. Протягом тривалого періоду спостереження (2010-2014) відмічалися періоди незначного спаду сенсibiliзації до полину з наступною статистично значимою тенденцією до його зростання ($\chi^2=14,4$; $p=0,001$) й реєстрацією практично у кожного другого пацієнта (min-45,9%; max-53,3%) впродовж наступного періоду спостереження (2015-2020).

Отримані результати ретроспективної інтерпретації шкірного алерготестування зафіксували наявність гіперсенсibiliзації до циклахени в кожного третього (34,2%) пацієнта з групи спостереження. Статистичний аналіз демонструє достовірне зростання показника чутливості з 13,6% в 2013 році до 40,2% в 2020 р. ($p=0,01$; $\chi^2 = 8,4$). Даний факт можна пояснити його

високою перехресною реактивністю з пилком полину, амброзії та кульбаби за рахунок стійкого алергенного протеїну. Оцінка динаміки загальної структури пилкової сенсibilізації серед бур'янів дозволила також встановити приналежність до топової п'ятірки кульбаби та лободи, чутливість до яких була виявлена в 15,2% й 12,7% випадків відповідно.

Наведені на рисунку 3.10 дані, наглядно показують майже рівнозначну сенсibilізацію до родини злакових, серед яких практичного в кожній третій дитини визначалася чутливість до кукурудзи (37,2%), тимофіївки (32,5%), костриці (34,0%) та пажитниці (33,9%). Сенситизація до грястиці представлена в четвертій частини (25,6%) дітей із сезонним алергічним ринітом. Найбільші їх показники були зафіксовані в 2013 році з наступним максимальним спадом в 2016-2017 рр. Лідером з даної групи алергенів залишалася кукурудза, чутливість до якої була піковою за останні чотири роки спостереження й реєструвалася у кожного 2-го пацієнта із САР (2017 р. – 50,5%; 2018р.– 47,1%; 2019р. – 52,1%; 2020р. – 49,4%).

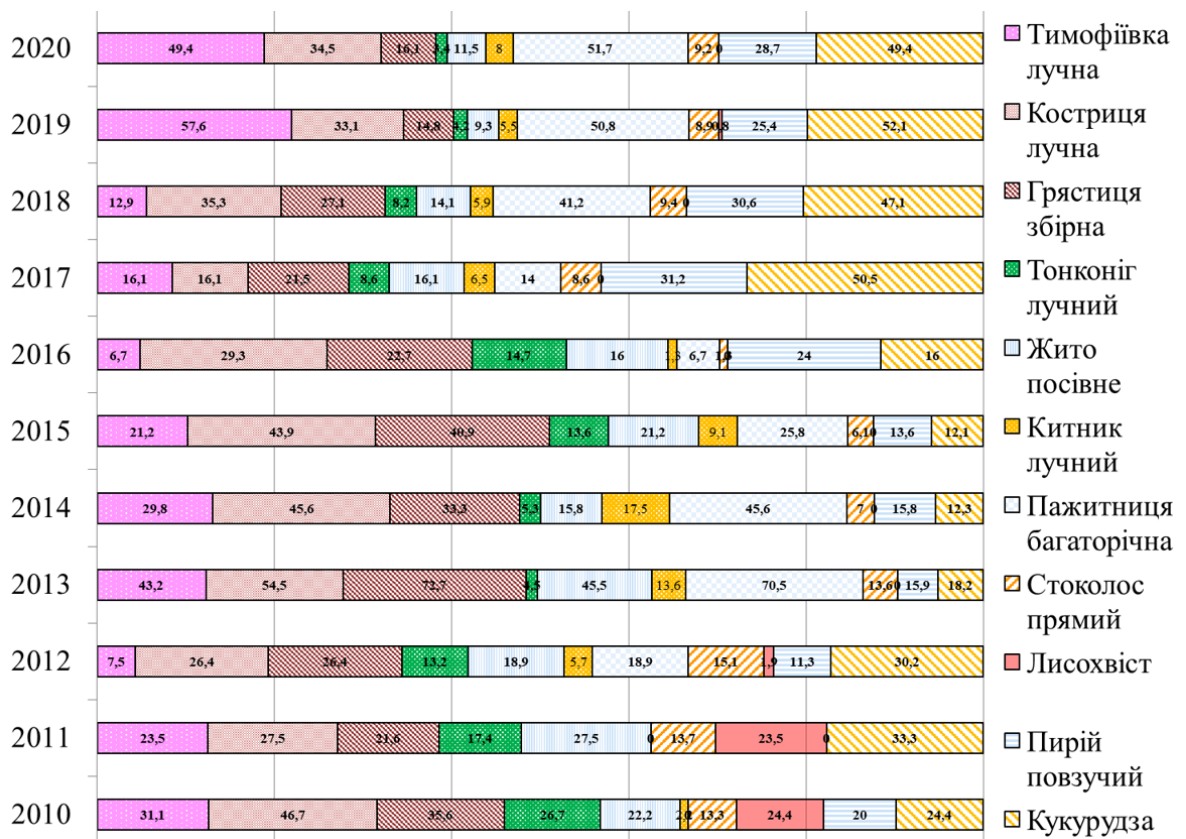


Рисунок 3.10 Структура сенсibilізації до *пилку злакових* у дітей з сезонним алергічним ринітом з 2010 по 2020 рр.

Динаміка гіперчутливості до пилку дерев в обстежених пацієнтів за досліджуваний період мала нестабільний варіабельний характер з відносно низьким числовим навантаженням (рис. 3.11). Так, зокрема, ймовірними причинами розвитку респіраторної алергопатології верхніх дихальних шляхів є встановлений факт чутливості в кожного 5-го пацієнта до берези (22,6%), вільхи (22,9%), й, в кожного 10-го – до ліщини (10,4%). Доцільність проведення шкірного алерготестування залишається сумнівною з алергенами тополі, сосни, дуба та граба через відсутні або критично низькі показники сенсibilізації за 11-ти річний період моніторингу.

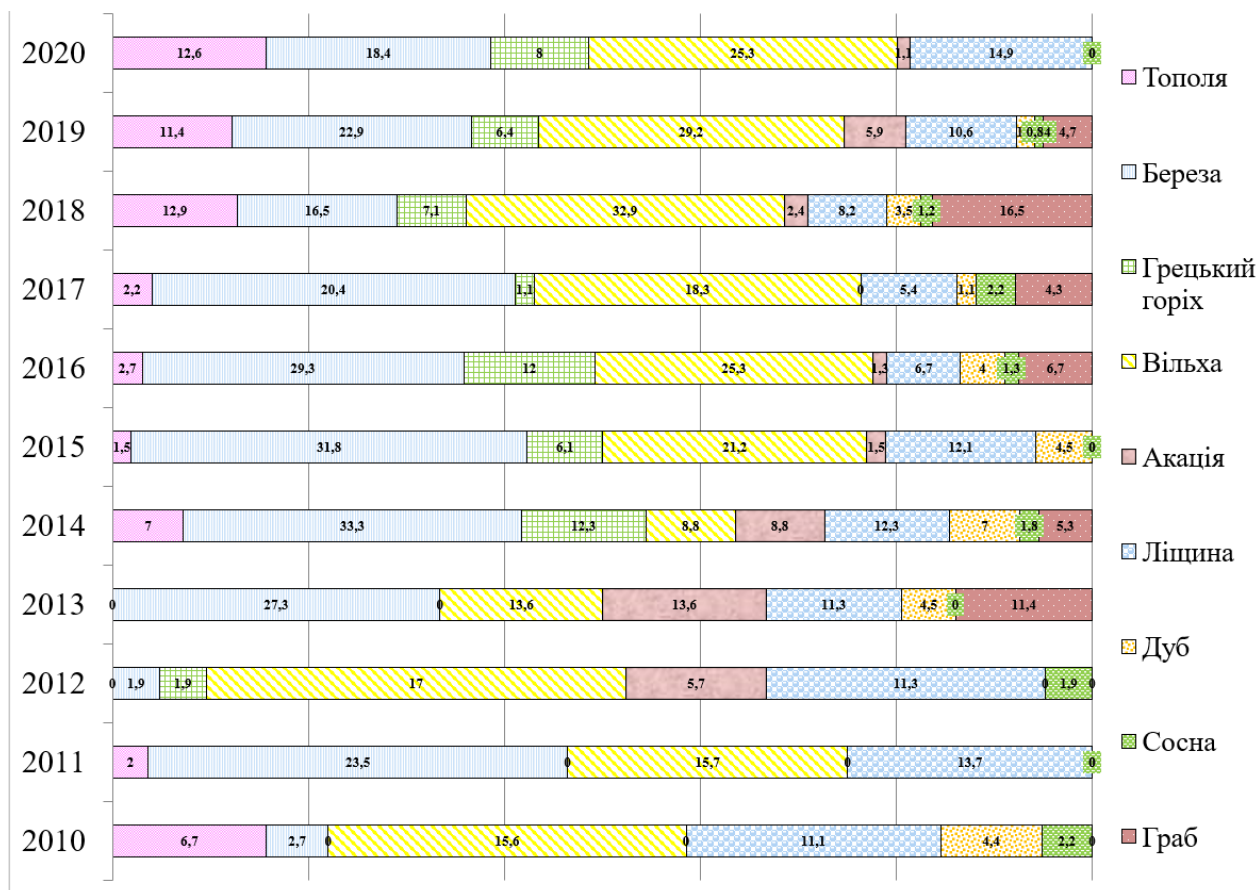


Рисунок 3.11. Структура сенсibilізації до *пилку дерев* у дітей з сезонним алергічним ринітом з 2010 по 2020 рр.

Проведений обсяг роботи дозволив провести детальну оцінку особливостей сенсibilізації в пацієнтів із сезонним алергічним ринітом за

одинадцятирічний період та виділити найбільш поширені ключові аероалергени. Отримані дані мають важливу діагностичну цінність, оскільки дають можливість відокремити й включити в діагностичну алергологічну панель провідні причинно-значущі пилокві алергени з урахуванням регіональних особливостей. Таким чином, ми пропонуємо розробити та впровадити в практичну діяльність лікарів-алергологів Полтавського регіону, для своєчасної верифікації сезонного алергічного риніту у дітей, діагностичну панель для шкірного алерготестування, яка включатиме наступні алергени: амброзія, полин, циклахена, тимофіївка, костриця, пажитниця, кукурудза, береза, вільха, ліщина.

Таким чином отримані результати ретроспективного дослідження дозволили оцінити кількісні та якісні характеристики пилокві сенсibilізації серед дітей із сезонним алергічним ринітом у Полтавському регіоні за досліджуваний період. Нами були виділені основні причинно-значущі аероалергени, характерні для педіатричної популяції області, які доцільно включити та впровадити до діагностичної регіональної панелі з метою своєчасної верифікації сезонного алергічного риніту та організації раціональних лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали розділу відображені в таких публікаціях [291, 292, 293, 294, 295, 296]:

Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Бубир ЛМ, Полич ТМ. Характеристика особливостей клініко-діагностичних аспектів сезонного алергічного риніту в дітей Полтавського регіону. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022; 4(124): 21-27. doi 10.15574/SP.2022.124.21 [291]

Shcherbak VV, Bubyr LM, Kuzmenko NV, Oliinichenko MO, Klymko DM. Dynamic changes in ethiological structure of pollen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник*

Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):100-104.
doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.100. [292]

Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, Щербак ВВ, Танянська СМ, Мельник МО.
Визначення спектру пилкової сенсибілізації у дітей із сезонним алергічним
ринітом в Полтавському регіоні: Матеріали XV Конгресу педіатрів України. –
Київ, Україна, 12-13 жовтня 2021 р. – «Міжнародній журнал педіатрії,
акушерства та гінекології» Липень/Вересень 2021. – Том 14 №1– С. 66. [293]

Щербак ВВ. Особливості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей
з коморбідними алергічними захворюваннями: матеріали Всеукраїнської
науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю
Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021», м. Полтава,
Україна, 3 грудня 2021р. – с. 24 [294]

Щербак ВВ. Моніторинг структури сенсибілізації у дітей з алергічним
ринітом та бронхіальною астмою: матеріали XXVI міжнародного медичного
конгресу студентів та молодих вчених, «Укрмедкнига Тернопіль, 2022», м.
Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2022р. – с. 112 [295]

Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Несіна ІМ, Бубир ЛМ, Олійніченко МО.
Вивчення спектру побутової сенсибілізації у дітей із алергічним ринітом
Полтавського регіону: матеріали першого міжнародного морфологічного
симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в
розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022
року. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – С.
75 [296]

РОЗДІЛ 4.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ ІЗ СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ

4.1. Результати клінічного обстеження та оцінки якості життя дітей із сезонним алергічним ринітом

З метою вивчення структури сенсibiliзації, етіопатогенетичних та клініко-параклінічних особливостей перебігу сезонного алергічного риніту у дітей та оцінки якості життя, на другому етапі дослідження для комплексного обстеження було відібрано 42 пацієнти віком 6-17 років із САР, які зверталися за лікувально-консультативною допомогою до центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради» протягом 2021-2022 рр. До групи контролю були залучені 26 здорових дітей відповідного віку без будь-яких алергічних та хронічних захворювань в анамнезі. Дане проспективне когортне дослідження проводилося на базі кафедри педіатрії №2 та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету.

Усі пацієнти відповідали критеріям включення, мали характерні клінічні симптоми захворювання, на яких базуються рекомендації ARIA, також були наявні специфічні діагностичні критерії, такі як позитивні шкірні прик-тести до пилку бур'янів, трав та/або дерев. Частина дітей на момент обстеження також мала встановлені супутні діагнози сезонного алергічного кон'юнктивіту, бронхіальної астми та атопічного дерматиту.

Наведені в табл. 4.1 дані щодо вікових та статевих характеристик не виявили суттєвих відмінностей між пацієнтами із сезонним алергічним ринітом та здоровими учасниками дослідження ($p > 0,05$), що підтвердило репрезентативність вибраних груп для дослідження. Середній вік обстежених дітей із САР становив $11,98 \pm 0,48$ років, при цьому у віковій структурі більшою

мірою переважали діти середнього шкільного віку (45,24%), тоді як молодшого й старшого складали 28,57% та 26,19% відповідно. Крім того, варто зазначити, що частка дітей віком 11-15 років була також достовірно вищою серед пацієнтів із САР порівняно із групою здорових дітей. Гендерний розподіл показав типову, майже в два рази більшу кількість осіб чоловічої статі (64,29% проти 35,71% відповідно) у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, що в черговий раз підтверджує численні літературні дані стосовно переважного розвитку алергічних захворювань респіраторного тракту серед хлопчиків. Розподіл хлопчиків та дівчаток в контрольній групі був рівнозначним та становив 50% для кожної статі.

Таблиця 4.1

Клінічна характеристика обстежених дітей

Критерій	Пацієнти із САР (n=42)	Контрольна група (n=26)	p – показник вірогідності
Гендерна характеристика хворих, абс. (%)			
Хлопчики	27 (64,29)	13 (50,0)	p>0,05
Дівчатка	15 (35,71)	13 (50,0)	p>0,05
Вікові характеристики обстежених дітей			
Вік, років (M±m)	11,98 ± 0,48*	9,62 ± 0,52	p<0,05
Молодший шкільний вік, абс. (%)	12 (28,57)	14 (53,85)	p>0,05
Середній шкільний вік, абс. (%)	19 (45,24)	11 (42,31)	p>0,05
Старший шкільний вік, абс. (%)	11 (26,19) *	1 (3,85)	p<0,05
Обтяженість по алергічним захворюванням			
Обтяжена спадковість	16 (38,10)*	3 (11,54)	p<0,05
Тривалість захворювання, M±m	5,05±0,41	-	-

Примітка: * – достовірність показників між пацієнтами з САР та здоровими дітьми, значення $p < 0,05$.

Результати нашого дослідження підтвердили відомі закономірності розвитку алергопатології у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом. Так, статистично-значущим фактором ризику розвитку САР серед пацієнтів був високий рівень (38,10%) обтяженості по алергічним захворюванням в порівнянні із здоровими дітьми ($p < 0,05$). Спадкова схильність та сімейна обтяженість є достатньо значимими ендogenous факторами ризику розвитку респіраторних алергопатологій [297]. Середня тривалість перебігу риніту становила $5,05 \pm 0,41$ років та не мала суттєвого впливу на ступінь вираженості симптомів, що співпадає з результатами роботи інших дослідників [298].

Аналіз отриманих даних також продемонстрував ранню (до 6 років) маніфестацію захворювання, яка була виявлена більше, ніж у половини пацієнтів (57,14%) із сезонним алергічним ринітом, що співпадає із сучасними дослідженнями (рис. 4.1) [299].

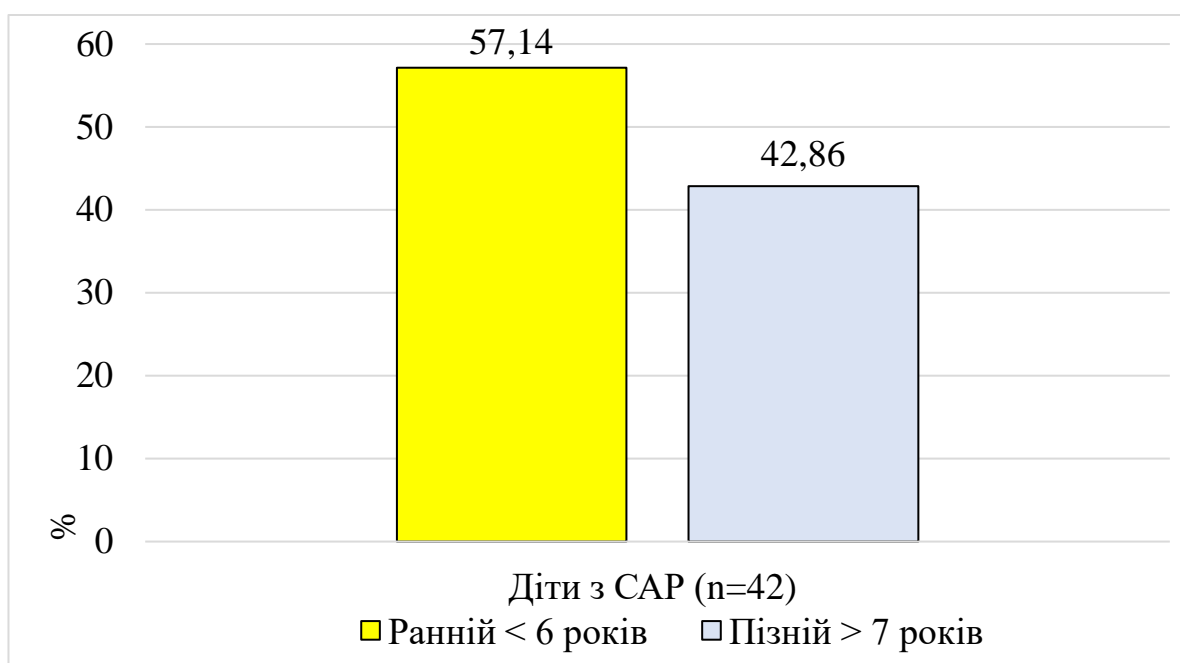


Рисунок 4.1 Дебют сезонного алергічного риніту серед обстежених хворих

В ході клінічного обстеження хворих, було з'ясовано, що традиційно частіше проявами сезонної алергії були ринорея (у 38 із 42 дітей – 90,48%), чхання (у 29 із 42 дітей – 69,05%) та свербіж носа (у 27 із 42 дітей – 64,29%) (рис. 4.2). Також клінічна картина супроводжувалася явищами назальної «блокади» (закладеність носа), яку мав практично кожен другий пацієнт (47,62%) із САР. Майже половина хворих відмічали відчуття затікання слизу по задній стінці глотки, що майже завжди супроводжувалося розвитком кашлю. Паралельно з перерахованими вище клінічними проявами спостерігалися очні симптоми, які проявлялися свербіжем і печінням, відчуттям стороннього тіла в оці, слъозотечею, іноді хворі скаржилися на біль в ділянці очей. При об'єктивному огляді була помітна ін'єкція судин склер. Виділення з очей, як правило, були безбарвними та прозорими. Таким чином, клінічні прояви сезонного алергічного ринокон'юнктивіту були надзвичайно поліморфними – від незначного свербіння в очах до важких симптомів (сльозотеча, набряк).

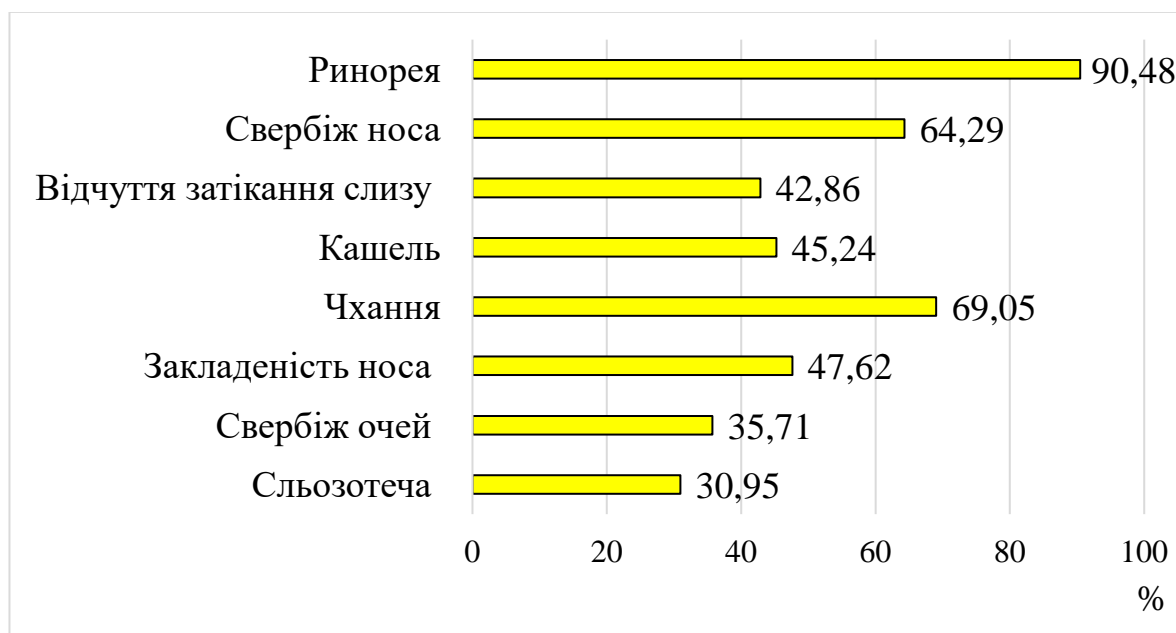


Рисунок 4.2. Розповсюдженість клінічних проявів у дітей із сезонним алергічним ринітом

Окрім того, варто пам'ятати про важливість впливу добових ритмів на тяжкість симптомів САР у зв'язку з тим, що більшість пацієнтів відмічають

посилення симптомів в нічні та ранішні години, що ймовірно може бути пов'язано з активним вивільненням прозапальних медіаторів ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, і, в тому числі, інтерлейкіну-33 [300]. Тому, у зв'язку з цим, є необхідність в подальшому дослідженні ролі імунопатогенетичних механізмів реалізації респіраторної алергії в залежності від молекулярних циркадіанних ритмів [301].

Під час оцінки вираженості симптомів САР за допомогою візуальної аналогової шкали, нами був виявлений середній ступінь тяжкості у половини обстежених (52,38%), а тяжкий – у кожного четвертого (26,19%) пацієнта (рис. 4.3). Легкий ступінь реєструвався лише у кожного п'ятого хворого (21,43%) та характеризувався відсутністю значного впливу на самопочуття, працездатність та дозвілля дитини. В той час, пацієнти із середніми та тяжкими формами перебігу захворювання, поряд з класичними назальними симптомами відмічали порушення повсякденної активності, сну та відпочинку, погіршення якості навчання і в деяких випадках потребували обмеження звичних для них фізичних навантажень.



Рисунок 4.3. Оцінка тяжкості перебігу сезонного алергічного риніту за візуальною аналоговою шкалою

На нашу думку, проведення оцінки ступеня тяжкості АР має бути невід'ємним діагностичним елементом при менеджменті пацієнтів із сезонним

алергічним ринітом, оскільки в залежності від тяжкості перебігу симптомів, пацієнти потребують спеціалізованого персоніфікованого підходу до лікування для забезпечення адекватного контролю над перебігом захворювання та запобігання ускладнень. Тому, візуальна аналогова шкала є важливим та доступним інструментом, що має використовуватися у щоденній практичній діяльності лікаря-алерголога відповідно до міжнародних клінічних настанов ARIA.

Дослідження спектру асоційованих алергічних захворювань продемонструвало у кожного третього хворого наявність супутнього алергічного кон'юнктивіту (35,71%) та бронхіальної астми (30,95%) (рис. 4.4). Отримані результати в черговий раз співпадають з останніми результатами досліджень як вітчизняних так і зарубіжних авторів, які демонструють, що діти з АР мають у три рази вищий ризик розвитку астми [302, 303]. Тому, існують припущення, що встановлення діагнозу алергічного риніту у пацієнтів з астмою зазвичай є наслідком пізньої верифікації АР. Спільні патофізіологічні механізми розвитку алергічних реакцій у хворих з алергічним ринітом і кон'юнктивітом пов'язані шляхом безпосереднього анатомічного зв'язку між ураженими органами, що сприяє поширенню алергічного запалення з порожнини носа на кон'юнктиву й пояснює високий відсоток мультиморбідності в нашому дослідженні. Атопічний дерматит супроводжував лише двох (4,76%) пацієнтів із САР.



Рисунок 4.4. Структура супутньої алергічної патології у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом

Медико-соціальна значимість сезонного алергічного риніту підкреслюється впливом на різні аспекти життя дітей — соціальні, освітні, фізичні, практичні та емоційні [304]. Результати зарубіжних досліджень свідчать про те, що пацієнти із САР мають значно нижчу якість життя порівняно зі здоровими дітьми аналогічного віку [305, 306].

У хворих із САР суттєво знижується якість життя через вплив симптомів захворювання на різні сфери повсякденної діяльності, зниження активності та рівня успішності в школі й спорті тощо [169, 307,]. Більше страждають діти шкільного віку, які частіше скаржаться на погіршення концентрації уваги, пам'яті та виконання завдань [172]. Крім того, такі симптоми як ринорея, закладеність носа та кашель перешкоджають нормальному сну дитини, що в подальшому призводить до погіршення самопочуття, денної втоми, роздратування та депресивних станів [308]. Тому, на сучасному етапі, якість життя при веденні пацієнтів розглядається як одне з ключових завдань при лікуванні не лише сезонного алергічного риніту, а й більшості інших алергічних захворювань.

В ході дослідження для оцінки якості життя дітей нами були використані два спеціалізовані опитувальники для хворих на САР. Специфіка валідації при оцінці ЯЖ дітей полягає в тому, що модулі анкет різняться в залежності від віку дитини й, відповідно, кількості категорій. Крім того, у процесі визначення якості життя, для більш значимої об'єктивності впливу симптомів на самопочуття, у заповненні анкети бере участь лише дитина, без залучення до опитування батьків. Під час заповнення анкет у дітей виникали певні труднощі з правильним трактуванням відповідей на відповідних кольорових картках, тому, було прийнято рішення використовувати анкети, які заповнюються не самостійно пацієнтом, а «інтерв'юером».

Перший опитувальник застосовували для хворих віком 6-12 років – «Дитячий ринокон'юнктивіт анкета з оцінки якості життя» (PRQLQ, версія від

5 березня 2005 року), другий для дітей віком 12-17 років — «Анкета якості життя для підлітків, хворих на ринокон'юнктивіт» (AdolRQLQ, версія від 29 травня 2009 року), тому, при опитуванні, хворі були розподілені на дві підгрупи в залежності від віку. Таким чином, анкетуванню за першим вищезазначеним опитувальником підлягали 17 дітей віком 6-12 років, а за другим – 25 пацієнтів віком 12-17 років. Варто зазначити, що дані опитувальники використовували на правах офіційного одержаного дозволу.

Відповідно до категорій опитувальників були проаналізовані наступні показники якості життя: вплив САР на «обмеження діяльності», «практичні проблеми», «носові симптоми», «очні симптоми» та «інші симптоми» (не очні та не носові). Крім того, опитувальник AdolRQLQ містив додаткову категорію – «емоційний стан дитини».

Як видно з рисунку 4.5 загальний середній бал оцінки якості життя серед дітей із сезонним алергічним ринітом віком 6-12 років й 12-17 років становив відповідно 73,76 та 77,88 із 138 і 150 максимально можливих балів, що свідчить про зниження ЯЖ більш, ніж на 50%, оскільки чим вищий показник, тим гірша якість життя. Варто зазначити, що при порівнянні ЯЖ у різних вікових групах, не було виявлено відмінностей ($p > 0,05$). Отримані нами дані можуть свідчити про те, що сезонний алергічний риніт впливає на якість життя дітей не залежно від вікового періоду.

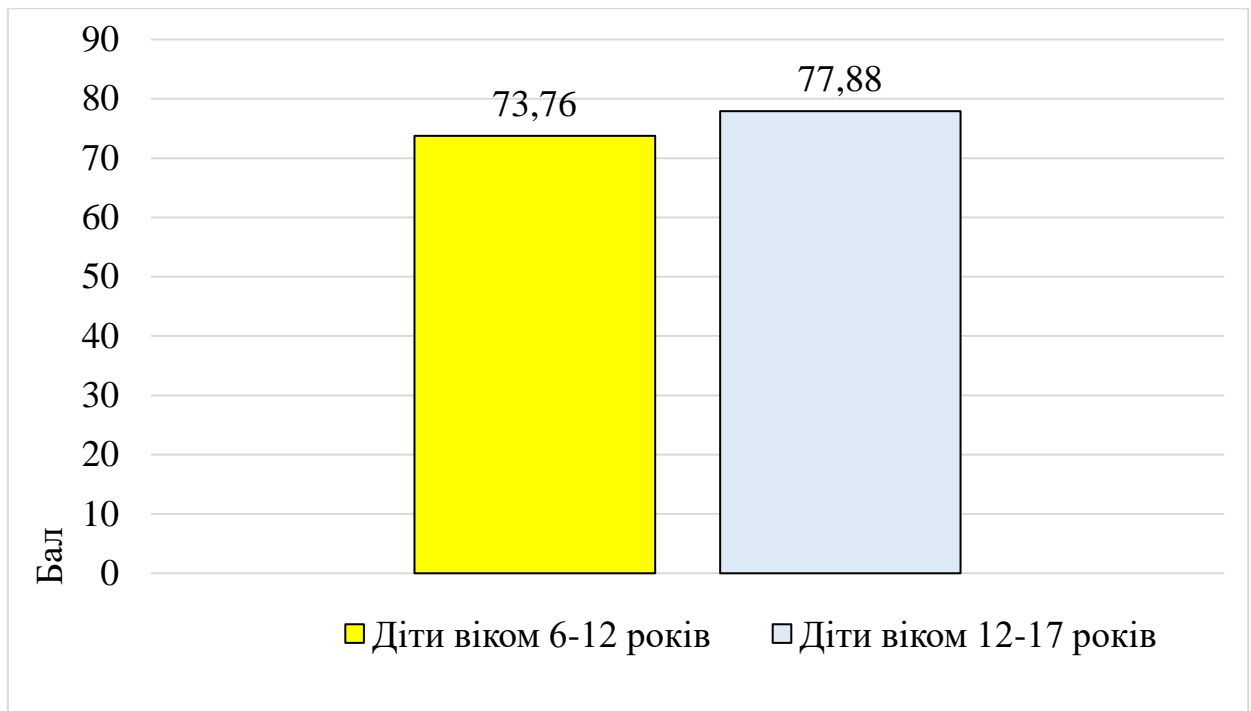


Рисунок 4.5. Загальний показник якості життя дітей із сезонним алергічним ринітом за результатами опитувальників PRQLQ та AdolRQLQ

Нарівні з обрахунками загального балу якості життя за всіма питаннями, підраховували також середній бал за кожним із показником категорії, які визначають якість життя хворих (табл. 4.2). Так, встановлено, що найбільш вагомо сезонний алергічний риніт порушував «Практичні проблеми» дітей незалежно від їхнього віку. До того ж, за даною категорією та «Носовими симптомами» й «Очними симптомами» між хворими віком 6-12 та 12-17 років показники були зареєстровані майже на однаковому рівні, без статистичної значимості для всіх зазначених блоків опитувальників ($p > 0,05$). Проте, нами визначено статистично значимо ($p < 0,05$) вищі рівні показників «Інші симптоми» та «Обмеження діяльності» у пацієнтів із САР першої вікової підгрупи порівняно з другою підгрупою дітей віком 12-17 років.

Таблиця 4.2

Значення показників опитувальників PRQLQ та AdolRQLQ у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом в залежності від віку

Показник категорії	I підгрупа (діти віком 6-12 років)	II підгрупа (діти віком 12-17 років)	Рівень значимості, p
	Значення, Me (Q1-Q3)		
Носові симптоми	16,47 (15,0-18,0)	16,16 (13,0-19,0)	0,91
Очні симптоми	4,47 (1,0-4,0)	5,0 (0,0-2,0)	0,25
Практичні проблеми	19,65 (18,0-21,0)	19,08 (14,0-23,0)	0,88
Інші симптоми	16,65 (14,0-20,0)	12,04 (8,0-16,0)	0,01*
Обмеження діяльності	16,53 (14,0-19,0)	13,68 (11,0-16,0)	0,01*

Примітка: * – відмінність між підгрупами за критерієм Мана-Уїтні, $p < 0,05$.

На рисунку 4.6 продемонстровано кореляційні взаємозв'язки між вираженістю носових симптомів та іншими показниками опитувальника серед дітей віком 6-12 років. Нами було виявлено щільні кореляційні зв'язки між носовими симптомами та практичними проблемами ($r=0,76$, $p < 0,001$), іншими симптомами ($r=0,77$, $p < 0,001$), обмеженням діяльності ($r=0,79$, $p < 0,001$) та очними симптомами ($r=0,63$, $p < 0,01$).

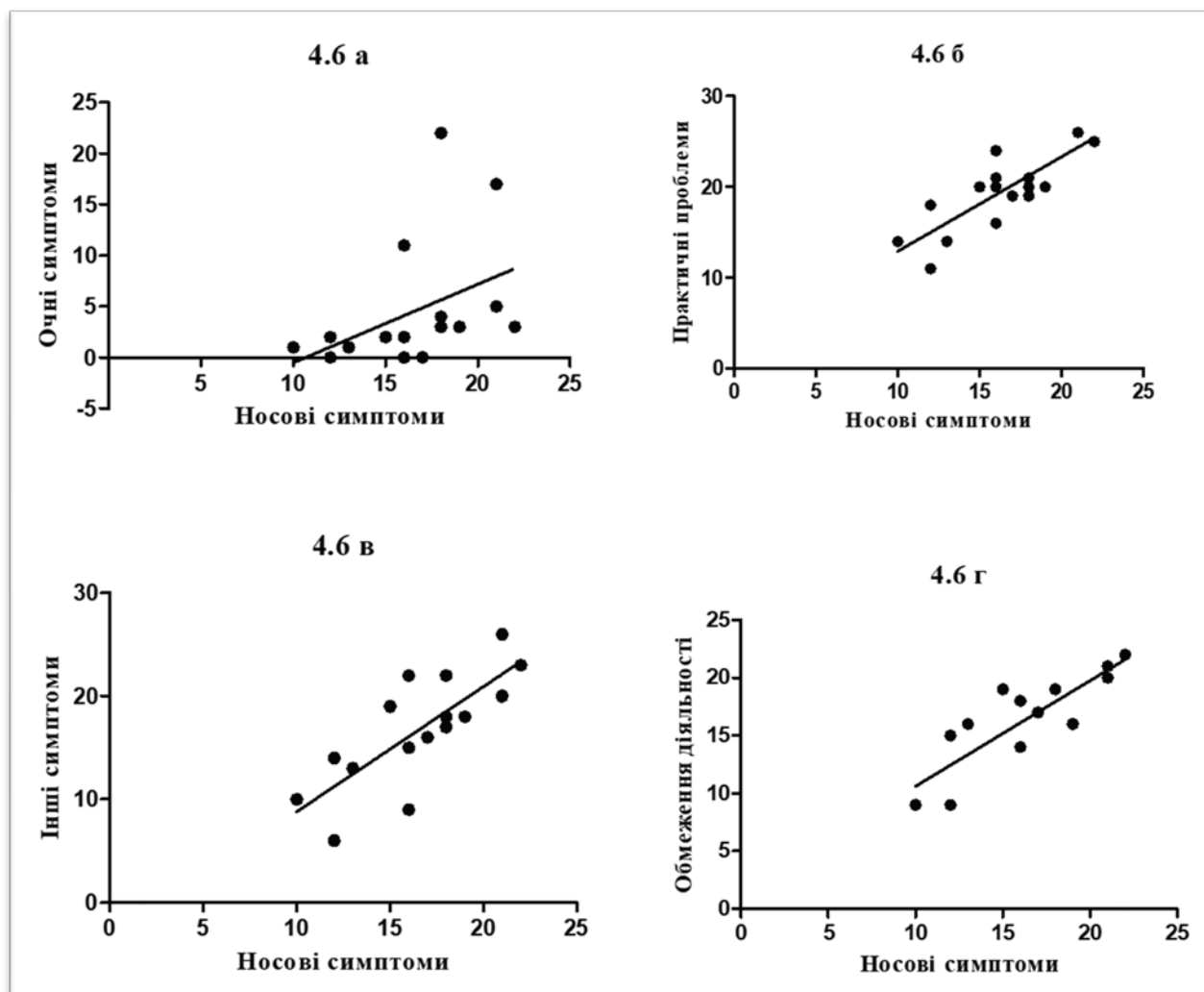


Рисунок 4.6. Кореляційні взаємозв'язки між носовими симптомами та іншими модулями опитувальника PRQLQ у дітей з сезонним алергічним ринітом

Також встановлені тісні кореляційні взаємозалежності між носовими симптомами та практичними проблемами ($r=0,9$, $p<0,001$), іншими симптомами ($r=0,86$, $p<0,01$), обмеженням діяльності ($r=0,81$, $p<0,001$) та емоційним станом дитини ($r=0,87$, $p<0,001$) серед дітей віком 12-17 років (рис. 4.7). Отримані дані наглядно демонструють те, що вираженість назальних симптомів має суттєвий негативний вплив на повсякденну фізичну активність дітей, психоемоційний фон, когнітивні порушення, якість та тривалість сну, які значно погіршують як навчальну успішність дітей, так і їх дозвілля.

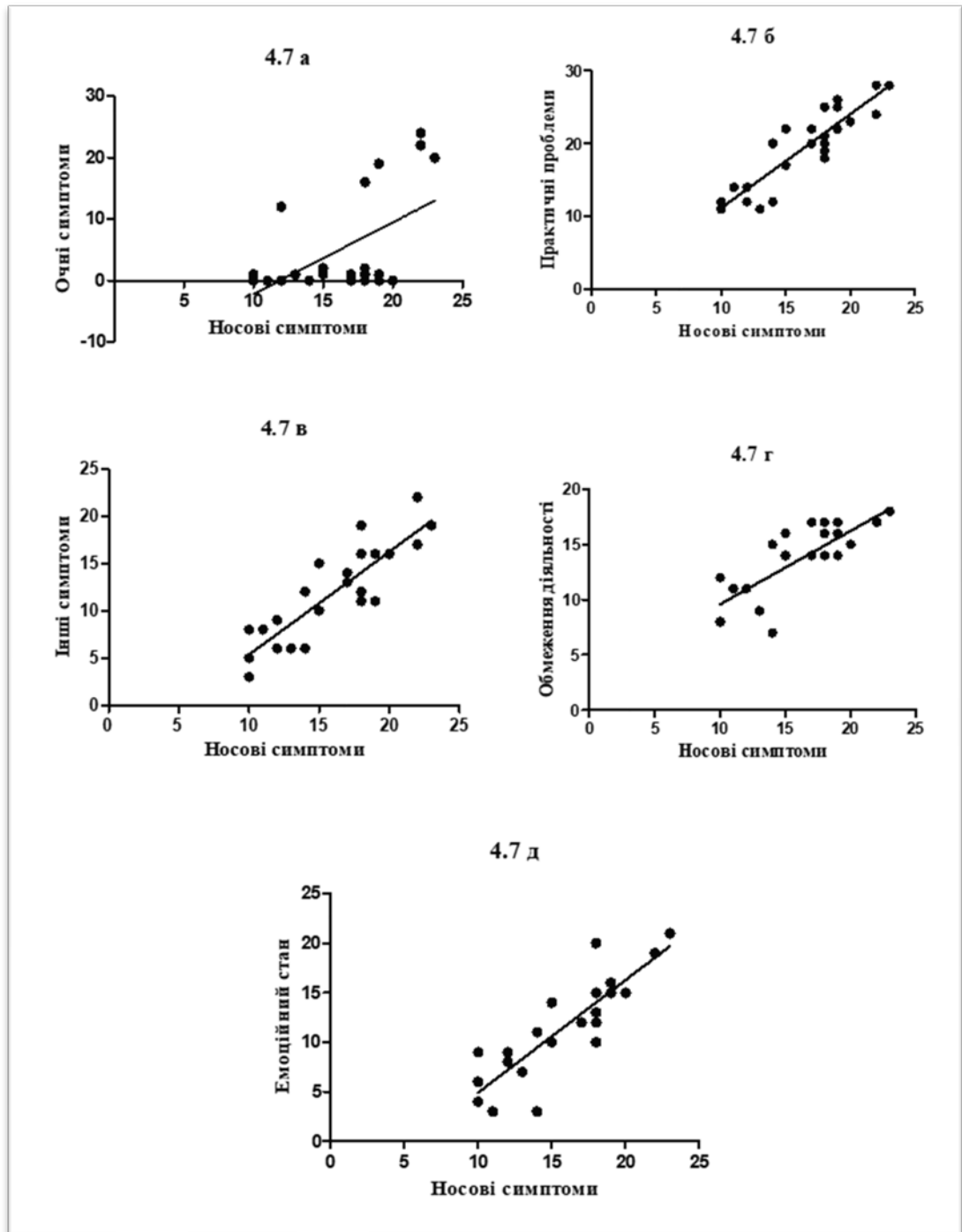


Рисунок 4.7. Кореляційні взаємозв'язки між носовими симптомами та іншими модулями опитувальника AdoIRQLQ у дітей з сезонним алергічним ринітом

Таким чином, нами було виявлено прямі, різної сили (помірні та сильні) кореляційні зв'язки між носовими симптомами та практичними проблемами, іншими симптомами, обмеженням діяльності та емоційним станом у дітей із САР як першої, так і другої підгрупи, що значимо погіршує якість життя

пацієнтів в різних аспектах життєдіяльності. Тому, досить важливим є те, що виявлені практичні соціальні та психологічні проблеми у дітей із САР в період загострення перебігу захворювання необхідно брати до уваги при організації роботи алергошкіл та «освітніх занять» з пацієнтами.

4.2. Результати алергологічного обстеження пацієнтів

Аналізуючи результати загального аналізу крові нами було виявлено, що в усіх дітей із сезонним алергічним ринітом відмічалось підвищення концентрації еозинофілів крові. Так, показники пацієнтів із САР статистично значимо перевищували рівні здорових дітей ($10,00 \pm 4,83$ проти $1,96 \pm 1,54$; $p < 0,0001$), що підтверджує алергічний генез системної запальної реакції (рис. 4.8).

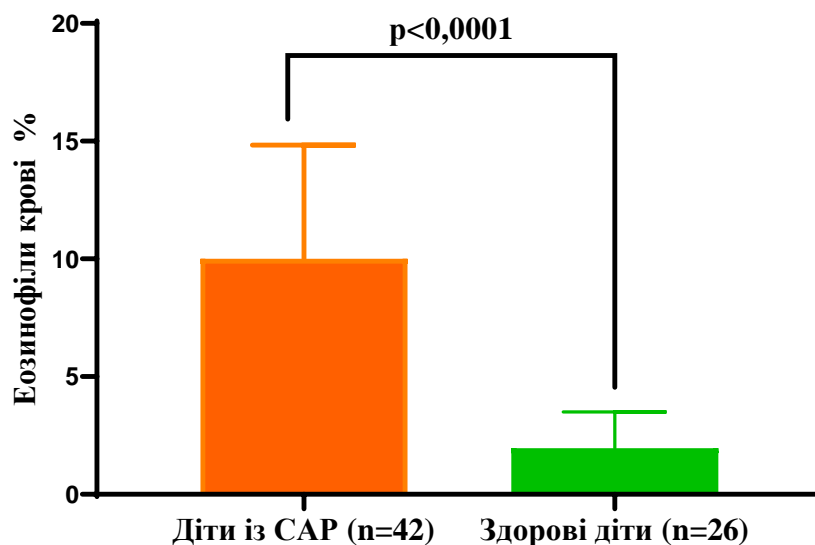


Рисунок 4.8 Характеристика середніх значень рівнів еозинофілів крові в обстежених дітей

Для оцінки цитологічних змін у випадку місцевого (назального) алергічного запалення всім пацієнтам із сезонним алергічним ринітом було проведено відбиток слизової носа на еозинофіли. Результати аналізу мазків-відбитків продемонстрували підвищення відсотку еозинофілів, середнє значення якого склало $22,90 \pm 15,52\%$, що перевищувало референтні значення в

середньому у 5 разів. Також був проведений аналіз вмісту еозинофілів в залежності від перебігу САР у дітей. Так, за отриманими результатами, відображеними на рисунку 4.9, виявлено, що у хворих з тяжким перебігом САР відсоткові показники еозинофілів статистично значимо перевищували дані пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості ($42,44 \pm 4,41\%$ проти $7,55 \pm 1,10\%$; $p < 0,001$ та $42,44 \pm 4,41\%$ проти $22,59 \pm 2,24\%$; $p < 0,01$ відповідно). Також зафіксовано, що у хворих з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання відсоток еозинофілів був достовірно вищим за значення дітей з легким ступенем тяжкості захворювання ($22,59 \pm 2,24\%$ проти $7,55 \pm 1,10\%$; $p < 0,001$). Таким чином, отримані результати наглядно демонструють активність алергічного запального процесу й корелюють з тяжкістю САР та ступенем активності еозинофільного запалення слизової оболонки порожнини носа.

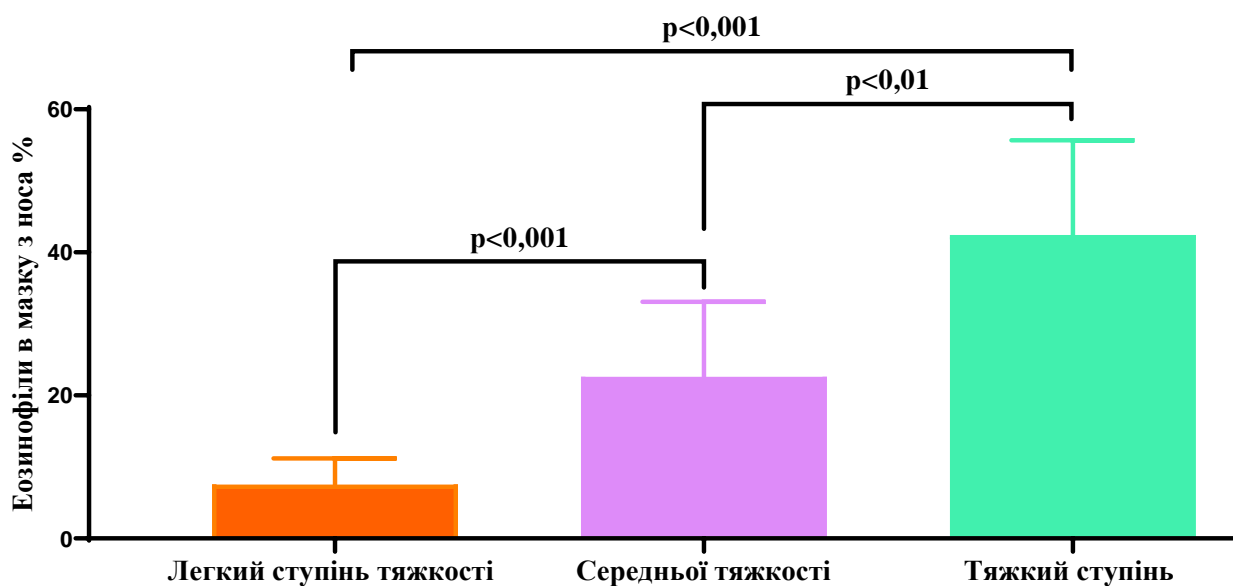


Рисунок 4.9 Оцінка еозинофілів з відбитку слизової носа в залежності від ступеня тяжкості перебігу САР (n=42)

Дослідження спектру сенсibiliзації дозволяє отримати важливу інформацію про причинно-значущі алергени, які спричиняють появу симптомів респіраторної алергії та, відповідно, виявити закономірності розвитку atopічної реактивності. Наведена на рис. 4.10 оцінка структури

сенсibilізації до пилоквих алергенів демонструє найбільшу частку дітей (92,86%) з гіперчутливістю до бур'янів, що в черговий раз підтверджує регіональні особливості поширеності сенсibilізації та дані аеропалінологічного моніторингу [41, 292]. Окрім того, більше ніж у половини пацієнтів (66,67%) реєструвалася сенсibilізація до родини злакових. У кожного другого хворого (45,24%) сезонні прояви алергії провокував пилок дерев. При наявності полівалентної аеросенсibilізації частіше зустрічалося поєднання чутливості до бур'янів та злакових культур.

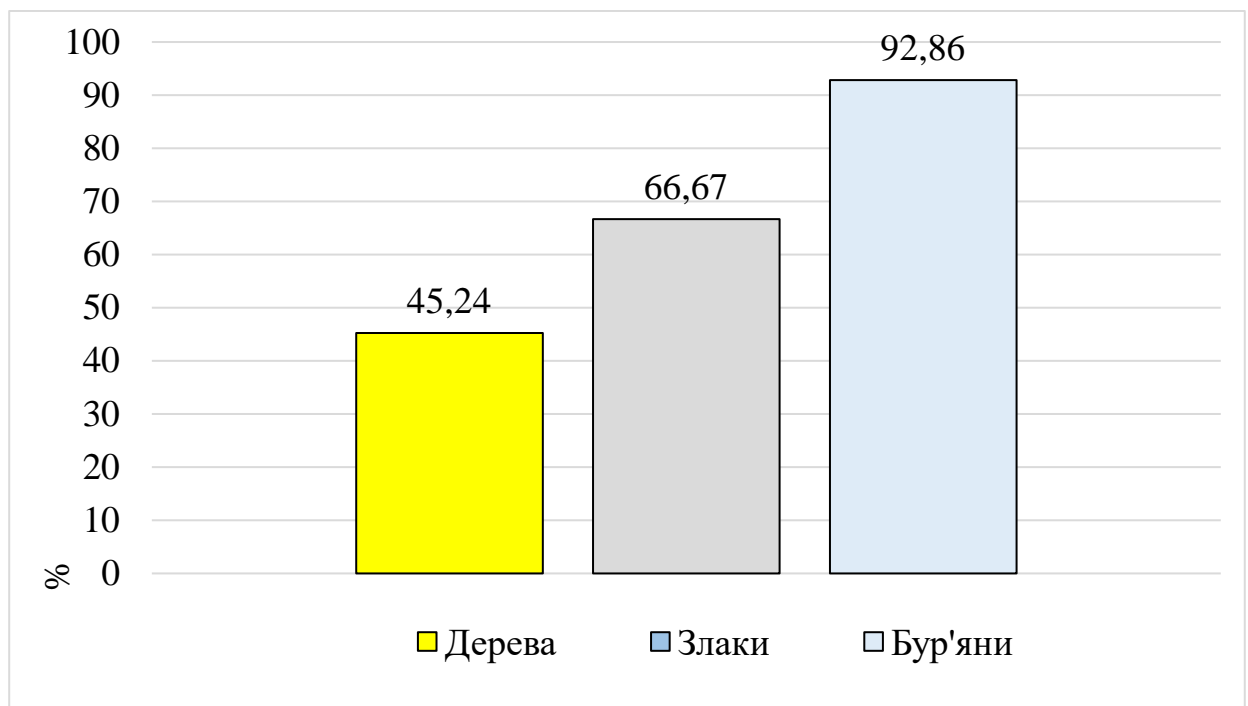


Рисунок 4.10 Спектр сенсibilізації до основних груп пилоквих алергенів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом

Дослідження частоти гіперчутливості до однієї (моносенсibilізація) чи декількох (полісенсibilізація) груп алергенів має важливе як діагностичне значення, для відбору найбільш частих причинно-значущих алергенів, так і терапевтичне, насамперед для коректного та своєчасного алергенспецифічного лікування. Тому, нами був проведений аналіз поширеності сенсibilізації до пилоквих аероалергенів (табл. 4.3) серед обстежених пацієнтів, який виявив наявність гіперчутливості до однієї групи

АГ майже у кожного четвертого пацієнта (23,8%), до двох груп – практично у половини (47,62%) хворих та до 3-х груп – приблизно в кожній третій дитини (28,57%) із сезонним алергічним ринітом. Виявлення високої частки полісенсibilізованих пацієнтів підтверджує факт більшої розповсюдженості гіперчутливості до декількох структурно різних алергенів і має вагомe клініко-епідеміологічне значення при веденні хворих з респіраторною алергією [175, 309, 310].

Таблиця 4.3

Поширеність сенситизації до різних груп пилоквих алергенів серед дітей із сезонним алергічним ринітом (n=42)

Сенсибілізація до пилоквих алергенів	Число пацієнтів із САР	
	абс.	%
До однієї групи	10	23,81
До двох груп	20	47,62
До трьох груп	12	28,57

Крім того, нами було виявлено, що серед хворих із сенсибілізацією до двох груп пилоквих алергенів, найбільш часто зустрічалася комбінація чутливості до бур'янів та злакових рослин, оскільки кожна друга дитина (65%) мала дане поєднання (рис. 4.11). Майже третина пацієнтів мали прояви сезонного алергічного риніту через одночасну чутливість до пилку бур'янів та дерев (30%) й лише 5% – до злакових та дерев.

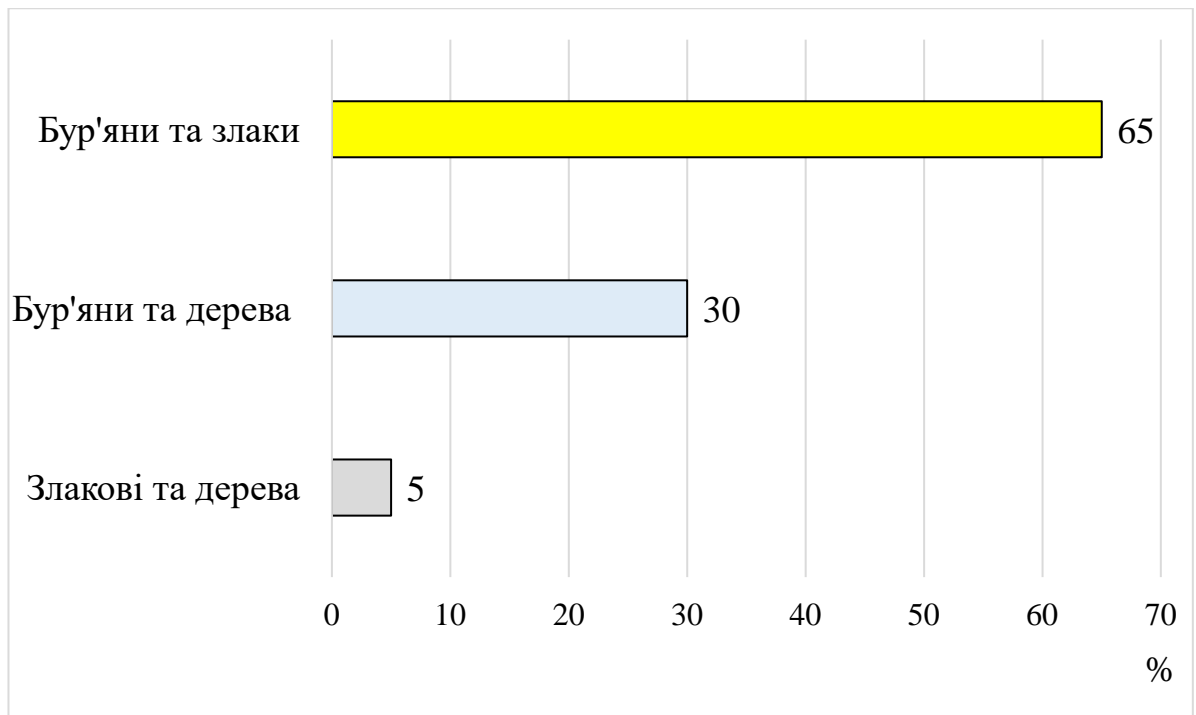


Рисунок 4.11 Частота поєднання сенсibilізації серед пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з чутливістю до двох груп алергенів (n=20)

Хоча полісенсibilізація є достатньо поширеною серед пацієнтів з алергічним ринітом, її структура та частота поєднання різних груп алергенів може варіювати від вікових та регіональних особливостей. За даними деяких досліджень моносенсibilізованими суб'єктами частіше виступають діти, які з віком набувають статусу полісенсibilізації, на відміну від дорослих, у яких рідко розвивається додаткова чутливість до інших алергенів [311]. При цьому важливим завданням залишається виявлення саме справжньої поліалергії, яка підтверджується наявністю клінічних симптомів захворювання, що корелюють з позитивними результатами шкірного алерготестування та рівнями специфічних IgE.

При більш детальному аналізі даних шкірного прик-тестування, а саме результатів визначення чутливості до групи пилоквих АГ дерев, нами було встановлено, що найбільш поширеною виявилася сенсibilізація до берези, адже кожна 3-тя дитина (30,95%) мала чутливість до даного алергену (рис. 4.12). Кожен 5-й хворий (21,43%) мав сенситизацію до пилку вільхи. В

поодиноких випадках було встановлено чутливість до ліщини та грецького горіха – в 11,9% та у 2,38% відповідно. В жодного хворого не було підтверджено алергії на пилок тополі, акації білої, дуба, сосни звичайної та грабу.

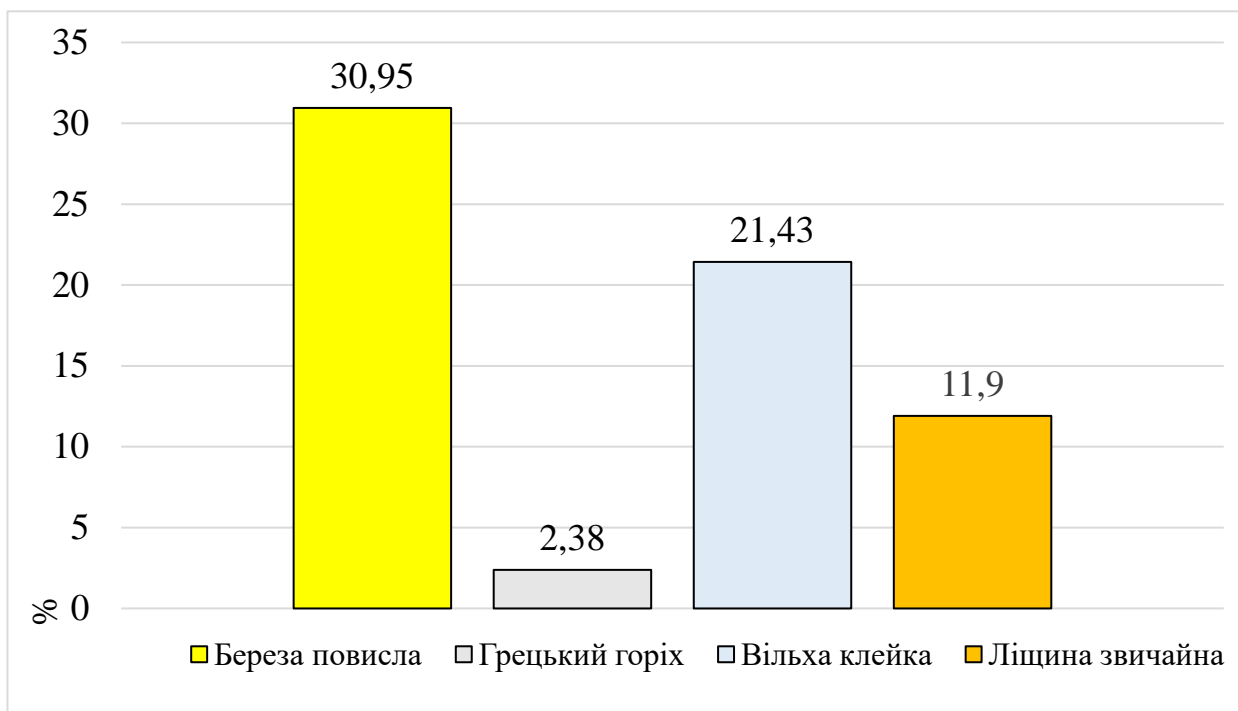


Рисунок 4.12. Поширеність сенсibiliзації до дерев у хворих на сезонний алергічний риніт (n=42)

На рисунку 4.13 представлена структура сенсibiliзації до основних алергенів родини злакових. За результатами ШПТ нами було встановлено, що більш, ніж у половини хворих (59,52%) відмічалася чутливість до тимофіївки, а кожен 3-й пацієнт мав сенсibiliзацію до алергенів костриці та пажитниці – 38,09% та 30,95% відповідно. Також у кожного четвертого реєструвалася сенситизація до пилку пирію (28,57%), грятриці (26,19%), кукурудзи та тонконога (23,81%). Виявлено, що частота сенсibiliзації серед дітей із САР до пилку жита склала – 19,05%, а китника – 14,29%. В поодиноких випадках реєструвалася чутливість до алергену стоколосу (4,76%).

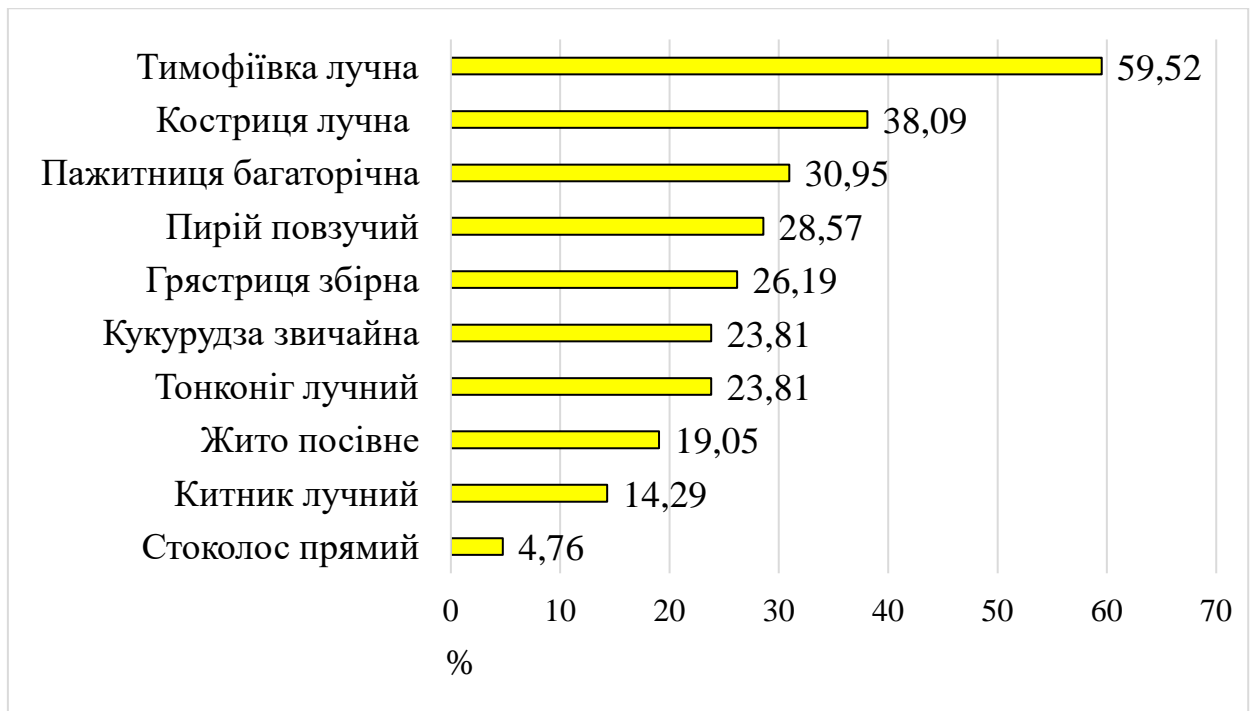


Рисунок 4.13. Поширеність сенсibilізації до зернових культур у хворих на сезонний алергічний риніт (n=42)

При аналізі спектру сенсibilізації до бур'янів було виявлено, що перше місце зайняв пилок амброзії, який реєструвався в 83,33% хворих (рис. 4.14). Більш, ніж у половини (66,67%) пацієнтів відзначалася чутливість до алергену полину. У кожній другій дитині зафіксовано сенсibilізацію до циклахени. Також в окремих випадках виявлено алергію до пилку лободи (7,14%), кропиви (4,76%) та подорожника (2,38%).

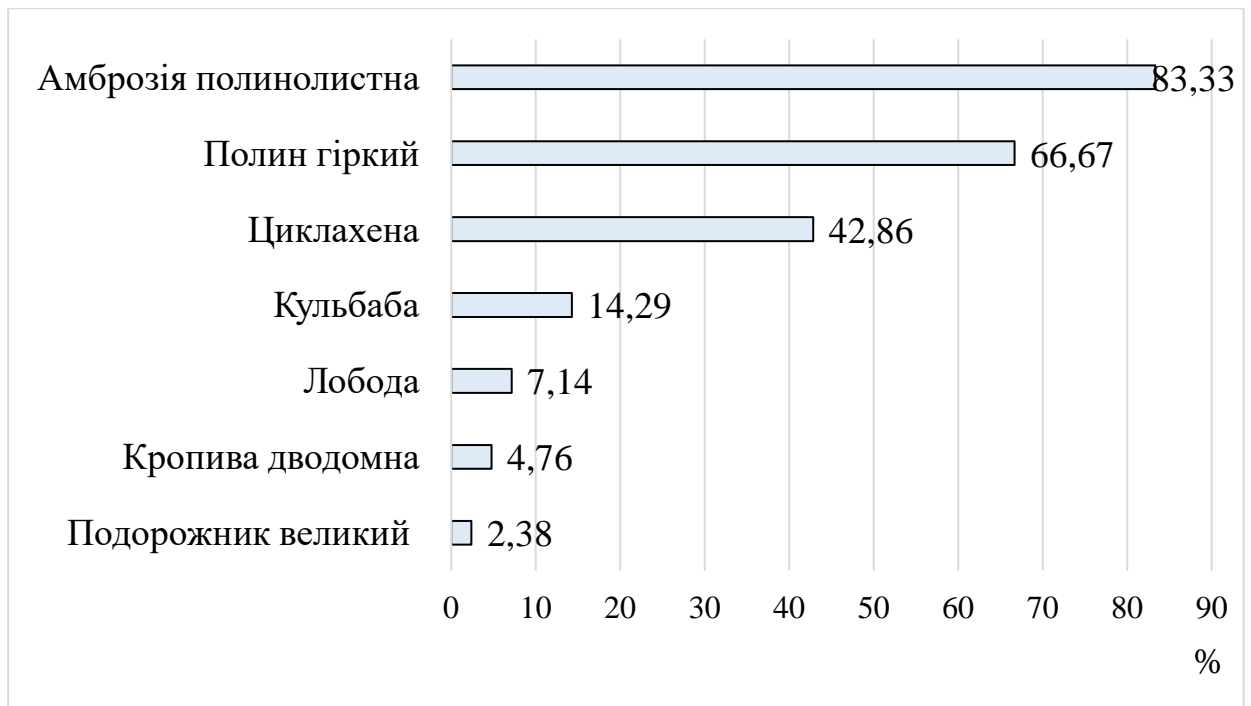


Рисунок 4.14. Поширеність сенсibiliзації до бур'янів у хворих на сезонний алергічний риніт (n=42)

Таким чином, топовими алергенами, що зумовлюють клінічну картину сезонного алергічного риніту серед дітей досліджуваної групи є пилок амброзії, полину, тимофіївки, циклахени, костриці, пажитниці, берези та вільхи.

Отже, на підставі отриманих в ході проспективного дослідження результатів, стосовно репрезентативності алергенів, можна стверджувати, що спектр пилкової сенсibiliзації основної групи хворих дітей на сезонний алергічний риніт мав високу схожість за спектром лідируючих аероалергенів серед пилкової структури за даними ретроспективного аналізу. Таким чином, нами в черговий раз підкреслено регіональні особливості пилкування значимих серед Полтавської області рослин та дерев, що окрім використання визначених алергенів для шкірного алерготестування, обумовлює необхідність впровадження моніторингу концентрації їх пилку в повітрі.

4.3. Результати імунологічного обстеження пацієнтів з визначенням кореляційної моделі взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 й ST2 та клініко-імунологічними детермінантами сезонного алергічного риніту

Механізми реалізації алергічного запалення в організмі людини є складним каскадом імунологічних Th-2 опосередкованих реакцій із залученням великої кількості медіаторів цитокіно-хемокінового профілю, роль яких продовжують вивчати. Загально відомою у розвитку алергічного запалення залишається гіперпродукція таких прозапальних цитокінів як інтерлейкін-4, 5, 13, імуноглобуліну E та відповідно еозинофілів. Протягом останнього часу в наукометричних просторах з'являється все більше досліджень стосовно вивчення місця ІЛ-33 та його рецептора ST2 в патогенетичних механізмах розвитку різних алергопатологій. Тому, одним із завдань нашого дослідження став аналіз імунологічних показників з визначенням рівнів IgE, ІЛ-33 та ST2 у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

Оскільки алергічний риніт реалізується за IgE-обумовленими алергічними реакціями, першочерговим кроком на етапі лабораторного дослідження було визначення концентрації IgE у сироватці крові дітей із САР. Так, практично у всіх пацієнтів з респіраторними проявами алергії були виявлені підвищені рівні IgE (концентрація $IgE_{Me} (Q1-Q3)$ становила 430,5 (224,00–791,25)), що підтверджує його роль в патогенезі алергічного запалення. Подальше дослідження імунологічного фону (рис. 4.15) виявило статистично значуще підвищення рівнів ІЛ-33 та ST2 в порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових дітей ($p < 0,001$). Так, середнє значення ІЛ-33 ($21,42 \pm 0,89$ пг/мл) та ST2 ($38,56 \pm 2,280$ нг/мл) в основній групі було в два рази вищим за рівні інтерлейкіну-33 та його рецептора серед дітей контрольної групи ($10,16 \pm 0,43$ пг/мл та $19,69 \pm 0,67$ нг/мл відповідно). Отримані результати узгоджуються з нещодавно опублікованими зарубіжними дослідженнями, які показали високий рівень сироваткового ІЛ-

33 у дітей з АР порівняно з контрольною групою, проте за їх даними середні показники ST2 не відмічали істотної різниці серед респондентів [312]. По аналогії з нашими даними, раніше опубліковані результати іноземних науковців, які зареєстрували у пацієнтів з інтермітуючим алергічним ринітом та гіперчутливістю до алергенів пилок дерев і/або трав високий рівень ІЛ-33 в порівнянні із здоровими, також підтверджують зв'язок безпосередньої участі даного цитокіну у патогенезі САР [100, 103].

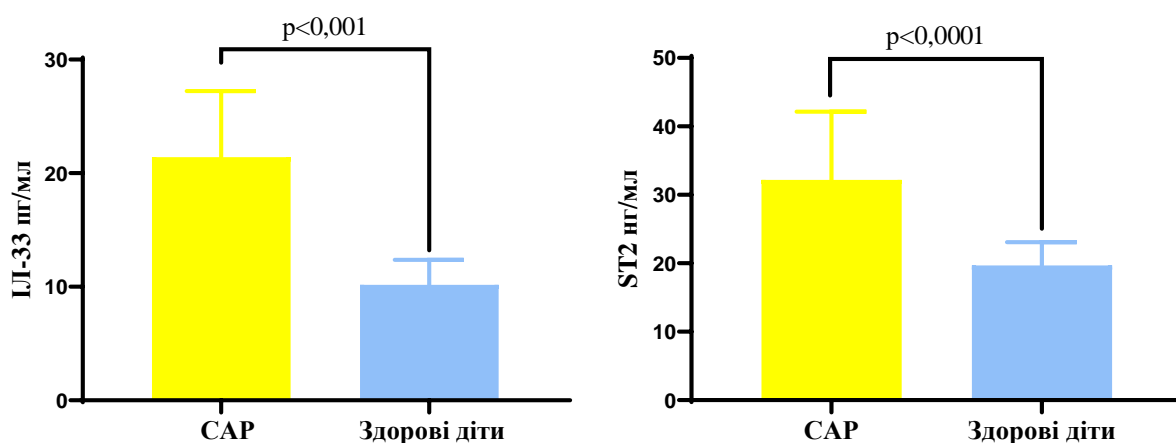


Рисунок 4.15. Порівняльна оцінка показників цитокінового профілю в обстежених дітей

При порівняльній оцінці імунологічних показників в залежності від валентності сенсibilізованих дітей до різних груп пилкових алергенів (дерев, злаків та бур'янів), ми не зареєстрували статистично значущих відмінностей серед рівнів цитокіну та його рецептора в організмі обстежених. Так, концентрація ІЛ-33 та ST2 у моносенсibilізованих хворих становила $20,84 \pm 1,27$ пг/мл й $36,72 \pm 2,77$ нг/мл відповідно, та, статистично не відрізнялася від полісенсibilізованих пацієнтів, середні показники яких у сенсibilізованих до двох та трьох груп алергенів становили – $22,03 \pm 1,42$ пг/мл й $39,46 \pm 3,18$ нг/мл та $20,87 \pm 1,85$ пг/мл й $38,61 \pm 5,75$ нг/мл відповідно ($p > 0,05$). Проте, на сьогоднішній день не було виявлено жодного дослідження, яке б порівнювало прозапальний інтерлейкін-33 та ST2 у хворих з гіперчутливістю до одного та/або декількох груп пилкових алергенів. На нашу думку, це може

бути важливим аспектом лабораторної діагностики для верифікації алергічного запалення, навіть при мінімальній сенсибілізації одного алергену.

Крім того, нами було проведено детальний аналіз рівнів цитокіну ІЛ-33 та його рецептора ST2 у сироватці крові з урахуванням вікового розподілу дітей. При порівнянні середніх значень даних імунологічних маркерів наведених у табл. 4.4, було констатовано відсутність віково-залежних змін серед пацієнтів з САР у різних вікових групах. Отримані результати цілком співставляються з аналогічними даними групи контролю ($p > 0,05$) та виключають можливість впливу вікового аспекту на розвиток імунологічно-опосередкованого алергічного запалення. Результати аналізу взаємозалежностей рівнів ІЛ-33 та ST2 продемонстрували статистично значимий сильний кореляційний зв'язок серед дітей молодшого ($r = 0,88$; $p < 0,001$), середнього ($r = 0,85$; $p < 0,001$) та старшого шкільного віку ($r = 0,78$; $p < 0,01$).

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика рівнів імунологічних показників ІЛ-33 й ST2 та їх кореляційних зв'язків залежно від віку обстежених пацієнтів

Цитокіни	Розподіл пацієнтів із САР за віком			p-показник вірогідності
	Молодший шкільний вік (n=12)	Середній шкільний вік (n=19)	Старший шкільний вік (n=11)	
ІЛ-33, пг/мл (M+m)	20,92±1,34	21,47±1,43	21,87±2,01	p>0,05
ST2, нг/мл (M+m)	37,03±4,02	37,91±3,29	41,37±5,21	p>0,05
r-коефіцієнт кореляції	0,88	0,85	0,78	–
p-показник вірогідності	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,01	–

Також у ході дослідження нам вдалося з'ясувати особливості рівнів імунологічних показників ІЛ-33 та ST2 в залежності від ступеня тяжкості перебігу сезонного алергічного риніту (табл. 4.5). Встановлено, що рівні ІЛ-33 в групі дітей з тяжким САР ($27,57 \pm 1,90$; $p < 0,01$) були статистично значимо (в 1,3 та 1,6 разів відповідно) вищими за дані хворих із середнім ($21,18 \pm 1,02$; $p < 0,01$) та легким ($16,85 \pm 0,78$; $p < 0,001$) перебігом захворювання. Аналіз концентрації сироваткового ST2 в групі обстежених дітей показав статистично вищу вірогідність одержаних результатів у пацієнтів з тяжкою формою риніту ($53,29 \pm 5,15$) у порівнянні із легким ступенем тяжкості ($30,81 \pm 3,22$) САР ($p < 0,01$).

Таблиця 4.5

Порівняльна характеристика рівнів імунологічних показників ІЛ-33 й ST2 та їх кореляційних взаємозв'язків в залежності від ступеня тяжкості САР у дітей

Цитокіни	Пацієнти із САР			p – показник вірогідності
	Легкий ступінь тяжкості САР (n=11)	Середній ступінь тяжкості САР (n=22)	Тяжкий САР (n=9)	
ІЛ-33, пг/мл (M+m)	$16,85 \pm 0,78$	$21,18 \pm 1,02^*$	$27,57 \pm 1,90^{\# \Delta}$	$p_{2>1} - 0,01$ $p_{3>1} - 0,001$ $p_{3>2} - 0,01$
ST2, нг/мл (M+m)	$30,81 \pm 3,22$	$36,42 \pm 2,63$	$53,29 \pm 5,15^{\#}$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3>1} - 0,01$ $p_{3-2} > 0,05$
r-коефіцієнт кореляції	0,65	0,76	0,80	–
p – показник вірогідності	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	–

Примітка: * – достовірність показників між пацієнтами з середнім та легким ступенем тяжкості САР, $p < 0,01$.

– достовірність показників між пацієнтами з тяжким та легким ступенем тяжкості САР, $p < 0,001$.

Δ – достовірність показників між пацієнтами з тяжким та середнім ступенем тяжкості перебігу САР, $p < 0,01$.

В ході порівняльного аналізу також встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-33 та ST2 у пацієнтів з легким перебігом ($r=0,65$; $p < 0,05$) та сильну залежність у хворих із середнім ($r=0,76$; $p < 0,01$) та тяжким ($r=0,80$; $p < 0,05$) ступенем тяжкості захворювання. Отримані дані узгоджуються з багатьма іншими дослідженнями [313], й черговий раз підтверджують участь ІЛ-33 в індукції алергенспецифічної активації Th2-клітин, що пояснює його регуляторну роль у алергічній імунній відповіді та збільшенні концентрації в сироватці крові при посиленні тяжкості перебігу САР. Peng HS et al. також повідомляють про наявність позитивних кореляційних зв'язків між тяжкістю АР й рівнем ІЛ-33 у периферичній крові [99].

При порівнянні кореляційних елементів, зазначених в табл. 4.6, нами встановлена пряма сильна залежність між рівнем ІЛ-33, його рецептором ST2 ($r=0,83$; $p < 0,001$) та тяжкістю назальних клінічних симптомів ($r=0,80$; $p < 0,01$) з високим ступенем достовірності даних. Отримані результати свідчать про можливість використання цих біомаркерів для оцінки ступеня тяжкості захворювання та, в подальшому, для прогнозування ефективності протокольного лікування (в тому числі алергенспецифічної імунотерапії). Також, аналіз кореляційних структур виявив статистично значимий середньої сили зв'язок між ІЛ-33 та ST2 з топічною назальною ($r=0,52$; $p < 0,001$ й $r=0,38$; $p < 0,05$) та системною еозинофілією ($r=0,34$; $p < 0,05$ й $r=0,31$; $p < 0,05$), що підкреслює їх діагностичну значимість в якості критеріїв алергічного запалення. Окрім того, в ході статистичної обробки отриманих результатів, встановлена пряма середньої сили залежність між рівнями ІЛ-33 та IgE ($r=0,41$; $p < 0,01$), що підтверджує природу IgE-обумовлених алергічних реакцій та

визначає місце ІЛ-33 в алгоритмі діагностики пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Концентрація ІЛ-33 та ST2 мала зворотну помірну залежність з рівнем ІgА ($r=-0,36$ й $r=-0,37$ відповідно при $p<0,05$), що цілком логічно пояснює зниження останнього у випадку тривалого персистуючого алергічного запалення серед пацієнтів з назальними проявами сезонної алергії.

Таблиця 4.6

Коефіцієнти кореляції між клініко-імунологічними детермінантами сезонного алергічного риніту в обстежених пацієнтів (n=42)

	ІЛ-33, пг/мл	ST2, нг/мл	IgE, МО/мл	IgA, г/л	Еозинофіли крові, %	Еозинофіли носа, %	Показники ВАШ
Показники ВАШ	0,80***	0,73***	0,21 ^Δ	-0,46**	0,59***	0,65***	-
Еозинофіли носа, %	0,52***	0,38*	0,37*	-0,37*	0,47**	-	
Еозинофіли крові, %	0,34*	0,31*	0,18 ^Δ	-0,43**	-		
IgA, г/л	-0,36*	-0,37*	-0,25 ^Δ	-			
IgE, МО/мл	0,41**	0,12 ^Δ	-				
ST2, нг/мл	0,83***	-					
ІЛ-33, пг/мл	-						

Примітка: * – значення $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; ^Δ – $p>0,05$.

Виявлені результати дослідження не продемонстрували статистично значимих кореляційних залежностей ($p>0,05$) між концентрацією загального ІgЕ, вираженістю тяжкості САР ($r=0,21$), системним рівнем еозинофільного

запалення в крові ($r=0,18$) та сироватковими значеннями ST2 ($r=0,12$) й імуноглобуліну А ($r= -0,25$).

Таким чином, створення кореляційної моделі взаємозалежностей (рис. 4.16) між рівнями інтерлейкіну-33 та його рецептора ST2 з різними клініко-імунологічними детермінантами дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих із симптомами риніту та підкреслити значимість вісі даних цитокінів в патогенезі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

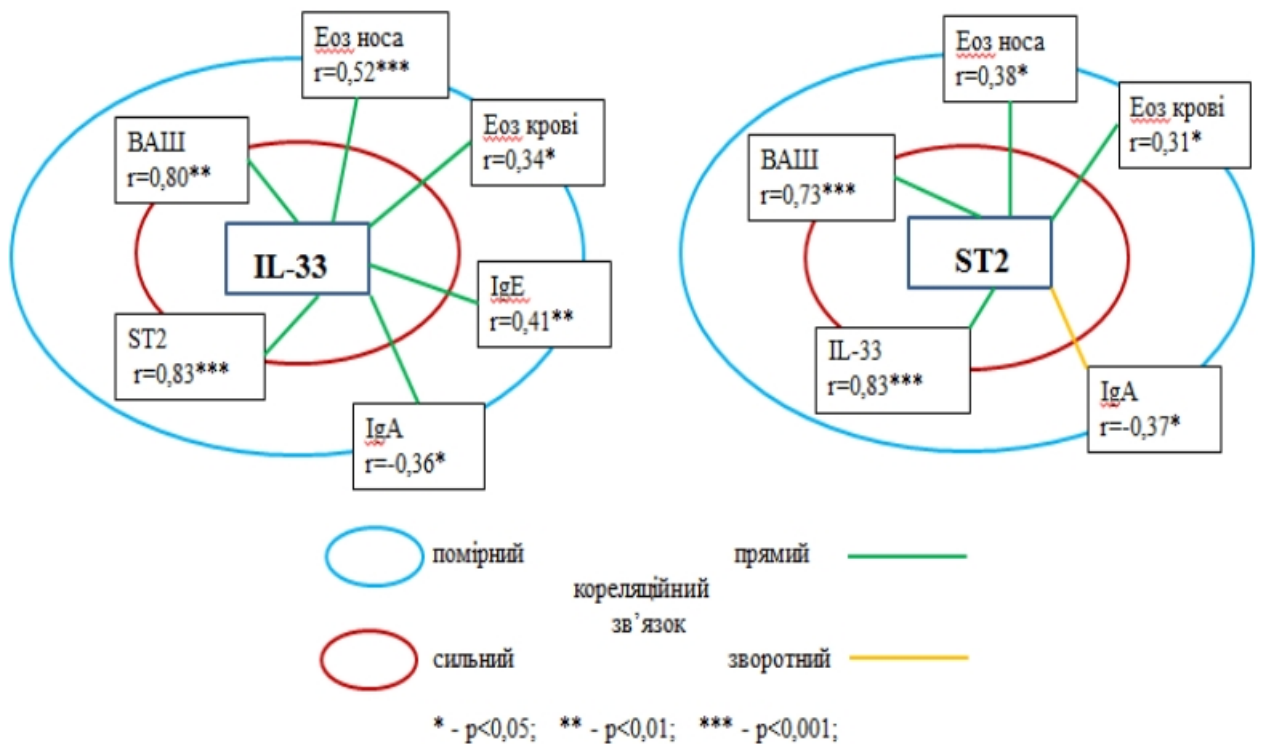


Рисунок 4.16. Схема кореляційних залежностей між ІЛ-33 та ST2 з клініко-імунологічними показниками у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом (n=42)

На основі проведених обчислень кореляційного аналізу був здійснений покроковий регресійний аналіз з метою пошуку прогностичних чинників

тяжкого перебігу сезонного алергічного риніту у дітей та подальшою побудовою багатофакторної моделі (табл. 4.7-4.10).

Таблиця 4.7

Результати однофакторного регресійного аналізу для ВАШ у дітей із сезонним алергічним ринітом

Фактор, n=42	B	Standard error	β -coefficient	t	p
Constanta	5,384	1,971	–	2,732	p<0.01
ІЛ-33	2,405	0,284	0,801	8,463	p<0.001

Отримано рівняння лінійної регресії:

$$\text{ВАШ} = 5,38 + 2,41 * \text{ІЛ-33}$$

Таким чином, значення незалежної змінної – ІЛ-33, є прогностичним маркером підвищення показника візуальної аналогової шкали у хворих дітей із сезонним алергічним ринітом (табл. 4.0). Предикторами збільшення показника ВАШ також виявилися такі категорії оцінки якості життя як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» (отриманих в результаті опитування) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Результати багатофакторного регресійного аналізу для ВАШ у дітей із сезонним алергічним ринітом

Фактор, n=42	B	Standard error	β -coefficient	t	p
Constanta	4,603	1,509	–	3,052	p<0.01
Обмеження діяльності	0,641	0,290	0,338	2,210	p<0.05

Носові симптоми	0,499	0,152	0,501	3,280	p<0.01
-----------------	-------	-------	-------	-------	--------

Отримано рівняння множинної лінійної регресії:

$$\text{ВАЗ} = 4,6 + 0,64 * \text{Обмеження діяльності} + 0,5 * \text{Носові симптоми}.$$

Отже, можна стверджувати, що дані критерії опитувальника є маркерами тяжкості перебігу САР.

Таблиця 4.9

Результати однофакторного регресійного аналізу для ST2 у дітей із сезонним алергічним ринітом

Фактор, n=42	B	Standard error	β-coefficient	t	p
Constanta	8,852	1,431	–	6,184	p<0.001
ІЛ-33	0,326	0,035	0,829	9,386	p<0.001

Отримано рівняння лінійної регресії:

$$\text{ST2} = 8,85 + 0,33 * \text{ІЛ-33}$$

За результатами регресійного аналізу, ми можемо стверджувати, що підвищення ІЛ-33 є предиктором зростання показника ST2 (табл. 4.9). Таким чином, отримані результати в черговий раз підтверджують значимість ролі вісі ІЛ-33/ST2 у прогресуванні розвитку САР.

Таблиця 4.10

Результати однофакторного регресійного аналізу для ST2 у дітей із сезонним алергічним ринітом

Фактор, n=42	B	Standard error	β-coefficient	t	p
-----------------	---	----------------	---------------	---	---

Constanta	1,459	0,224	–	6,509	p<0.001
IgA	-0,014	0,005	0,371	-2,530	p<0.05

Отримано рівняння лінійної регресії:

$$ST2 = 1,46 - 0,01 * IgA$$

Зниження показника IgA є маркером тяжкості алергічного запального процесу при САР, й, відповідно, може передбачати підвищення показника ST2 (табл. 4.10).

Таким чином, статистичний аналіз кореляційно-регресійних асоціацій таких незалежних предикторів як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення ІЛ-33, ST2 та IgA мають вагому практичну цінність, оскільки визначають вираженість алергічного запального процесу та підкреслюють їх місце в якості прогностичних маркерів тяжкості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей.

4.4. Визначення клініко-імунологічних особливостей перебігу алергічного риніту в залежності від фенотипу захворювання

Особливий інтерес при вивченні питань мультиморбідності алергічної патології належить дослідженню ARIA, яке бере свій початок ще з 1999 р., коли під час засідання чергової сесії Всесвітньої організації охорони здоров'я було чітко виявлено взаємозв'язки між різними алергічними захворюваннями, на основі яких розроблено практичні клінічні рекомендації щодо їх лікування. За рахунок численних наукових праць, які відображають значну частку коморбідності риніту з іншими алергічними хворобами, насамперед з астмою, все більшого визнання набуває концепція «один дихальний шлях – одне захворювання», оскільки верхні та нижні дихальні шляхи є частиною однієї системи. Даний факт підкреслював важливість своєчасної верифікації алергічного риніту з метою запобігання подальшої еволюції atopічного маршу

та розвитку бронхіальної гіперреактивності. Проте, за останніми даними ARIA-MeDALL (від англ. Mechanisms of the Development of ALLergy) (Bousquet J, et al. 2023) є необхідність перегляду даної концепції через нові погляди на трактування поліморбідності та полісенсibiliзації для визначення та відокремлення нових фенотипів алергічного риніту, таких як ізольований алергічний риніт, комбінований риніт з астмою та тяжкий алергічний «астматичний» фенотип, що поєднує два дані захворювання з алергічним кон'юнктивітом [169]. Таким чином, з метою аналізу найбільш поширених клінічних фенотипів САР обстежені були розділені на підгрупи хворих з ізольованим САР (n=29) та, окремо, САР у поєднанні бронхіальною астмою (n=13), які становили третину (30,95%) від загальної кількості обстежених основної групи.

При наявності у пацієнтів із САР коморбідного фону, зокрема супутньої БА, реєструвалися більш виражені прояви захворювання й відмічалася тенденція до статистично значимого превалювання тяжкого перебігу захворювання (38,46% проти 13,79% у хворих з ізольованим АР ($\chi^2=1,94$; $p=0,063$). Також, у пацієнтів з мультиморбідністю порівняно більшою була й частка пацієнтів з перебігом середньої тяжкості (61,54%), проте вона не мала достовірної значущості ($p>0,05$). Легкий перебіг захворювання реєструвався виключно у пацієнтів із САР ($\chi^2=4,86$ $p=0,027$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Порівняльна характеристика тяжкості сезонного алергічного риніту у дітей в залежності від наявності супутньої бронхіальної астми

Ступінь тяжкості САР	Групи спостереження		χ^2	p – вірогідність відмінностей між групами
	I підгрупа – пацієнти із САР (n=29)	II підгрупа – пацієнти із САР та БА (n=13)		
	абс. (%)	абс. (%)		

Легкий	11 (37,93)	0 (0,0%)	4,86	p=0,027
Середній	14 (48,28)	8 (61,54)	0,21	p=0,644
Тяжкий	4 (13,79)	5 (38,46)	1,94	p=0,063

Порівняння лабораторних показників у дітей із САР та супутньою БА дозволило виявити більш високі рівні еозинофілів, загального ІgЕ, ІЛ-33 та ST2 (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Порівняльна оцінка лабораторних критеріїв у дітей із сезонним алергічним ринітом з урахуванням коморбідності

Лабораторні показники	Групи спостереження		p – вірогідність відмінностей між групами
	I підгрупа – пацієнти із САР (n=29)	II підгрупа – пацієнти із САР та БА (n=13)	
Еозинофіли крові M±m	9,62±0,99	10,85±0,95	p>0,05
Загальний ІgЕ M±m	444,21±54,43	785,62±146,55	p>0,05
ІЛ-33 M±m	18,16±0,50	28,68±1,08	p≤0,001
ST2 M±m	32,26±1,81	52,64±4,06	p≤0,001

Дослідження середніх концентрації інтерлейкіну-33 (28,68±1,08) та ST2 (52,64±4,06) в даній підгрупі хворих (рис. 4.17) наглядно показує статистично

значиме ($p < 0,001$) превалювання даного цитокіну – в 1,6 та 2,8 разів для ІЛ-33 й в 1,6 та 2,3 рази відповідно для ST2, у порівнянні з аналогічними даними пацієнтів з ізольованим алергічним ринітом та здоровими дітьми.

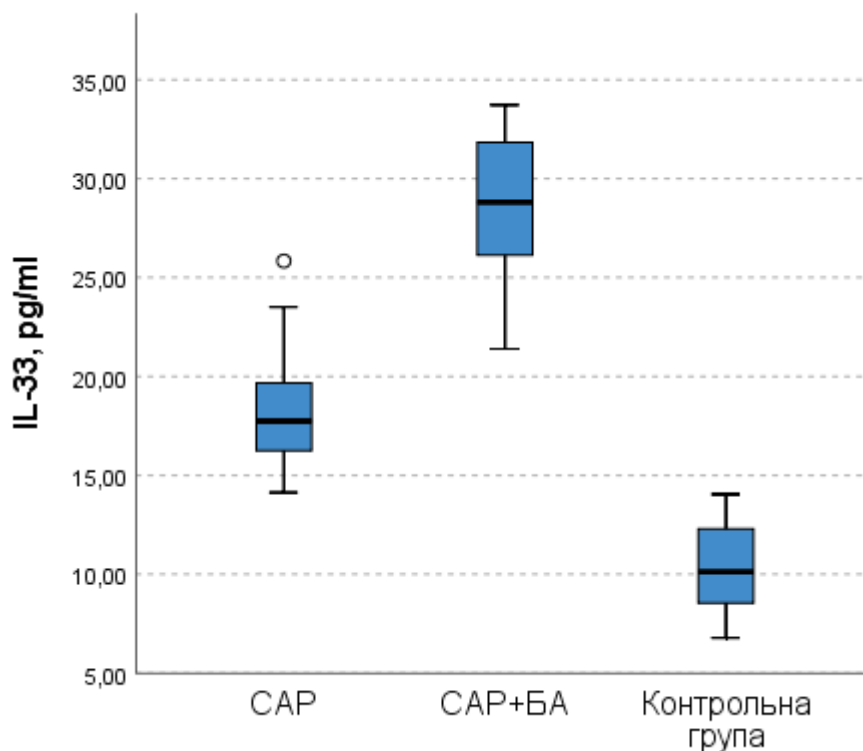


Рисунок 4.17. Концентрація ІЛ-33 у дітей в залежності від супутньої коморбідності, пг/мл

Було визначено, що у контрольній групі концентрація ІЛ-33 була значимо нижчою порівняно з дітьми, які мали CAP ($p < 0,001$) та дітьми, які мали CAP і БА ($p < 0,001$). При цьому у дітей із CAP та БА ця концентрація була вищою порівняно з такою у дітей із CAP без БА ($p = 0,006$). Концентрація ST2 у дітей в залежності від наявності супутньої БА зображена на рисунку 4.18.

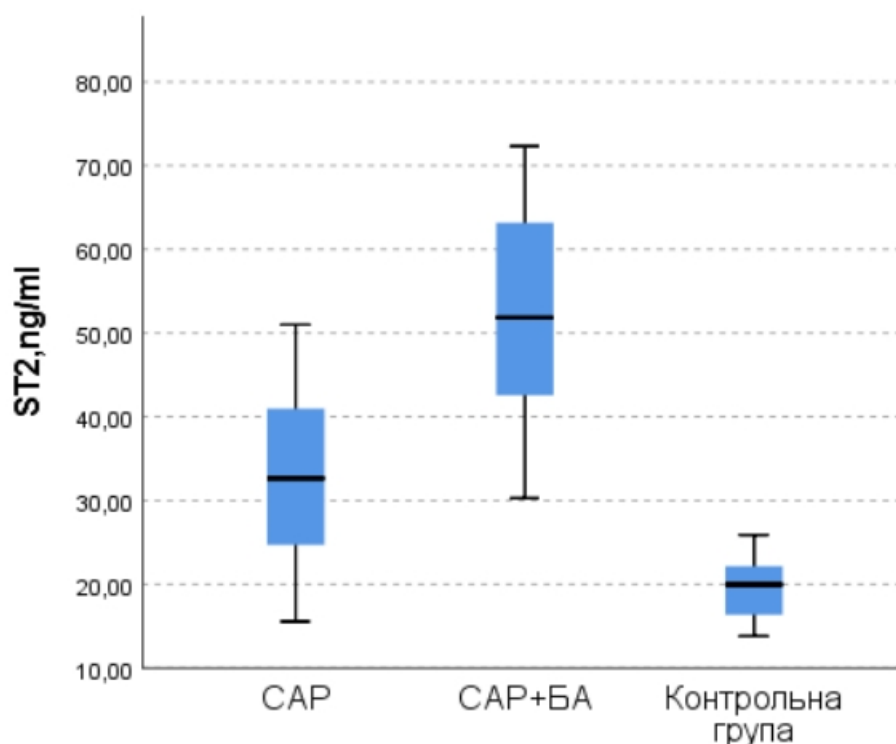


Рисунок 4.18. Концентрація ST2 у дітей в залежності від супутньої коморбідності, нг/мл

Встановлено, що у дітей контрольної групи концентрація ST2 була нижчою за таку як у групі із CAP ($p < 0,001$), так і в групі з CAP та БА ($p < 0,001$). Поряд з цим при наявності супутньої БА у дітей із CAP концентрація ST2 була вищою порівняно з дітьми, у яких не було коморбідності ($p = 0,011$).

Порівняльна характеристика кореляційних залежностей між рівнями імунологічних показників IL-33 та ST2 демонструє найбільш сильний статистично значимий взаємозв'язок в підгрупі дітей із CAP та БА ($r = 0,763$; $p < 0,01$), що може бути свідченням більш тяжкого перебігу такого фенотипу захворювання. У групах порівняння була представлена пряма середньої сили залежність між рівнями даних показників, яка пояснює патогенетичні механізми розвитку алергічного запалення через відповідну взаємкореляцію IL-33 з його рецептором.

Враховуючи отримані результати нами проведено ROC-аналіз для визначення порогових значень IL-33 та ST2 у якості предикторів ризику

розвитку бронхіальної астми у дітей з підтвердженим діагнозом САР (рис. 4.19).

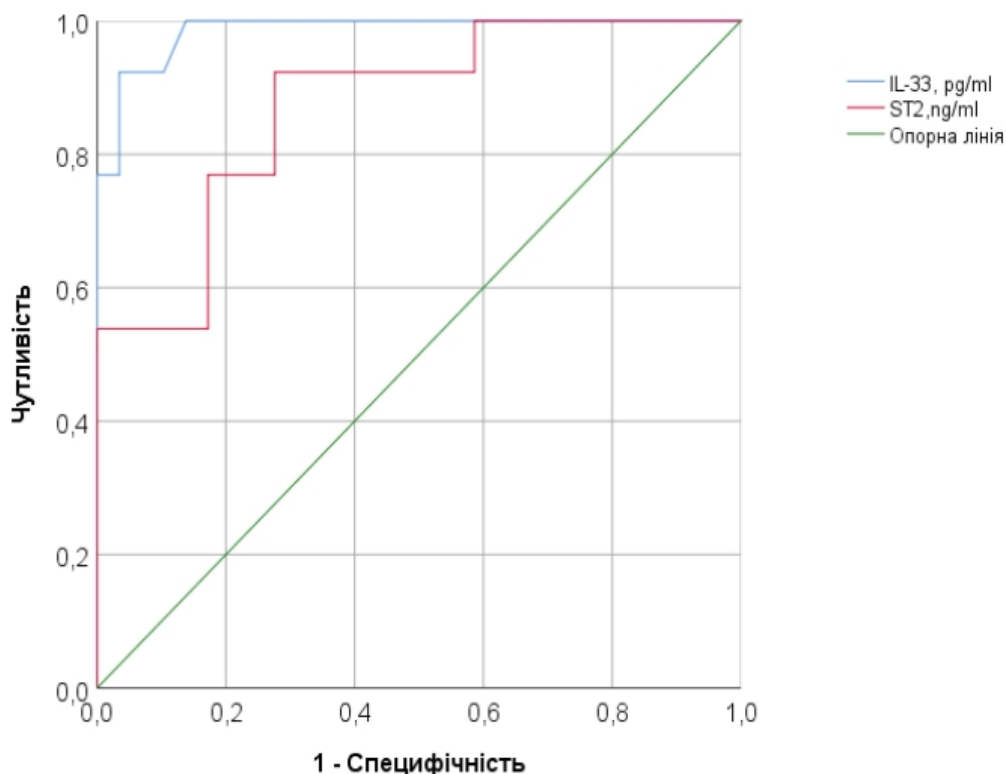


Рисунок 4.19. ROC-крива для прогностичної моделі визначення бронхіальної астми у дітей із САР

Шляхом аналізу отриманих операційних кривих було проведено розрахунки основних характеристик моделі, що наведені у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Характеристика показників прогностичної моделі розвитку бронхіальної астми у пацієнтів із САР

Показник	ІЛ-33, пг/мл	ST2, нг/мл
Площа під кривою (AUC)	0,985±0,014	0,873±0,058
95% ДІ для AUC	0,959-0,989	0,760-0,986
р-значення	<0,001	<0,001
Порогове значення	23,75	36,81
Чутливість	92,3	92,3

Специфічність	96,6	72,4
Індекс Юдена	0,889	0,647

Нами встановлено, що обидва біомаркера мають прогностичну значущість для розвитку бронхіальної реактивності та ранньої верифікації бронхіальної астми у дітей із САР. При цьому ІЛ-33 продемонстрував відмінну модель, а ST2 – добру. Спираючись на найбільше значення індекса Юдена нами було визначено, що 36,81 нг/мл є пороговим значенням концентрації ST2, яке дозволяє прогнозувати наявність бронхіальної астми у дітей із САР з чутливістю 92,3% та специфічністю – 72,4%. Поряд з цим при концентрації ІЛ-33 вище 23,75 пг/мл можливо прогнозувати наявність бронхіальної астми у дітей із САР з чутливістю 92,3% та специфічністю – 96,6%, що вказує на вищу якість прогностичної моделі. Таким чином, нами доведено вищу прогностичну значимість концентрації ІЛ-33 в прогнозуванні розвитку бронхіальної астми у дітей із САР порівняно з концентрацією ST2.

Порівняння середньостатистичних величин серед досліджуваних показників імунологічного профілю, а саме ІЛ-33 та ST2, не виявило достовірних залежностей від віку, наявності моно- чи полісенсibiliзації, тривалості алергічного анамнезу серед досліджених пацієнтів із САР.

Фенотипово коморбідні пацієнти, а саме діти із сезонним алергічним ринітом та бронхіальною астмою характеризуються тенденцією до статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання з відповідно вищими значеннями ІЛ-33 та його рецептора ST2 у порівнянні з хворими з ізольованим САР, що підтверджує їх роль в якості імунологічних маркерів, які корелюють з вираженістю алергічних запальних реакцій у пацієнтів педіатричного профілю.

За результати проведеного ROC-аналізу нами визначено порогові значення імунологічних показників ІЛ-33 та ST2 з високим рівнем чутливості

та специфічності, що дозволяє прогнозувати розвиток бронхіальної реактивності та своєчасно верифікувати бронхіальну астму у пацієнтів із САР.

Матеріали розділу відображені в статті [314]:

Shcherbak VV, Kryuchko TO, Bubyr LM, Izmailova OV, Poda OA. Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Здоров'я дитини*. 2023;18(6):31-38.

РОЗДІЛ 5.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДІАННОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ГОДИННИКА

Біологічні ритми, що регулюються циркадіанним молекулярним годинником, мають досить широкий вплив на різноманітні фізіологічні процеси в організмі, включаючи температуру тіла, пробудження, сон, апетит, активність мозку, настрій, гормональний баланс і функції багатьох органів та систем [315, 316, 317]. Деякі дослідження демонструють найбільш тісний та виражений зв'язок циркадних ритмів саме у регулюванні імунних реакцій [246, 318]. Зокрема, науковцями виявлено вплив циркадіанних ритмів на рівень активності імунної системи впродовж доби, що може мати важливе значення для оцінки ризику розвитку захворювання та відповіді на лікування [319, 320].

Дослідження впливу молекулярного годинника на фізіологічні та патологічні процеси в організмі на сьогодні є одним із активних напрямків наукових досліджень. Більш детальне вивчення особливостей хроноімунотерапії є потенційним аспектом для розуміння впливу циркадних ритмів на ефективність лікування, що може мати практичне значення для оптимального підбору терапії [226, 321, 322]. Тому, все більшої актуальності набувають питання вивчення експресії генів молекулярного годинника та врахування даних значень при лікуванні, зокрема і серед пацієнтів педіатричного профілю із сезонним алергічним ринітом.

Відповідно до поставлених задач, беручи до уваги те, що всі гени периферичного циркадіанного годинника мають циклічну експресію, нами було визначено рівень експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* в клітинах букального епітелію дітей із сезонним алергічним ринітом. Забір матеріалу для молекулярно-генетичного матеріалу здійснювався в декілька етапів. Спершу зразки були взяті до терапії, а потім здійснено повторний забір після проведеного 30-ти-денного протокольного лікування, яке різнилося за часом

добу прийому препарату (вранці чи ввечері). Слід зазначити, що експресію мРНК генів *bmall* та *per1* досліджували в біозразках букального епітелію ротової порожнини дітей отриманих у ранковий та вечірній час – о 7:30-8:00 та о 19:30-20:00 як до, так і після лікування відповідно. Для четвертого етапу проведеної дослідницької роботи було відібрано 20 дітей із середньо-тяжким перебігом сезонного алергічного риніту. Середній вік хворих склав $11,75 \pm 0,73$ років, серед них було 12 (60%) хлопчиків та 8 (40%) – дівчат. Групу контролю для дослідження показників експресії мРНК генів склали 7 здорових дітей, середній вік яких становив $8,29 \pm 0,97$ років.

Спершу нами були проаналізовані отримані результати експресії мРНК генів *bmall* та *per1* серед здорових дітей (табл. 5.1). Виявлено, що медіана показника експресії мРНК гену *bmall* у вечірній час була статистично вищою за ранковий рівень $(0,62 (0,47-0,76)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,25 (0,15-0,37)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$). Тоді як медіана експресії гену *per1* вранці була статистично вищою порівняно з рівнем вечірньої експресії $(0,73 (0,64-0,91)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,35 (0,30-0,44)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,01$). Різниця між експресією мРНК гену негативної регуляторної одиниці *per1* у ранковий час була статистично вищою за дані експресії позитивної регуляторної одиниці *bmall* в той же самий час ($p < 0,01$). На противагу цьому, при порівнянні рівнів експресії мРНК генів *bmall* та *per1* у вечірній час різниця була діаметрально протилежною, так показники першого гену були статистично вищими за рівні останнього ($p < 0,05$). Таким чином, нами були виявлені достовірні показники різниці між рівнями вранішньої та вечірньої експресії досліджуваних генів позитивної та негативної ланки регуляції периферичного циркадіанного молекулярного годинника у клітинах букального епітелію здорових дітей. Встановлено статистично значимо вищі рівні вечірніх показників експресії мРНК гену *bmall* у бік їх збільшення, тоді як превалювання показників експресії гену *per1* спостерігалися достовірно вище у вранішній час. Наші дані узгоджуються з референтними даними у вітчизняних роботах, які також демонструють переважання значень експресії гену *per1* у ранкові години, а *bmall* у вечірній час [323].

Характеристика рівнів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* в клітинах букального епітелію здорових дітей (n=7)

Час доби	Показник, $2^{-\Delta Ct}$		Рівень значимості, p
	<i>Bmal1</i> , Me (Q1-Q3)	<i>Per1</i> , Me (Q1-Q3)	
Ранок (8:00)	0,25 (0,15-0,37)	0,73 (0,64-0,91)	p=0,0023**
Вечір (20:00)	0,62 (0,47-0,76)	0,35 (0,30-0,44)	p=0,0175*
Рівень значимості, p	p=0,0161*	p=0,0022**	

Примітка: * – відмінність між показниками за критерієм Мана-Уїтні, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Водночас, в ході аналізу даних серед здорових дітей, нами також було виявлено лінійний тісний кореляційний зв'язок високої значущості між ранковими й вечірніми показниками рівнів експресії мРНК гену *bmal1* – $r=0,90$ ($p < 0,01$) та встановлено прямий сильний позитивний кореляційний зв'язок між ранковим та вечірнім значенням експресії мРНК гену *per1* – $r=0,77$; $p=0,05$ (рис.5.1), що в черговий раз підкреслює особливості добових коливань даних генів у здорових дітей.

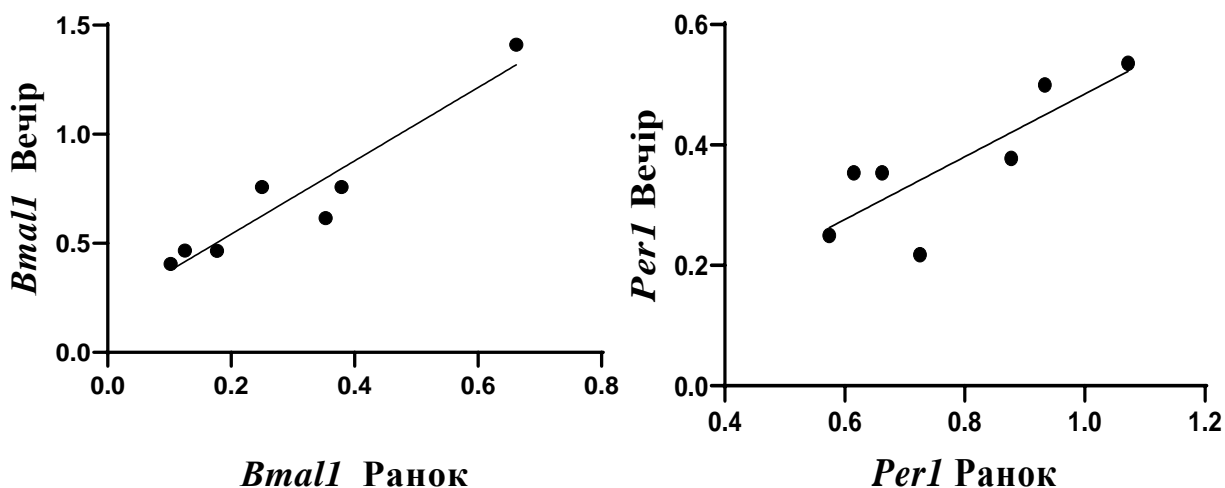


Рис. 5.1. Кореляційні взаємозв'язки між показниками експресії досліджуваних генів циркадного годинника в здорових дітей (n=7)

При опрацюванні отриманих результатів експресії мРНК генів *bmall* та *perl* в клітинах букального епітелію дітей із сезонним алергічним ринітом (табл. 5.2) нами було відмічено, що рівень експресії мРНК гену *bmall* був майже у два рази вищим у ранковий час порівняно з вечірнім, проте при обрахунках кількісних показників значимої достовірності не було виявлено ($p > 0,05$). Значення медіани експресії мРНК гену *perl* було статистично значимо вищим у вечірній час ($1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,58 (0,26-0,82)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$) при порівнянні з вранішніми рівнями. При зіставленні показників медіани експресії мРНК генів *bmall* та *perl* у ранковий час було виявлено превалювання рівня *bmall* без достовірної значимості ($p > 0,05$), тоді як у вечірній час вірогідно переважали показники рівня експресії *perl* над значеннями експресії *bmall* ($1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,60 (0,12-1,51)2^{-\Delta Ct}$; $p \leq 0,05$).

Таблиця 5.2

Характеристика рівнів експресії мРНК генів *bmall* та *perl* в клітинах букального епітелію дітей із сезонним алергічним ринітом до лікування (n=20)

Час доби	Показник, $2^{-\Delta Ct}$		Рівень значимості, p
	<i>Bmall</i> , Me (Q1-Q3)	<i>Perl</i> , Me (Q1-Q3)	
Ранок (8:00)	1,11 (0,25-1,62)	0,58 (0,26-0,82)	p=0,1894
Вечір (20:00)	0,60 (0,12-1,51)	1,19 (0,59-1,79)	p=0,0513*
Рівень значимості, p	p=0,1194	p=0,0214*	

Примітка: * – відмінність між показниками за критерієм Мана-Уїтні, $p \leq 0,05$;

Враховуючи той факт, що отримані результати експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* периферичного циркадіанного молекулярного годинника в клітинах букального епітелію різнилися між здоровими дітьми та пацієнтами із САР, нами було проведено порівняльний аналіз даних показників. Так, у ранковий час, в групі дітей із САР, значення медіани експресії мРНК гену *bmal1* були достовірно вищими за показники здорових дітей $(1,11 (0,25-1,62)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,25 (0,15-0,37)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$) (рис. 5.2). При співставленні значень медіани експресії мРНК гену *per1*, в той же час доби, не було виявлено достовірної значимості $(0,58 (0,26-0,82)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,73 (0,64-0,91)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$) між пацієнтами із сезонним алергічним ринітом та групою контролю (здоровими дітьми).

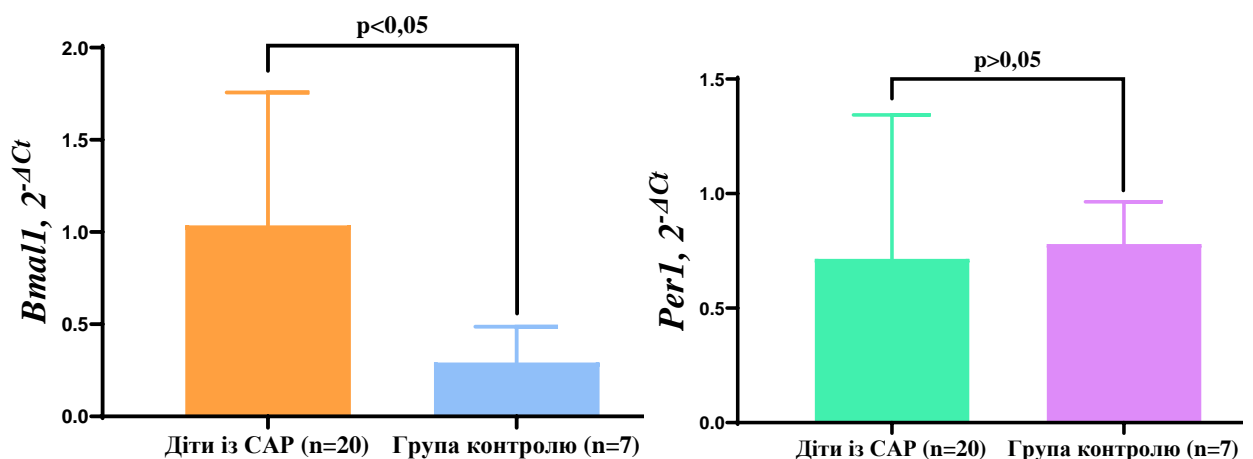


Рисунок 5.2. Порівняння *вранішніх* показників експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* в клітинах букального епітелію обстежених дітей до початку терапії

В ході співставлення даних експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* у вечірній час (рис. 5.3) встановлено, що показники медіани експресії мРНК гену *bmal1* у двох групах були майже рівнозначними й відповідно при обчисленні не мали статистичної значимої різниці ($p > 0,05$). На противагу цьому, медіана рівня експресії мРНК гену *per1* у дітей із сезонним алергічним ринітом у

вечірній час була статистично значимо вищою ($1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,35 (0,30-0,44)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,01$) за показники здорових дітей.

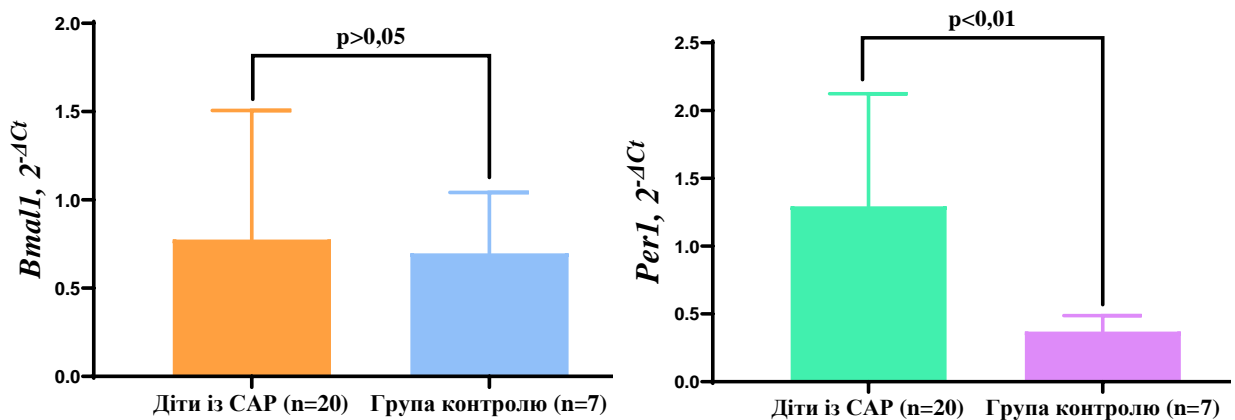


Рисунок 5.3. Порівняння *вечірніх* показників експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* в клітинах букального епітелію обстежених дітей до початку терапії

Підсумовуючи проведений аналіз на даному етапі дослідження, при вивченні експресії генів периферичного молекулярного циркадіанного годинника як позитивної, так і негативної ланки регуляції, у букальному епітелію дітей із сезонним алергічним ринітом, ми можемо припустити, що у хворих є наявне порушення добової експресії генів мРНК *bmal1* та *per1*. Відповідно дане твердження можна аргументувати тим, що у пацієнтів із CAP виявлено протифазні ранкові та вечірні коливання між генами *bmal1* та *per1*, що відрізняються від значень здорових дітей. Таким чином, нами виявлений взаємозв'язок між змінами експресії генів молекулярного циркадіанного годинника, що обумовлено наявністю сезонного алергічного риніту.

Вивчення циркадних молекулярних механізмів та особливостей хронотерапії стають ключовими для розширення наших знань щодо дієвості лікарських засобів при лікуванні поширених хронічних захворювань, які пов'язані з циркадними ритмами. На сьогоднішній день, хронофармакологічний підхід зосереджує все більшої уваги, особливим предметом вивчення якого є дослідження взаємозв'язків між прийомом

кортикостероїдів та їх впливом на синхронізацію біологічних процесів в організмі [321, 324, 325, 326]. Тому, на заключному етапі дослідження було проведено вивчення ефективності протокольного лікування, яке різнилося за часом доби застосування препаратів (ранковий або вечірній прийом ліків) у дітей хворих на сезонний алергічний риніт з урахуванням вираженості експресії генів молекулярного циркадіанного годинника.

Для досягнення даної мети, на даному (п'ятому) етапі дослідження, всі пацієнти із САР з даної вибірки (n=20) були рівнозначно розподілені на дві підгрупи. До першої підгрупи увійшло 10 пацієнтів, які приймали терапію протягом 1-го місяця у вечірній час, тоді як до другої підгрупи – 10 хворих, які отримували те ж саме протокольне лікування зранку. Відповідно до рекомендацій ARIA (Bousquet J, et al. 2020), пацієнтам із середньо-тяжким перебігом САР з даними візуальної аналогової шкали >5 балів отримували інтраназальний кортикостероїд та інтраназальний антигістамінний препарат. Таким чином, пацієнти із САР отримували 30-денну терапію за наступною схемою:

- мометазону фуроат – по 1 вприскуванні в кожний носовий хід для дітей до 12 років або по 2 вприскування в кожен носовий хід один раз на добу – для дітей старше 12 років (згідно з інструкцією до препарату);
- азеластин – по 1 вприскуванні 1 раз на добу в кожен носовий хід;
- олопатадин – по 1 краплі два рази на добу, закапувати у кожний кон'юнктивальний мішок очей (пацієнтам з очними симптомами);
- назальна іригаційна терапія з ізотонічним розчином морської води – два рази на добу.

Всім обстеженим хворим із САР на початку та після лікування проводилася оцінка вираженості симптомів за ВАШ, щоденна оцінка симптомів за шкалою DSS та оцінка якості життя за стандартизованими опитувальниками. Дані обох груп до початку лікування були цілком репрезентативними, що при співставленні дозволило виключити між ними

розбіжності та достовірно оцінити ефективність лікування. Таким чином, в ході аналізу, до початку терапії, серед першої та другої підгрупи хворих не було відмічено достовірної різниці у вираженості ринокон'юнктивальних симптомів як за візуальною аналоговою шкалою, так і за шкалою DSS та результатами опитування при оцінці якості життя ($p > 0,05$ для всіх критеріїв співставлення), що свідчило про відсутність відмінностей між ними (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Характеристика середніх значень балів за основним критеріями вираженості симптомів та їхнього впливу на загальний стан дітей із САР

Показник	I підгрупа (n=10)	II підгрупа (n=10)	Рівень значимості, p
ВАШ Me (Q1-Q3)	7,0 (6,0-7,75)	6,0 (6,0-7,0)	p=0,3272
DSS Me (Q1-Q3)	10,0 (7,5-15,75)	8,0 (6,25-12,75)	p=0,3527
ЯЖ Me (Q1-Q3)	90,0 (66,5-115,25)	69,5 (65,25-85,75)	p=0,2265

При проведенні аналізу отриманих результатів добової експресії генів мРНК молекулярного циркадіанного годинника у дітей із сезонним алергічним ринітом I-ї підгрупи після проведеного лікування у вечірній час, нами було виявлено статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *per1* у ранковій годині порівняно із показниками до лікування ($0,97 (0,29-1,37)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,43 (0,19-0,60)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$), що вказує на відновлення належного превалювання негативної ланки регуляції в даний час доби (рис. 5.4). Поряд з цим, у вранішні години встановлено статистично знижені рівні медіани експресії мРНК гену *bmal1* ($0,29 (0,14-0,65)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,28 (0,60-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$), що свідчить про усунення порушень циркадних ритмів

позитивної регулятивної ланки молекулярного годинника, до якої саме відноситься даний ген.

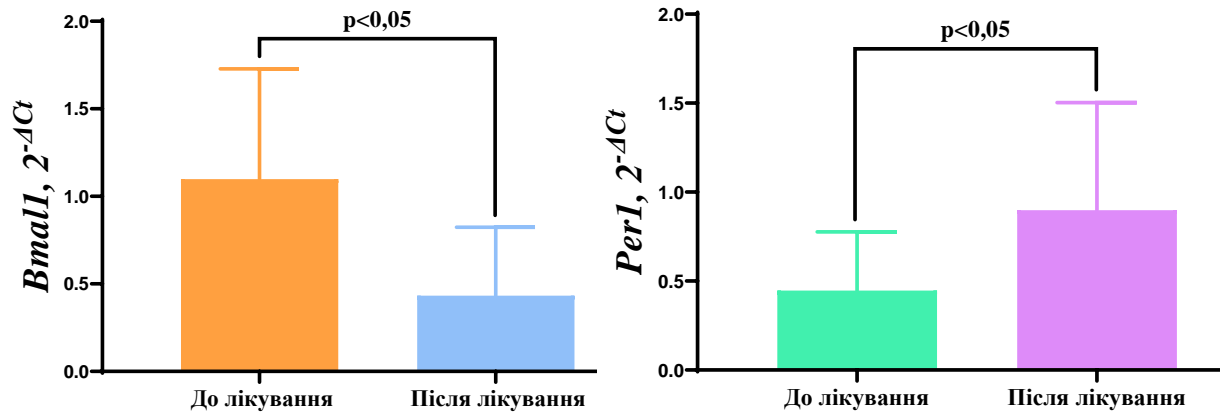


Рис. 5.4. Порівняльна оцінка *вранішніх показників* експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* в клітинах букального епітелію дітей I-ї підгрупи (n=10) із сезонним алергічним ринітом в динаміці лікування (до та після проведеної *терапії*)

На рисунку 5.5 графічно відображено вечірні значення медіани показників експресії генів *bmal1* та *per1* у дітей із САР, що приймали медичні препарати у вечірній час. Так, нами зафіксовано у вечірні години достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *per1* в клітинах букального епітелію $(0,39 (0,29-0,85)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,84 (0,44-1,30)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$) у порівнянні із значеннями до лікування. В коливаннях рівнів експресії мРНК гену *bmal1* не було виявлено істотних відмінностей $(0,52 (0,27-1,18)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,62 (0,12-1,68)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$).

Таким чином, відповідно до проведеної інтерпретації отриманих результатів експресії досліджуваних генів дітей із сезонним алергічним ринітом, які приймали лікування у вечірній час, можна стверджувати про відновлення балансу між генами *bmal1* та *per1* периферичного годинника в букальному епітелію у ранкові години та часткове покращення регуляції у вечірній час.

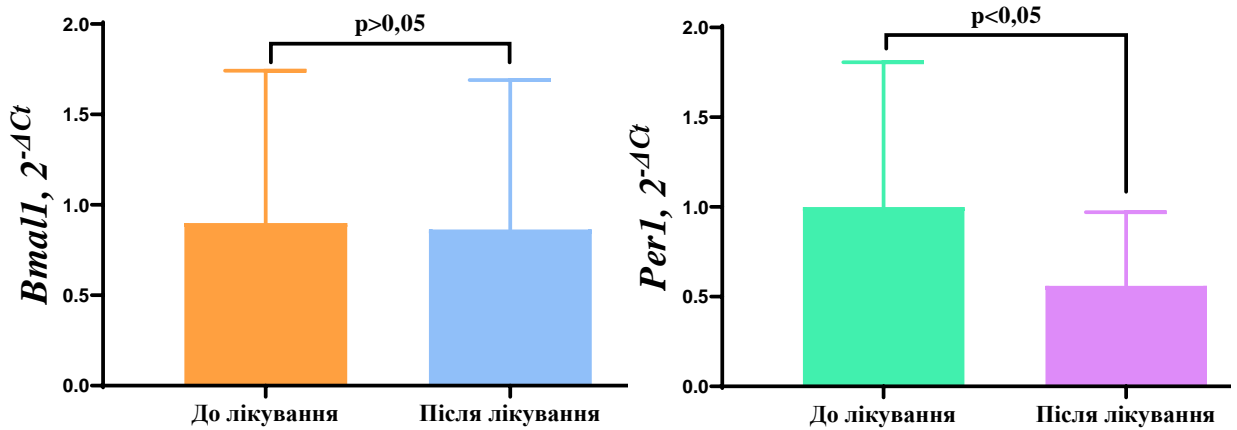


Рис. 5.5. Порівняльна оцінка *вечірніх* показників експресії мРНК генів *bmall* та *per1* в клітинах букального епітелію I-ї підгрупи дітей з сезонним алергічним ринітом (n=10) в динаміці лікування (до та після проведеної терапії)

Під час вивчення відмінностей між показниками медіани ранкової експресії генів *bmall* та *per1* у дітей із САР, які приймали препарати вранці, в динаміці лікування нами не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії гену *bmall* ($0,34 (0,20-0,59)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,75 (0,22-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), так і гену *per1* ($0,66 (0,56-1,30)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,81 (0,44-0,93)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$) (рис. 5.6).

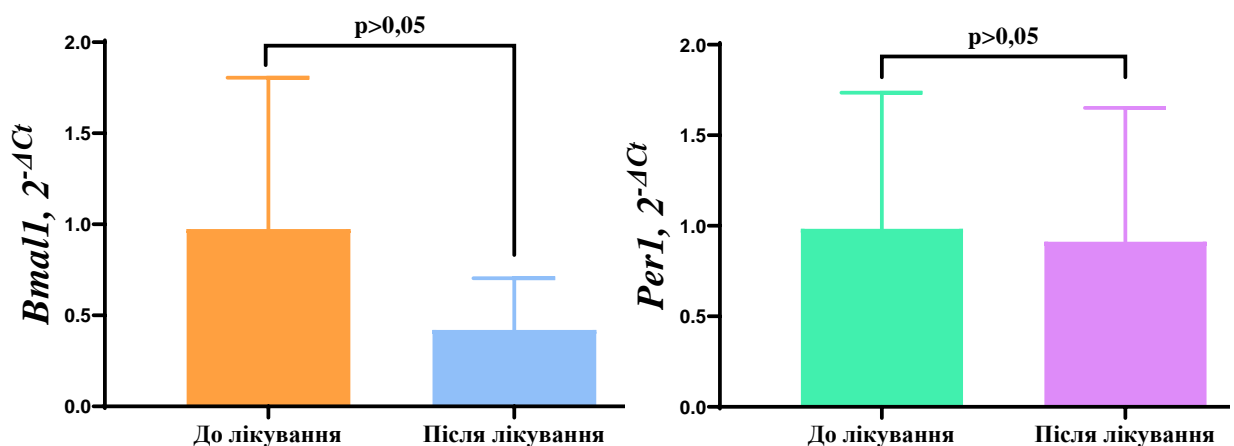


Рис. 5.6. Порівняльна оцінка *вранішніх* показників експресії мРНК генів *bmall* та *per1* в клітинах букального епітелію II-ї підгрупи дітей із сезонним

алергічним ринітом (n=10) в динаміці лікування (до та після проведеної терапії)

За результатами отриманих даних експресії мРНК гену *bmal1* у вечірні години, ми не підтвердили значимих відмінностей в активності гену після проведеного лікування в даній підгрупі пацієнтів, оскільки показники медіани знаходилися майже на однаковому рівні $(0,37 (0,64-0,37)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,43 (1,04-0,87)2^{-\Delta Ct}$; $p>0,05$) (рис. 5.7). Проте, в той же час, було зареєстровано статистично значиме зменшення активності експресії гену *per1* $(0,63 (0,25-1,02)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,43 (1,09-2,42)2^{-\Delta Ct}$; $p<0,05$), що свідчить про часткове покращення регуляції циркадного молекулярного годинника у вечірній час у хворих, які застосовували протокольне лікування зранку.

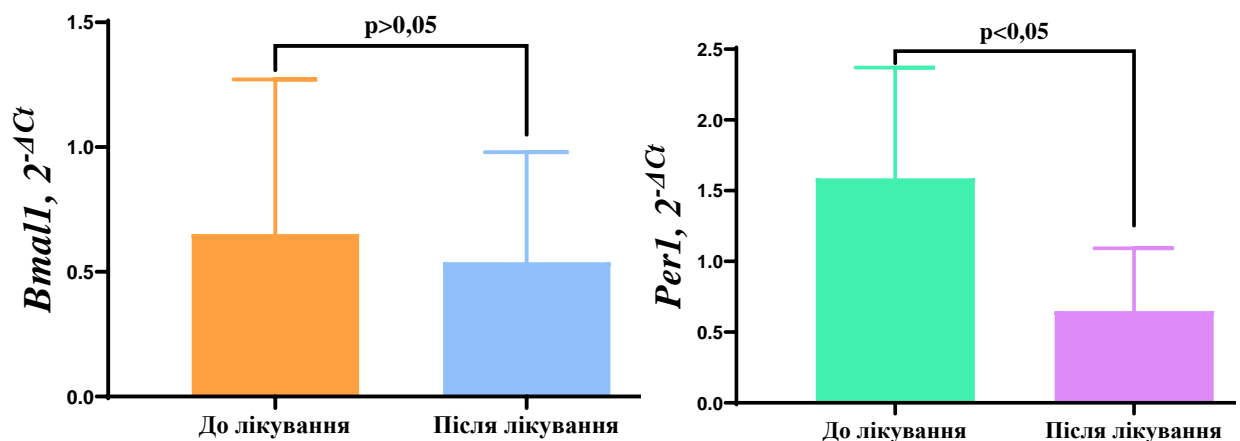


Рис. 5.7. Порівняльна оцінка вечірніх показників експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* в клітинах букального епітелію II-ї підгрупи дітей із сезонним алергічним ринітом (n=10) в динаміці лікування (до та після проведеної терапії)

Таким чином, нами продемонстровано, що інтраназальне використання кортикостероїдів та антигістамінних препаратів саме у вечірній час доби сприяє відновленню циркадіанної молекулярної регуляції у периферичному

годиннику клітин букального епітелію, що відповідно покращує механізми імунної відповіді у дітей із сезонним алергічним ринітом.

Варто зауважити, що після проведеного курсу терапії вираженість симптомів САР помітно зменшилась серед обох підгруп дітей. Так, за результатами суб'єктивної оцінки візуальної аналогової шкали після лікування спостерігалася достовірна регресія ступеня тяжкості захворювання як у пацієнтів I-ї (7,0 (6,0-7,75) проти 1,0 (0,25-1,0); $p < 0,01$), так і II-ї (6,0 (6,0-7,0) проти 1,5 (1,0-2,0); $p < 0,01$) підгрупи дітей із САР (рис.5.8). Проте, після проведеної терапії у групі дітей, які отримували лікування у вечірній час (I підгрупа) спостерігалось статистично значиміше зменшення вираженості тяжкості симптомів (1,0 (0,25-1,0) проти 1,5 (1,0-2,0); $p < 0,05$) порівняно з групою пацієнтів, які отримували терапію вранці.

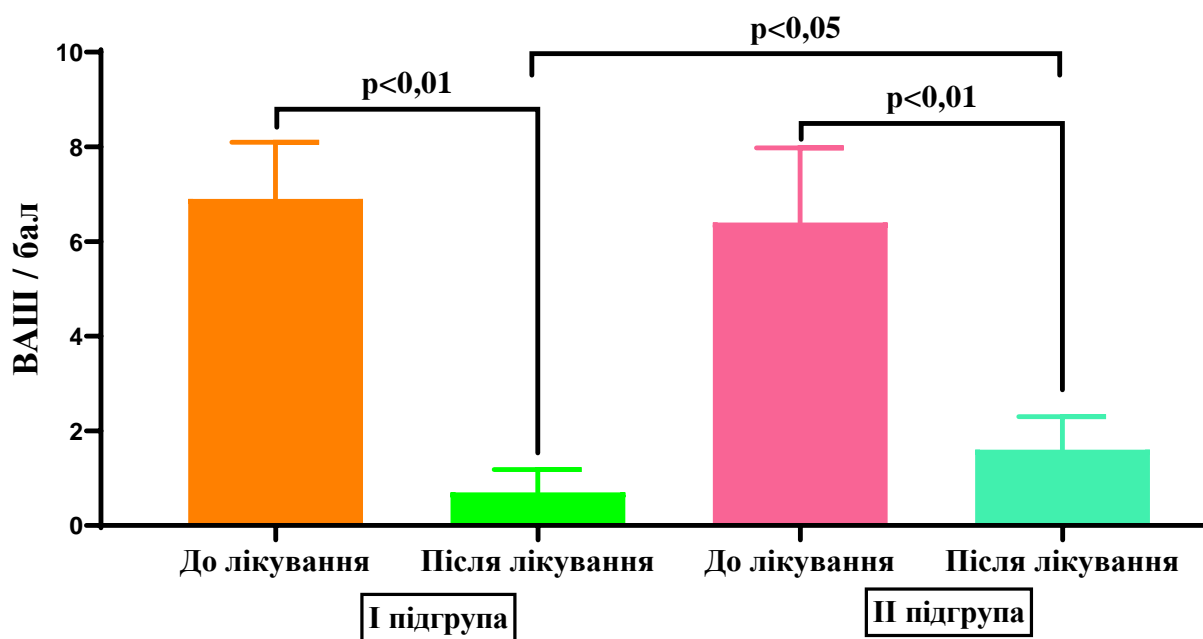


Рис. 5.8 Порівняльна оцінка показників ВАШ у дітей із САР в динаміці лікування (до та після проведеної терапії)

Ефективність лікування оцінювалася також за шкалою DSS, яка включає в себе оцінку назальних симптомів (свербіж в носі, чхання, нежить, закладеність носу) та кон'юнктивальні симптоми (свербіж очей/почервоніння,

сльозотеча). На рисунку 5.9 представлено графічне зображення медіани загального балу за вищезазначеною шкалою. При вивченні відмінностей між показниками в обох групах було відмічено суттєве зниження клінічних проявів захворювання. Так, серед хворих першої та другої підгрупи відзначено статистично значимо менший ступінь вираженості симптомів після проведеного лікування – 2,0 (1,0-2,0) проти 10,0 (7,5-15,75) балів та 2,5 (2,0-3,0) проти 8,0 (6,25-12,75) балів відповідно, при $p < 0,01$ для обох груп. Крім того, у дітей першої підгрупи після проведеного лікування визначено достовірне зменшення рівня вираженості симптомів за шкалою DSS, у порівнянні з групою пацієнтів, які приймали терапію вранці (2,0 (1,0-2,0) балів проти 2,5 (2,0-3,0) балів; $p < 0,05$).

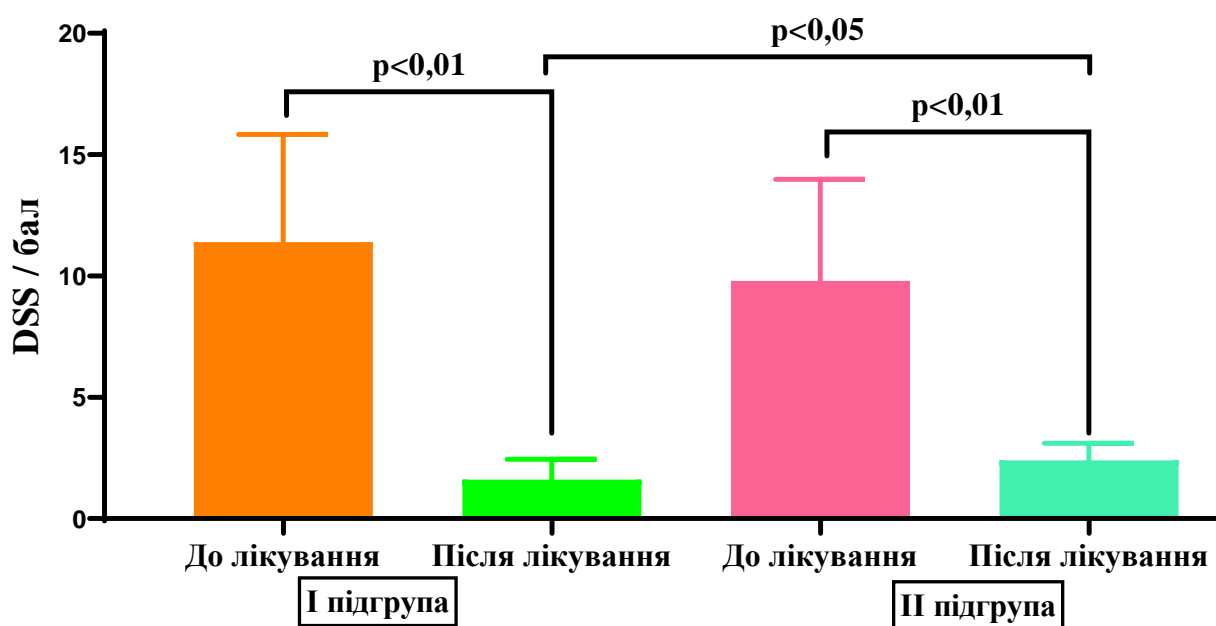


Рис. 5.9 Порівняльна оцінка загального балу DSS у дітей із CAP в динаміці лікування (до та після проведеної терапії)

Результативність лікування також була проаналізована шляхом визначення оцінки якості життя у хворих із сезонним алергічним ринітом після проведеної терапії. Так, за даними анкетування на 30-ту добу лікування було відмічено достовірні відмінності між показниками загального балу в обох групах спостереження. У дітей першої підгрупи в динаміці зафіксовано

статистично значиме поліпшення якості життя ($p < 0,001$) за показниками медіани загального балу оцінки якості життя 8,5 (5,5-12,75) балів проти 90,0 (66,5-115,25) балів (рис. 5.10). В той час, серед пацієнтів другої підгрупи показник медіани становив достовірно менші значення – 22,0 (16,22-27,38) бали проти 69,5 (87,92-65,25) балів, при $p < 0,01$. До того ж, відповідно до порівняння показників якості життя між двома групами, нами було зафіксовано достовірно нижчі значення у першій підгрупі (8,5 (5,5-12,75) балів проти 22,0 (16,22-27,38) балів; $p < 0,01$), що свідчить про покращення загального самопочуття після проведеного лікування порівняно з другою підгрупою.

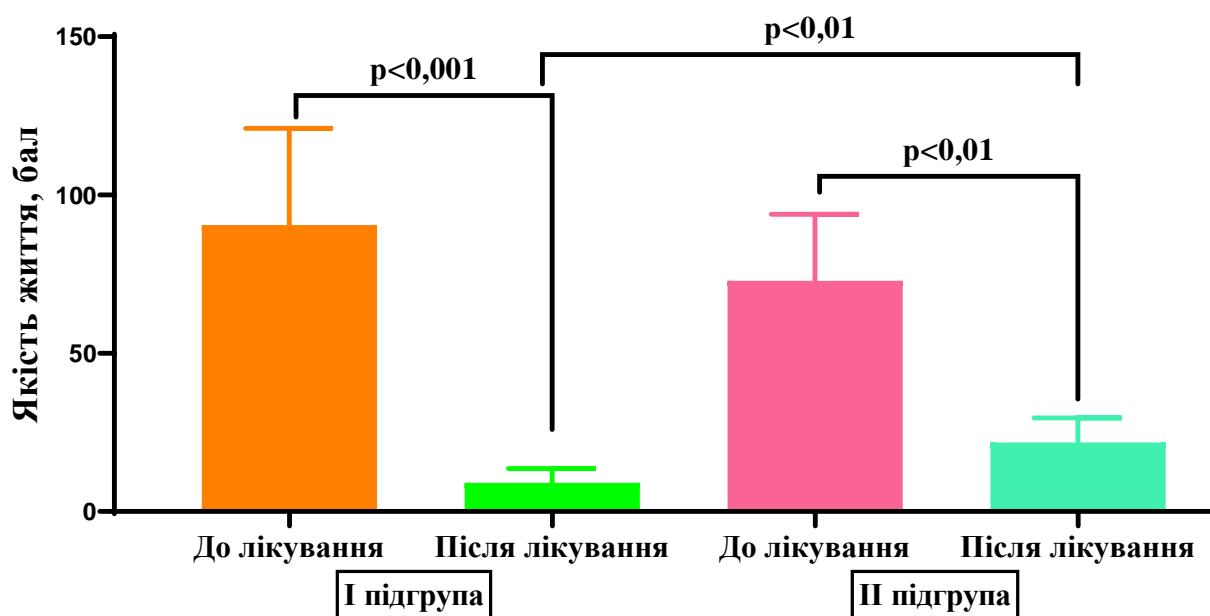


Рис. 5.10 Порівняльна оцінка загального балу оцінки якості життя у дітей із САР в динаміці лікування (до та після проведеної терапії)

Отже, за рахунок використання ВАШ, DSS та опитувальників якості життя PRQLQ й AdolRQLQ у дітей із середньо-тяжким перебігом сезонного алергічного риніту також була продемонстрована ефективність вечірнього прийому препаратів протокольної терапії.

Таким чином, оцінка особливостей прийому препаратів через призму часової залежності (ранок/вечір), як ключової біологічної змінної, дозволяє

зробити висновок про доцільність прийому лікарських засобів у вечірні години, що суттєво розширює потенційні можливості застосування протокольної терапії, підвищує її ефективність та сприяє покращенню якості життя дітей із сезонним алергічним ринітом.

Матеріали розділу відображені в таких публікаціях [327, 328]:

Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Пода ОА, Литус СІ. Значення циркадного молекулярного годинника при менеджменті пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22». – Тернопіль, Україна – м. Опольє, Польща, 27-28 вересня 2023 р. – С. 255-257. [327]

Крючко ТО, Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Ізмайлова ОВ, Ткаченко ОЯ. Вивчення циркадіанного молекулярного годинника у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: потенційні підходи до лікування. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. медицина. 2023; 2023;4(50):49-56. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.6 [328]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впродовж останніх років на алергічний риніт страждає від 10% до 40% населення в усьому світі [5, 6, 7]. Сезонний алергічний риніт представляє собою значиму медико-соціальну проблему у сучасному світі, а його важливість та поширеність має постійну тенденцію до зростання протягом останніх років. Тому важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, їх коморбідний фон, можливість формування більш тяжких форм атопії, що значно погіршує якість життя [9, 10, 11, 12].

Алергічний риніт є фактором ризику розвитку бронхіальної астми, що створює несприятливий коморбідний фон для пацієнта і тим самим погіршує контроль над перебігом захворювання. За даними науковців, близько в 40% хворих з АР виявляється БА, в той час як у 60-80% хворих з БА спостерігаються симптоми алергічного риніту [24].

За останні десятиліття було опубліковано велику кількість досліджень стосовно діагностичної та/або прогностичної цінності різних біомаркерів АР [132, 133, 134]. Однак, до цього часу відсутні дані щодо наявності специфічного уніфікованого біомаркера прогнозування тяжкості перебігу алергічного риніту, особливо серед дитячої популяції [135, 136, 137].

Незважаючи на рекомендації міжнародних національних протоколів і клінічних настанов, останнім часом з'являється все більше даних про необхідність оптимізації лікування та персоніфікованого підбору ефективного варіанту терапії алергічного риніту у дітей. Поглиблене вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника у дітей із сезонним алергічним ринітом за допомогою інформативних молекулярно-генетичних методів дозволить охарактеризувати циркадні ритми при алергічному запаленні слизової оболонки верхніх дихальних шляхів та оцінити роль циркадіанних генів у розвитку алергічних захворювань, зокрема, сезонного алергічного риніту.

Тому, метою наукової роботи стало оптимізація критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів ІЛ-33 й ST2 та підвищення ефективності протокольного лікування на підставі вивчення рівня експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника. Перед початком проведення наукового дослідження було отримано дозвіл на проведення медико-біологічних досліджень від Комітету біоетики Української медичної стоматологічної академії, яким було засвідчено дотримання морально-біоетичних норм та схвалено дизайн дослідження (протокол № 188 від 25.11.2020 р.).

Для досягнення зазначеної мети, проводилося вирішення ряду поставлених завдань на п'яти послідовних етапах дослідження. На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз 1314 архівних медичних карт пацієнтів із сезонним алергічним ринітом з наступним відбором 893 неповторюваних клінічних випадків історій хвороб для оцінки кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації, виділення основних причинно-значущих аероалергенів та наступної розробки педіатричної діагностичної панелі пилкових алергенів з урахуванням регіональних особливостей в Полтавській області. Крім того, водночас здійснювався скринінг пацієнтів на амбулаторному етапі, які зверталися за лікувально-консультативною допомогою до центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради». Таким чином, для подальшої реалізації наукової роботи на другому етапі було сформовано групу пацієнтів із САР (n=42) та, окремо, відібрано 26 здорових дітей для групи контролю. Проведено їх повне клінічне, лабораторно-інструментальне обстеження та здійснена оцінка якості життя хворих дітей.

На третьому етапі здійснено імунологічне дослідження рівнів інтерлейкіну-33 та ST2 у сироватці крові дітей з подальшим визначенням моделі кореляційних взаємозалежностей між даними показниками та клініко-

імунологічними детермінантами сезонного алергічного риніту. Наступним кроком була порівняльна оцінка клінічних та імунологічних характеристик пацієнтів із САР в залежності від фенотипу захворювання - 29-ти дітей з ізольованим алергічним ринітом та 13-ти коморбідних хворих із САР та супутньою бронхіальною астмою.

На четвертому етапі, перед призначенням протокольного лікування було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням букальних рівнів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у 20 дітей з середньо-тяжким перебігом САР та у 7-ми здорових дітей.

На заключному (п'ятому) етапі дослідження, дані хворі були розділені на дві підгрупи, в залежності від часу прийому препаратів (I підгрупа (n=10) застосовувала протокольну терапію у вечірній час, II підгрупа (n=10) – зранку) з наступним проведенням оцінки ефективності протокольного лікування з урахуванням рівнів повторного (після терапії) дослідження експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* циркадіанного молекулярного годинника у букальному епітелії дітей з сезонним алергічним ринітом.

Під час виконання наукової роботи використовувалися наступні методи дослідження: бібліосемантичний метод, загально-клінічні, алергологічні, імунологічні дослідження, цитологічний метод, молекулярно-генетичне дослідження, анкетування за допомогою опитувальників PRQLQ та AdolRQLQ для оцінки якості життя та статистичні методи обрахунку отриманих результатів.

В ході проведеного ретроспективного аналізу було зафіксоване стрімке зростання частоти виявлених та госпіталізованих до КП ПОДКЛ дітей із сезонним алергічним ринітом в динаміці спостереження з 2010 по 2020 рр. Так, у 2015 році на алергологічних ліжках перебувало в 1,5 рази більше дітей із САР, ніж у 2010 році. При порівнянні наступного п'ятирічного періоду, у 2019 році було зафіксовано в 3,6 рази більше хворих, порівняно з 2015 роком. Загалом, за останні десять років, нами було зафіксовано підвищення

захворюваності на дану алергопатологію у 5 разів, що в черговий раз підтверджує дані зарубіжних і вітчизняних досліджень щодо невинного розповсюдження респіраторної алергії у всьому світі як серед дорослого, так і дитячого населення [270, 271, 272.]. Встановлено, що достовірно частіше ($p < 0,001$) серед обстежених превалювали жителі міста (81,8%), в порівнянні із дітьми сільської місцевості (18,2%).

З метою визначення клініко-діагностичних особливостей САР у дітей Полтавського регіону, усіх пацієнтів було розподілено на три вікові групи: I група – діти дошкільного віку (3-6 років), II група – молодшого шкільного віку (7-10 років) та III група – середнього шкільного віку (11-15 років). Середній вік обстежених дітей в I групі – склав $5,06 \pm 0,08$ років, у II та III групах – $8,58 \pm 0,06$ та $12,85 \pm 0,07$ відповідно. Серед пацієнтів із САР найбільша кількість випадків захворювання (46,58%) була зареєстрована у віці 11-15 років, що у 3 рази перевищувало групу дітей дошкільного віку (15,79%). За епідеміологічними даними міжнародної програми ISAAC, АР є також найбільш поширеним хронічним захворюванням саме серед пацієнтів віком 10-15 років, але, при цьому, залишається не діагностованим майже у 40 % дітей [275].

Виявлено, що серед дітей дошкільного віку кожен п'ятий хворий (21,28%) мав ізольований САР. Проте, майже в кожного третього хворого реєструвався САР у поєднанні з рецидивуючим обструктивним бронхітом (27,66%). Дане поєднання захворювань було статистично значимо вищим у порівнянні з пацієнтами із САР й БА та САР й АД (15,61%; $\chi^2 = 5,36$ та 16,31%; $\chi^2 = 4,65$ при $p < 0,05$ – для обох коморбідностей відповідно). Отримані результати підтверджуються даними, як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, оскільки часті бронхообструкції в даному віковому періоді є вагомим фактором ризику реалізації бронхіальної астми [278, 279]. У групі хворих молодшого шкільного віку (7-10 років) ізольований САР був у кожного п'ятого пацієнта (22,02%), тоді як майже третина (30,06%) – мали супутній алергічний кон'юнктивіт. Крім того, у даній віковій групі дітей поєднання

САР та БА було статистично значимо вищим у порівнянні з дітьми із САР й РОБ ($\chi^2=6,02$; $p<0,05$) та САР й АД ($\chi^2=17,56$; $p<0,001$) відповідно. Серед дітей старшого шкільного віку (11-15 років) САР найбільш часто (у кожній четвертій дитині –25,0%) поєднувався з бронхіальною астмою. Відповідно до зарубіжних літературних даних саме асоціація цих захворювань демонструє сильну епідеміологічну кореляцію [280]. Також, варто зазначити, що у кожного п'ятого пацієнта (19,23%) даної вікової групи реєструвався супутній алергічний кон'юнктивіт. Частка поєднання САР та БА майже у 3 рази перевищувала співіснування САР й РОБ та більше, ніж у 4 рази САР й АД ($p<0,001$). Даний факт в черговий раз підтверджує те, що алергічний риніт є важливим фактором ризику розвитку бронхіальної астми та досить часто може провокувати її загострення, що призводить до неконтрольованого перебігу захворювання. [283, 284, 285, 286].

Проведене дослідження продемонструвало, що маніфестація симптомів САР відрізнялася в залежності віку дитини та ступеня тяжкості захворювання. Встановлено, що в усіх трьох вікових групах переважав середній ступінь тяжкості САР. Серед дітей середнього шкільного (11-15 років) він був достовірно вище у порівнянні з іншими групами ($p<0,01$). Легкий перебіг захворювання статистично значимо вище спостерігався у дітей першої групи (41,84 %) у порівнянні з другою (31,85%; $\chi^2 = 3,95$; $p<0,05$;) та третьою групами (23,7%; $\chi^2 = 26,84$; $p<0,001$). Тяжкий ступінь перебігу САР зайняв майже рівнозначну позицію як серед дітей молодшого, так і середнього шкільного віку (17,26% та 18,51% відповідно), й був статично значимішим у порівнянні з першою групою пацієнтів ($p<0,05$ для обох груп).

За результатами проведеного алерготестування встановлено, що серед дітей дошкільного віку першу позицію зайняла сенсibiliзація лише до однієї групи пилоквих алергенів – 67 (47,52%), тоді як у пацієнтів молодшого та середнього шкільного віку, найбільшу частку склали пацієнти із сенсibiliзацією до двох груп алергенів – 131 (38,99%) та 171 (41,11%) відповідно. Практично в третини (123 дитини; 29,57%) пацієнтів віком від 11

до 15 років відмічалася полісенсibiliзація (частіше до трьох груп алергенів), що є достовірно вищою ($p < 0,05$) порівняно з іншими групами хворих. Проте, у даній віковій групі, чутливість до однієї групи алергенів була найнижчою, на відміну від пацієнтів першої та другої груп й становила – 47,52% ($\chi^2 = 14,74$; $p < 0,001$) та 38,09% ($\chi^2 = 6,05$; $p < 0,05$) відповідно. Отримані дані свідчать про те, що при більш тривалішому перебігу САР, відмічається тенденція розширення спектру сенсibiliзації до більшої кількості пилоквих алергенів.

Серед усіх трьох вікових категорій хворих на САР найвищою була сенсibiliзація до бур'янів (86,6% від загального числа обстежених), чутливість до пилку злаків займала друге місце (у 63,4% пацієнтів), а найменший відсоток чутливості встановлено до дерев, яка була виявлена менше, ніж в половини хворих (40%). У дітей віком 11-15 років частота сенсibiliзації до злаків та дерев була статистично вищою, ніж у дітей молодшого шкільного віку ($\chi^2 = 6,22$; $p < 0,01$ та $\chi^2 = 32,72$; $p < 0,001$ відповідно). Також, у даній групі пацієнтів реєструвалася статистично значимо вища достовірність чутливості до злаків у порівнянні з дітьми дошкільного віку ($\chi^2 = 16,92$; $p < 0,001$).

У загальній структурі пилоквих сенсibiliзації, серед усіх вікових груп, перше місце займає алерген бур'яну амброзії, чутливість до якого виявлена більше, ніж в половини (65,6%) хворих із САР. Діти 11-15 років мали статистично значимо вищу сенсibiliзацією до даного алергену ($\chi^2 = 4,47$; $p < 0,05$) порівняно з показниками першої групи пацієнтів. Друге та третє місце серед бур'янів в загальній структурі обстежених посіли алерген полину гіркого (49,6%) та циклахени (34,2%).

При оцінці сенсibiliзації до злакових, було відмічено, що практичного в кожній третій дитини визначалася чутливість до кукурудзи (37,2%), тимофіївки (32,5%), костриці (34,0%) та пажитниці (33,9%), тоді як сенситизація до грястиці представлена в кожній четвертій дитини (25,6%) від загального числа обстежених. Встановлено, що серед пацієнтів третьої групи

достовірно частіше реєструвалися позитивні шкірні тести до пилку зернових культур у порівнянні з першою та дугою групою ($p < 0,01$).

Причинами розвитку респіраторної алергопатології верхніх дихальних шляхів серед пилку дерев є алергени вільхи й берези чутливість до яких реєструвалася у кожного 5-го пацієнта (22,9% та 22,6% відповідно) та ліщини – в кожного 10-го (10,4%) від загального числа обстежених.

Отримані дані мають важливу діагностичну цінність, оскільки дають можливість відокремити й включити в діагностичну алергологічну панель провідні причинно-значущі пилкові алергени з урахуванням регіональних особливостей. Таким чином, ми розробили та впровадили в практичну діяльність лікарів-алергологів Полтавського регіону, для своєчасної верифікації сезонного алергічного риніту у дітей, діагностичну панель для шкірного алерготестування, яка включає наступні алергени: амброзія, полин, циклахена, тимофіївка, костриця, пажитниця, кукурудза, береза, вільха та ліщина (додаток 3). Наші дані знаходять змістовне та раціональне підтвердження в роботах міжнародних експертів. Так, наприклад, численні дані європейських науковців, за підтримки Європейської глобальної мережі з питань алергії та бронхіальної астми, виключають необхідність залучення великої кількості екстрактів алергенів для шкірного алерготестування при веденні педіатричних пацієнтів з респіраторними (і/або кон'юнктивальними) проявами алергії [329]. Особливо доцільним залишається використання мінімальної кількості алергенів у дітей раннього віку. Проте, раціональне алерготестування з використанням виключно видоспецифічних алергенів у дітей страшого віку для верифікації САР є не менш важливим та актуальним для зменшення антигенного навантаження на функціонально незрілий організм дитини.

В ході аналізу клініко-параклінічного обстеження дітей основної групи із САР ($n=42$) на третьому етапі дослідження було виявлено ранню (до 6 років) маніфестацію захворювання більше, ніж у половини пацієнтів (57,14%) із сезонним алергічним ринітом, що співпадає із даними сучасних наукових

досліджень [299]. Також, у даній групі дітей із САР у половини обстежених (52,38%) було виявлено середній ступінь тяжкості захворювання, тоді як тяжкий – у кожного четвертого (26,19%), а легкий – у кожного п'ятого хворого (21,43%). При дослідженні спектру асоційованих алергічних захворювань виявлено, що у кожного третього хворого із САР реєструвався супутній алергічний кон'юнктивіт (35,71%) та бронхіальна астма (30,95%). Отримані результати в черговий раз співпадають з останніми результатами досліджень як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, які демонструють, що діти з АР мають у три рази вищий ризик розвитку астми [302, 303].

На сучасному етапі, якість життя при веденні пацієнтів розглядається як одне з ключових завдань при лікуванні не лише сезонного алергічного риніту, а й більшості інших алергічних захворювань. За публікаціями експертів даної галузі у хворих із САР суттєво знижується якість життя через вплив симптомів захворювання на різні сфери повсякденної діяльності, зниження активності та рівня успішності в школі й спорті тощо [169, 307,]. Більше страждають діти шкільного віку, які частіше скаржаться на погіршення концентрації уваги, пам'яті та виконання завдань [172]. Крім того, такі симптоми як ринорея, закладеність носа та кашель перешкоджають нормальному сну дитини, що в подальшому призводить до погіршення самопочуття, денної втоми, роздратування та депресивних станів [308].

В нашому дослідженні загальний середній бал оцінки якості життя у дітей із сезонним алергічним ринітом віком 6-12 років (за опитувальником PRQLQ) й 12-17 років (за опитувальником AdolRQLQ) становив відповідно 73,76 та 77,88 із 138 і 150 максимально можливих балів, що свідчить про зниження ЯЖ більш, ніж на 50%, оскільки чим вищий показник, тим гірша якість життя. Варто зазначити, що при порівнянні ЯЖ у різних вікових групах, не було виявлено відмінностей ($p > 0,05$). Отримані нами дані можуть свідчити про те, що сезонний алергічний риніт впливає на якість життя дітей не залежно від вікового періоду.

Встановлено, що найбільш вагомо сезонний алергічний риніт порушував «Практичні проблеми» дітей незалежно від їхнього віку. До того ж, за даною категорією та «Носовими симптомами» й «Очними симптомами» між хворими віком 6-12 та 12-17 років показники були зареєстровані майже на однаковому рівні, без статистичної значимості для всіх зазначених блоків опитувальників ($p > 0,05$). Проте, нами визначено статистично значимо ($p < 0,05$) вищі рівні показників «Інші симптоми» та «Обмеження діяльності» у пацієнтів із САР першої вікової підгрупи порівняно з другою підгрупою дітей віком 12-17 років.

За результатами аналізу оцінки якості життя серед дітей віком 6-12 років було виявлено щільні кореляційні зв'язки між носовими симптомами та практичними проблемами ($r=0,76$, $p < 0,001$), іншими симптомами ($r=0,77$, $p < 0,001$), обмеженням діяльності ($r=0,79$, $p < 0,001$) та очними симптомами ($r=0,63$, $p < 0,01$). Також встановлені тісні кореляційні взаємозалежності між носовими симптомами та практичними проблемами ($r=0,9$, $p < 0,001$), іншими симптомами ($r=0,86$, $p < 0,01$), обмеженням діяльності ($r=0,81$, $p < 0,001$) та емоційним станом дитини ($r=0,87$, $p < 0,001$) серед дітей віком 12-17 років. Таким чином, було виявлено прямі, різної сили (помірні та сильні) кореляційні зв'язки між носовими симптомами та практичними проблемами, іншими симптомами, обмеженням діяльності та емоційним станом у пацієнтів із САР як першої, так і другої підгрупи, що значимо погіршували якість життя дітей в різних аспектах життєдіяльності, тому даний факт необхідно враховувати при організації роботи алергошкіл.

За результатами загального аналізу крові було виявлено, що в усіх дітей із сезонним алергічним ринітом відмічалось підвищення концентрації еозинофілів крові, так показники хворих статистично значимо перевищували рівні дітей контрольної групи ($10,00 \pm 4,83$ проти $1,96 \pm 1,54$; $p < 0,0001$), що підтверджує алергічний генез системної запальної реакції.

Результати аналізу мазків-відбитків слизової носа на еозинофіли продемонстрували підвищення відсотку даних клітин, середнє значення якого

склало $22,90 \pm 15,52\%$, що перевищувало референтні значення в середньому у 5 разів. Також виявлено, що у хворих із тяжким перебігом САР, відсоткові показники еозинофілів статистично значимо перевищували дані пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості ($42,44 \pm 4,41\%$ проти $7,55 \pm 1,10\%$, $p < 0,001$ та $42,44 \pm 4,41\%$ проти $22,59 \pm 2,24\%$, $p < 0,01$ відповідно), тоді як у хворих з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання відсоток еозинофілів був достовірно вищим за значення дітей з легким ступенем тяжкості ($22,59 \pm 2,24\%$ проти $7,55 \pm 1,10\%$; $p < 0,001$).

Виявлено, що спектр пилкової сенсибілізації основної групи хворих дітей із сезонним алергічним ринітом мав високу схожість за діапазоном лідируючих алергенів пилкової природи з даними ретроспективного аналізу, що в черговий раз підкреслило регіональні особливості пилкування значимих серед Полтавської області потенційно алергізуючих рослин.

Особливе місце в нашій роботі присвячене вивченню ролі багатофункціонального прозапального інтерлейкіну-33 – цитокіну з імунорегуляторними властивостями, що належить до сімейства цитокінів ІЛ-1 й відіграє важливу роль у Th-2 імунній відповіді, шляхом активації пов'язаних з алергічним запаленням еозинофілів, базофілів, тучних клітин та макрофагів через його рецепторний комплекс ST2 [330]. Місце даного прозапального медіатора вивчалось в етіології та патогенезі деяких алергічних захворювань (бронхіальної астми, atopічного дерматиту та ін.) й неодноразово наводилося у роботах зарубіжних вчених [331, 332, 333]. Тому, одним із пріоритетних напрямків нашої роботи стало виявлення не тільки його середньостатистичних величин, а й дослідження кореляційних взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 і його рецептора ST2 з типовими клініко-імунологічними ознаками (тяжкістю назальних симптомів риніту за бальною візуальною аналоговою шкалою, еозинофілією крові та носа, рівнями імуноглобулінів E та A) алергічного риніту в обстежених пацієнтів. Виявлено статистично значуще підвищення рівнів ІЛ-33 та ST2 в порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових дітей ($p < 0,001$). Так, середнє

значення ІЛ-33 ($21,42 \pm 0,89$ пг/мл) та ST2 ($38,56 \pm 2,280$ нг/мл) в основній групі було в два рази вищим за рівні інтерлейкіну-33 та його рецептора серед дітей контрольної групи ($10,16 \pm 0,43$ пг/мл та $19,69 \pm 0,67$ нг/мл відповідно). Отримані результати співпадають з даними іноземних науковців, які зареєстрували у пацієнтів з інтермітуючим алергічним ринітом та гіперчутливістю до алергенів пилку дерев і/або трав високий рівень ІЛ-33 в порівнянні із здоровими, що також підтверджують зв'язок безпосередньої участі даного цитокіну у патогенезі САР [100, 103].

При порівняльній оцінці імунологічних показників в залежності від валентності сенсibilізованих дітей (моно- чи полісенсibilізованих) до різних груп пилоквих алергенів, нами не було зареєстровано статистично значущих відмінностей серед рівнів цитокіну та його рецептора в обстежених хворих ($p > 0,05$), що підвищує його значимість навіть при мінімальній сенсibilізації одного алергену.

При порівнянні середніх значень цитокінів ІЛ-33 та ST2 з урахуванням вікового розподілу дітей було констатовано відсутність віково-залежних змін серед хворих у різних вікових групах. Отримані результати цілком співставляються з аналогічними даними групи контролю ($p > 0,05$) та виключають можливість впливу вікового аспекту на розвиток імунологічно-опосередкованого алергічного запалення.

При дослідженні рівнів імунологічних показників ІЛ-33 та ST2 в залежності від ступеня тяжкості перебігу сезонного алергічного риніту, встановлено, що рівні ІЛ-33 в групі дітей з тяжким САР ($27,57 \pm 1,90$; $p < 0,01$) були статистично значимо (в 1,3 та 1,6 разів відповідно) вищими за дані хворих із середнім ($21,18 \pm 1,02$; $p < 0,01$) та легким ($16,85 \pm 0,78$; $p < 0,001$) перебігом захворювання. Аналіз концентрації сироваткового ST2 в групі обстежених дітей показав статистично вищу вірогідність одержаних результатів у пацієнтів з тяжкою формою риніту ($53,29 \pm 5,15$) у порівнянні із легким ступенем тяжкості ($30,81 \pm 3,22$) САР ($p < 0,01$). Отримані дані узгоджуються з багатьма іншими дослідженнями [313], й черговий раз підтверджують участь

ІЛ-33 в індукції алергенспецифічної активації Th2-клітин, що пояснює його регуляторну роль у алергічній імунній відповіді та збільшенні концентрації в сироватці крові при посиленні тяжкості перебігу САР. Peng HS et al. також повідомляють про наявність позитивних кореляційних зв'язків між тяжкістю АР й рівнем ІЛ-33 у периферичній крові [99].

При проведенні кореляції між клініко-імунологічними детермінантами сезонного алергічного риніту в обстежених пацієнтів (n=42) встановлена пряма сильна залежність між рівнем ІЛ-33, його рецептором ST2 ($r=0,83$; $p<0,001$) та тяжкістю назальних клінічних симптомів ($r=0,80$; $p<0,01$). Виявлено статистично значимий середньої сили зв'язок між ІЛ-33 та ST2 з топічною назальною ($r=0,52$; $p<0,001$ й $r=0,38$; $p<0,05$) та системною еозинофілією ($r=0,34$; $p<0,05$ й $r=0,31$; $p<0,05$), що підкреслює діагностичну значимість біомаркерів в якості критеріїв алергічного запалення. Окрім того, встановлена пряма середньої сили залежність між рівнями ІЛ-33 та ІgЕ ($r=0,41$; $p<0,01$), що підтверджує природу ІgЕ-обумовлених алергічних реакцій та визначає місце ІЛ-33 в алгоритмі діагностики пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Концентрація ІЛ-33 та ST2 мала зворотну помірну залежність з рівнем ІgА ($r=-0,36$ й $r=-0,37$ відповідно при $p<0,05$), що цілком логічно пояснює зниження останнього у випадку тривалого персистуючого алергічного запалення серед пацієнтів з назальними проявами сезонної алергії. На основі проведених обчислень кореляційного аналізу був здійснений покроковий регресійний аналіз з метою пошуку прогностичних чинників тяжкого перебігу сезонного алергічного риніту у дітей та подальшою побудовою багатофакторної моделі. Так, були виявлені незалежні предиктори перебігу тяжкості САР – «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення ІЛ-33, ST2 та ІgА. Саме зазначені предиктори мають вагому практичну цінність, оскільки визначають вираженість алергічного запального процесу та підкреслюють їх місце в якості прогностичних маркерів тяжкості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей.

Відповідно до поставлених завдань, з метою аналізу найбільш поширених клінічних фенотипів САР, пацієнти були розділені на підгрупи хворих з ізольованим САР (n=29) та, окремо, із САР у поєднанні бронхіальною астмою (n=13), які становили третину (30,95%) від загальної кількості обстежених основної групи. Встановлено, що при наявності у пацієнтів із САР супутньої БА, реєструвалися більш виражені прояви захворювання й відмічалася тенденція до статистично значимого превалювання тяжкого перебігу захворювання (38,46% проти 13,79% у хворих з ізольованим АР ($\chi^2=1,94$; $p=0,063$). Також, у хворих з мультиморбідністю порівняно більшою була й частка пацієнтів з перебігом середньої тяжкості (61,54%), проте вона не мала достовірної значущості ($p>0,05$). Легкий перебіг захворювання реєструвався виключно у пацієнтів із САР ($\chi^2=4,86$ $p=0,027$).

Виявлено, що концентрації інтерлейкіну-33 ($28,68\pm 1,08$) та ST2 ($52,64\pm 4,06$) в хворих із супутньою БА має статистично значиме ($p<0,001$) превалювання даних цитокінів у порівнянні з аналогічними даними пацієнтів з ізольованим алергічним ринітом та здоровими дітьми – в 1,6 та 2,8 разів для ІЛ-33 й в 1,6 та 2,3 рази для ST2 відповідно. Також відмічено, що у контрольній групі (здорові діти) концентрація ІЛ-33 була значимо нижчою порівняно з дітьми, які мали САР ($p<0,001$) та дітьми, які мали САР і БА ($p<0,001$). При цьому у дітей із САР та БА ця концентрація була вищою порівняно з такою у дітей із САР без БА ($p=0,006$). Встановлено, що у дітей контрольної групи концентрація ST2 була нижчою за таку як у групі із САР ($p<0,001$), так і в групі з САР та БА ($p<0,001$). Поряд з цим при наявності супутньої БА у дітей із САР концентрація ST2 була вищою порівняно з дітьми, у яких не було коморбідності ($p=0,011$).

Враховуючи отримані результати проведено ROC-аналіз для визначення порогових значень ІЛ-33 та ST2 у якості предикторів ризику розвитку бронхіальної астми у дітей з підтвердженим діагнозом САР. Встановлено, що обидва біомаркера мають прогностичну значущість для розвитку бронхіальної реактивності та ранньої верифікації бронхіальної астми у дітей із САР. При

цьому ІЛ-33 продемонстрував відмінну модель, а ST2 – добру. Спираючись на найбільше значення індекса Юдена нами було визначено, що 36,81 нг/мл є пороговим значенням концентрації ST2, яке дозволяє прогнозувати наявність бронхіальної астми у дітей із САР з чутливістю 92,3% та специфічністю – 72,4%. Поряд з цим при концентрації ІЛ-33 вище 23,75 пг/мл можливо прогнозувати наявність бронхіальної астми у дітей із САР з чутливістю 92,3% та специфічністю – 96,6%, що вказує на вищу якість прогностичної моделі. Таким чином, було доведено вищу прогностичну значимість концентрації ІЛ-33 в прогнозуванні розвитку бронхіальної астми у дітей із САР порівняно з концентрацією ST2.

Насьогодні, вивчення циркадіанних молекулярних механізмів регуляції фізіологічних та патологічних процесів й використання хронотерапії набули важливого значення серед науковців для кращого розуміння терапевтичної користі медичних засобів при лікуванні найбільш поширених хронічних захворювань, які мають взаємозв'язок з добовими циркадними ритмами. Тому, станом на теперішній час, хронофармакологічний підхід при лікуванні САР отримує все більшого визнання й особливу увагу до себе привертають кортикостероїди. Так, кілька зарубіжних хронотерапевтичних досліджень із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів при бронхіальній астмі продемонстрували, що прийом мометазону фууроату один раз на день у вечірній час виявляється більш ефективним, ніж у ранковий час (Noonan M. et al., 2001). Відомо, що гістамін синтезується ввечері, тому найбільша його активність спостерігається у вечірній та нічний час з максимальною концентрацією в сироватці крові з 21:00 до 24:00 години, тому його добовий ритм вказує на необхідність призначення антигістамінних препаратів в другій половині дня або ввечері. Таким чином, проведений аналіз зарубіжних хронотерапевтичних досліджень, які були зосереджені на хронотерапії алергічного риніту (Haye та ін. 2005, Urdaneta E.R. та ін. 2018, Fedchenko T. Та та ін., 2022), свідчить про дискутабельність таких підходів до лікування та створює перспективи для подальших досліджень [233]. Тому, відповідно до

поставлених задач, беручи до уваги те, що всі гени периферичного циркадіанного годинника мають циклічну експресію, нами було визначено рівень експресії мРНК генів *bmall* та *perl* в клітинах букального епітелію дітей із сезонним алергічним ринітом.

Для проведення молекулярно-генетичного обстеження на четвертому етапі дослідження було відібрано 20 дітей із середньо-тяжким перебігом сезонного алергічного риніту. Забір матеріалу для дослідження здійснювався в декілька етапів. Спершу зразки були взяті до терапії, а потім – повторно, через місяць після проведеного протокольного лікування, яке різнилося за часом доби прийому препарату (вранці чи ввечері). Слід зазначити, що експресію мРНК генів *bmall* та *perl* досліджували в біозразках букального епітелію ротової порожнини дітей отриманих у ранковий та вечірній час – о 7:30-8:00 та о 19:30-20:00 як до, так і після лікування відповідно.

При аналізі отриманих результатів експресії мРНК генів *bmall* та *perl* серед здорових дітей було виявлено, що медіана показника експресії мРНК гену *bmall* у вечірній час була статистично вищою за ранковий рівень $(0,62 (0,47-0,76)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,25 (0,15-0,37)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$). Тоді як медіана експресії гену *perl* вранці була статистично вищою порівняно з рівнем вечірньої експресії $(0,73 (0,64-0,91)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,35 (0,30-0,44)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,01$). Різниця між експресією мРНК гену негативної регуляторної одиниці *perl* у ранковий час була статистично вищою за дані експресії позитивної регуляторної одиниці *bmall* в той же самий час ($p < 0,01$). На противагу цьому, при порівнянні рівнів експресії мРНК генів *bmall* та *perl* у вечірній час різниця була діаметрально протилежною, так показники першого гену були статистично вищими за рівні останнього ($p < 0,05$). Таким чином, нами були виявлені достовірні показники різниці між рівнями вранішньої та вечірньої експресії досліджуваних генів позитивної та негативної ланки регуляції периферичного циркадіанного молекулярного годинника у клітинах букального епітелію здорових дітей. Встановлено статистично значимо вищі рівні вечірніх показників експресії мРНК гену *bmall* у бік їх збільшення, тоді як превалювання показників

експресії гену *per1* спостерігалися достовірно вище у вранішній час. Наші дані узгоджуються з референтними даними у вітчизняних роботах, які також демонструють переважання значень експресії гену *per1* у ранкові години, а *bmal1* у вечірній час [323].

Встановлено, що у дітей із сезонним алергічним ринітом рівень експресії мРНК гену *bmal1* був майже у два рази вищим у ранковий час порівняно з вечірнім, проте при обрахунках кількісних показників значимої достовірності не було виявлено ($p > 0,05$). Значення медіани експресії мРНК гену *per1* було статистично значимо вищим у вечірній час ($1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,58 (0,26-0,82)2^{-\Delta Ct}$); $p < 0,05$) при порівнянні з вранішніми рівнями. При зіставленні показників медіани експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* у ранковий час було виявлено превалювання рівня *bmal1* без достовірної значимості ($p > 0,05$), тоді як у вечірній час вірогідно переважали показники рівня експресії *per1* над значеннями експресії *bmal1* ($1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,60 (0,12-1,51)2^{-\Delta Ct}$; $p \leq 0,05$).

Враховуючи той факт, що отримані результати експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* периферичного циркадіанного молекулярного годинника в клітинах букального епітелію різнилися між здоровими дітьми та пацієнтами із САР, нами було проведено порівняльну оцінку даних показників.

При порівняльному аналізі експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* периферичного циркадіанного молекулярного годинника в клітинах букального епітелію між здоровими дітьми та пацієнтами із САР було встановлено, що у ранковий час, в групі дітей із САР, значення медіани експресії мРНК гену *bmal1* були достовірно вищими за показники здорових дітей ($1,11 (0,25-1,62)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,25 (0,15-0,37)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$). Також в той же час доби, при співставленні значень медіани експресії мРНК гену *per1* не було виявлено достовірної значимості ($0,58 (0,26-0,82)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,73 (0,64-0,91)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$) між пацієнтами із сезонним алергічним ринітом та групою контролю (здоровими дітьми).

В ході співставлення даних експресії мРНК генів *bmall* та *per1* між здоровими та хворими дітьми у вечірній час встановлено, що показники медіани експресії мРНК гену *bmall* у двох групах були майже рівнозначними й відповідно при обчисленні не мали статистичної значимої різниці ($p > 0,05$). На противагу цьому, медіана рівня експресії мРНК гену *per1* у дітей із сезонним алергічним ринітом у вечірній час була статистично значимо вищою ($1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,35 (0,30-0,44)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,01$) за показники здорових дітей. Таким чином, у пацієнтів із САР виявлено протифазні ранкові та вечірні коливання між генами *bmall* та *per1*, що відрізняються від значень здорових дітей.

На заключному п'ятому етапі дослідження було проведено вивчення ефективності протокольного лікування, яке різнилося за часом доби застосування препаратів (ранковий або вечірній прийом ліків) у дітей хворих на сезонний алергічний риніт з урахуванням вираженості експресії генів молекулярного циркадіанного годинника. Всі пацієнти із САР з даної вибірки ($n=20$) були рівнозначно розподілені на дві підгрупи. До першої підгрупи увійшло 10 пацієнтів, які приймали терапію протягом 1-го місяця у вечірній час, тоді як до другої підгрупи – 10 хворих, які отримували теж саме протокольне лікування зранку.

За результатами отриманих даних добової експресії генів мРНК молекулярного циркадіанного годинника у дітей, які застосовували протокольне лікування у вечірній час продемонстровано більш виражене відновлення експресії позитивної та негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у порівнянні з ранковим прийомом топічних інтраназальних кортикостероїдів та антигістамінних препаратів. Встановлено, що хворі із САР (I підгрупа, $n=10$), які використовували терапію у вечірні години мали статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *per1* у ранкові години порівняно із показниками до лікування ($0,97 (0,29-1,37)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,43 (0,19-0,60)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$), також відмічено, що у вранішні години були статистично значимо знижений рівень медіани експресії мРНК

гену *bmal1* ($0,29 (0,14-0,65)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,28 (0,60-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$), а у вечірні години – достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *per1* в клітинах букального епітелію ($0,39 (0,29-0,85)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,84 (0,44-1,30)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$) у порівнянні із значеннями до лікування.

У хворих, які приймали лікування зранку в динаміці нами не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії гену *bmal1* ($0,34 (0,20-0,59)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,75 (0,22-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), так і гену *per1* ($0,66 (0,56-1,30)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,81 (0,44-0,93)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), лише відмічено, що у хворих дітей даної групи, у вечірній час було зареєстровано статистично значиме зменшення активності експресії гену *per1* ($0,63 (0,25-1,02)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,43 (1,09-2,42)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$).

Таким чином, оцінка особливостей прийому препаратів через призму часової залежності (ранок/вечір), як ключової біологічної змінної, дозволяє зробити висновок про доцільність прийому лікарських засобів у вечірні години, що суттєво розширює потенційні можливості застосування протокольної терапії, підвищує її ефективність та сприяє покращенню якості життя дітей із сезонним алергічним ринітом.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії – оптимізація критеріїв прогнозування перебігу САР на основі визначення предикторів алергопатології та підвищення ефективності лікування дітей з урахуванням експресії мРНК генів молекулярного циркадіанного годинника.

1. За результатами проведеного ретроспективного аналізу медичних карт пацієнтів із САР за період з 2010 по 2020 рр. проведено оцінку кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації та визначені основні причино-значущі пилкові алергени у дітей Полтавського регіону. Найбільш частою виявилася сенсibiliзація до пилку бур'янів (86,6%), серед яких лідируюче місце зайняла амброзія (65,6%), а також полин і циклахена, які реєструвалися в кожного другого (49,6%) та кожного третього (34,2%) пацієнта відповідно. Другу сходинку в структурі сенсibiliзації пацієнтів із алергічним ринітом зайняли злакові (63,4%), з найвищими показниками чутливості більше, ніж в третини обстежених до кукурудзи (37,2%), костриці (34,0%), пажитниці (33,9%) та тимофіївки (32,5%). Найменшою була частота сенсibiliзації до пилку дерев (40%) з найвищим потенціалом алергізації до вільхи та берези – в кожного п'ятого пацієнта (22,9% й 22,6% відповідно) та у кожного десятого до ліщини (10,4%). Виділення найбільш поширених пилкових алергенів дозволило розробити та впровадити діагностичну регіональну панель для педіатричної популяції пацієнтів Полтавської області.

2. Дослідження вікових особливостей трансформації алергії на підставі вивчення коморбідності у пацієнтів із САР Полтавської області дозволило прослідкувати закономірності еволюції atopії в залежності від віку дитини. Так, серед дітей дошкільного віку (15,79%) найчастіше реєструвалися поєднання алергічного риніту з рецидивуючим обструктивним бронхітом (27,66%) та з atopічним дерматитом (16,31%), тоді як у пацієнтів молодшого (37,63%) та середнього шкільного (46,58%) віку більшою була частка пацієнтів

із супутнім алергічним кон'юнктивітом (30,06%) та бронхіальною астмою (25,0%) відповідно. За катamnестичними даними переважав середній ступінь тяжкості САР серед усіх пацієнтів незалежно від віку, тоді як тяжкий ступінь реєструвався майже в кожній п'ятій дитини молодшого (17,26%) та середнього (18,51%) шкільного віку й був статично значимішим у порівнянні з групою пацієнтів дошкільного віку ($p < 0,05$ для обох груп).

3. Дослідження імунологічних показників у пацієнтів із САР виявило статистично значиме підвищення рівнів ІЛ-33 ($21,42 \pm 0,89$ пг/мл) та ST2 ($38,56 \pm 2,280$ нг/мл) в порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових дітей ($10,16 \pm 0,43$ пг/мл та $19,69 \pm 0,67$ нг/мл відповідно, $p < 0,001$), що підтвердило їх роль в патогенезі алергічного запалення та дозволило розширити уявлення про імунопатогенетичні механізми реалізації алергічного риніту.

4. При порівнянні кореляційних асоціацій було встановлено пряму сильну залежність між рівнем ІЛ-33 і його рецептором ST2 ($r = 0,83$; $p < 0,001$) та тяжкістю назальних клінічних симптомів ($r = 0,80$; $p < 0,01$) з високим ступенем достовірності даних та статистично значимий середньої сили зв'язок між ІЛ-33 та ST2 з топічною назальною ($r = 0,52$; $p < 0,001$ й $r = 0,38$; $p < 0,05$) та системною еозинофілією ($r = 0,34$; $p < 0,05$ й $r = 0,31$; $p < 0,05$), що підкреслює їх діагностичну значимість в якості критеріїв алергічного запалення. Також встановлена пряма середньої сили залежність між рівнями ІЛ-33 та ІgЕ ($r = 0,41$; $p < 0,01$), що підтверджує природу ІgЕ-обумовлених алергічних реакцій та визначає місце ІЛ-33 в алгоритмі діагностики пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Створення кореляційної моделі взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 та ST2 з різними клініко-імунологічними детермінантами дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих із симптомами риніту та підкреслити значимість даних цитокінів в патогенезі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

5. Під час проведеного нами регресійного аналізу були виявлені такі незалежні предиктори тяжкості сезонного алергічного риніту як «обмеження

діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення ІЛ-33, ST2 та ІgА. У зв'язку з тим, що фенотипово коморбідні хворі (пацієнти із САР та бронхіальною астмою) характеризувалися тенденцією до статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання з відповідно вищими значеннями ІЛ-33 та його рецептора ST2 у порівнянні з хворими з ізольованим САР було визначено порогові значення ІЛ-33 (23,75 пг/мл) та ST2 (36,81 нг/мл) з високим рівнем чутливості (92,3% для обох показників) та специфічності (96,6% та 72,4% відповідно), що має прогностичну значимість для розвитку бронхіальної реактивності та ранньої верифікації БА у дітей із сезонним алергічним ринітом.

6. Отримані в ході молекулярно-генетичного обстеження результати дослідження експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* свідчать про дисрегуляцію периферичного молекулярного циркадіанного годинника у букальному епітелії пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, що відображається у вигляді порушення експресії даних генів як у *ранковий* (вранішній рівень експресії мРНК гену *bmal1* був майже у два рази вищим порівняно з вечірнім, хоча й не мав статистичної значимості, $p > 0,05$), так і у *вечірній час* (медіана експресії мРНК гену *per1* була статистично значимо вищою у вечірній час $(1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти її ранкових значень $0,58 (0,26-0,82)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$). Також серед хворих із САР у вечірні години достовірно переважали показники рівня експресії *per1* над значеннями експресії *bmal1* $(1,19 (0,59-1,79)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,60 (0,12-1,51)2^{-\Delta Ct}$, $p \leq 0,05$), тоді як у здорових дітей – навпаки, медіана показника експресії мРНК гену *bmal1* у вечірній час була статистично значимо вищою за її ранковий рівень $(0,62 (0,47-0,76)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,25 (0,15-0,37)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$), а медіана експресії гену *per1* вранці була достовірно вищою порівняно з рівнем вечірньої експресії $(0,73 (0,64-0,91)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,35 (0,30-0,44)2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,01$).

7. У групі пацієнтів із САР, які приймали протокольне лікування зранку, в динаміці спостереження (до та після проведеної терапії) не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії гену *bmal1* $(0,34 (0,20-0,59)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,75 (0,22-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), так і гену *per1* $(0,66 (0,56-$

1,30) $2^{-\Delta Ct}$ проти 0,81 (0,44-0,93) $2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$). У хворих із САР, які приймали препарати у вечірні години були виявлені статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *per1* у ранкові години порівняно із показниками до початку терапії (0,97 (0,29-1,37) $2^{-\Delta Ct}$ проти 0,43 (0,19-0,60) $2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$). Також відмічено статистично значиме зниження рівнів медіани експресії мРНК гену *bmal1* у вранішні години (0,29 (0,14-0,65) $2^{-\Delta Ct}$ проти 1,28 (0,60-1,60) $2^{-\Delta Ct}$, $p < 0,05$) та достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *per1* в клітинах букального епітелію у вечірні години – 0,84 (0,44-1,30) $2^{-\Delta Ct}$ проти 0,39 (0,29-0,85) $2^{-\Delta Ct}$, ($p < 0,05$) у порівнянні із значеннями до початку лікування. Таким чином, застосування протокольного лікування у вечірній час продемонструвало порівняно краще відновлення експресії позитивної та негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у порівнянні з ранковим прийомом ліків.

статус

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної верифікації сезонного алергічного риніту, як на амбулаторно-поліклінічному, так і стаціонарному етапах ведення хворих в медичних закладах Полтавської області, рекомендовано проведення шкірного прик-тестування з урахуванням регіональних особливостей сенсibiliзації на підставі розробленої регіональної панелі пилоквих алергенів (додаток 3).
2. Пацієнтам із сезонним алергічним ринітом рекомендовано визначення рівнів ІЛ-33 та ST2 в сироватці крові дітей з метою прогнозування ризику розвитку бронхіальної астми на підставі встановлення порогових значень ІЛ-33 вище 23,75 пг/мл та ST2 вище 36,81 нг/мл.
3. Для підвищення ефективності протокольного лікування хворим із сезонним алергічним ринітом в період полінації рекомендується застосування базисної терапії у вечірній час (на підставі визначених рівнів експресії мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника) у комплексі з проведенням елімінаційних заходів, освітою пацієнтів та їх батьків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bousquet J, Anto J, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Canonica GW et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 6, 95 (2020). doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0.
2. Chong SN, Chew FT. Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia. *World Allergy Organ J.* 2018 Aug 6;11(1):17. doi: 10.1186/s40413-018-0198-z.
3. Nae A, Heffernan CB, Colreavy M. Allergic rhinitis facts from an Irish pediatric population. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Jun 19;9(4):333-339. doi: 10.1002/wjo2.105.
4. Czech EJ, Overholser A, Schultz P. Allergic Rhinitis. *Prim Care.* 2023 Jun;50(2):159-178. doi: 10.1016/j.pop.2023.01.003.
5. Diniz AF, Ribeiro JA, Lira GV, Sarinho ES. Allergic Rhinitis in Preschoolers: A Systematic Review of Diagnostics. *Am J Rhinol Allergy.* 2023 May;37(3):360-368. doi: 10.1177/19458924221149267.
6. Klimek L, Sperl A, Becker S, Mösges R, Tomazic PV. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Jan;20(1):83-89. doi: 10.1080/14656566.2018.1543401.
7. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2016 May 11;9:93-100. doi: 10.2147/JAA.S81541.
8. Глогуш ІІ, Охотнікова ОМ. Алергічний риніт у дітей дошкільного віку: клініко-алергологічна характеристика та коморбідність. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2021;8:32–40.
9. Irawati N, Wardani RS, Poerbonegoro NL, Rahmawati I. Sleep Disturbance in Chronic Rhinitis: Evaluation of Nasal Symptoms, Sleep Disorder Questionnaires, and Sleep Architecture in Allergic and Non-allergic Rhinitis

- in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Sep;75(3):1888-1893. doi: 10.1007/s12070-023-03783-5.
10. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Alegre G, Visconti P, Ponzio MF. La necesidad de un abordaje integrado de la rinitis y el asma [The need for an integrated approach to rhinitis and asthma]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2023 Jun 30;80(2):134-140. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v80.n2.40782.
 11. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy.* 2016 Sep 28;14:12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9.
 12. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy & Rhinology.* 2018;8:1–245.
 13. He X, Feng Y, Dong YY, Wang BQ. Allergic rhinitis and psychological state assessment. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017 Mar 5;31(5):400-403. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.05.019.
 14. Tenero L, Vaia R, Ferrante G, Maule M, Venditto L, Piacentini G, et al. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. *J Asthma Allergy.* 2023 Jan 5;16:45-57. doi: 10.2147/JAA.S281439.
 15. Mudarri DH. Valuing the Economic Costs of Allergic Rhinitis, Acute Bronchitis, and Asthma from Exposure to Indoor Dampness and Mold in the US. *J Environ Public Health.* 2016;2016:2386596. doi: 10.1155/2016/2386596.
 16. Nur Husna SM, Tan HT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med (Lausanne).* 2022 Apr 7;9:874114. doi: 10.3389/fmed.2022.874114.
 17. Mayoral K, Lizano-Barrantes C, Zamora V, Pont A, Miret C, Barrufet C, et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and

- meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023 Oct 18;32(170):230124. doi: 10.1183/16000617.0124-2023.
18. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WYW, Subbarao P, et al. Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study investigators. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):601-607.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.024.
19. Arasi S, Porcaro F, Cutrera R, Fiocchi AG. Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective. *Front Pediatr.* 2019 Feb 11;7:28. doi: 10.3389/fped.2019.00028.
20. Paramesh H. Air Pollution and Allergic Airway Diseases: Social Determinants and Sustainability in the Control and Prevention. *Indian J Pediatr.* 2018 Apr;85(4):284-294. doi: 10.1007/s12098-017-2538-3.
21. Feroz S, Dawood MH, Sohail S, Daniyal M, Zafar A, Shahid UB, et al. A longitudinal prospective study of septoplasty impact on headache and allergic rhinitis in patients with septal deviation. *J Int Med Res.* 2023 Nov;51(11):3000605231215168. doi: 10.1177/03000605231215168.
22. Garib V, Zubchenko S, Chopyak V, Gajewska V, Gajewsky V. The molecular overview of sensitization to weed pollen allergens and its possible clinical application in Ukraine for the optimal allergoimmunotherapy. *Zhurnal vushnyh, nosovyh ta gorlovyh hvorob.* 2016;(6):28.
23. Zubchenko SO, Sharikadze O. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patients of the Central and Western regions in Ukraine. *Світ медицини та біології.* 2018. №4 (66).
24. Уманець ТР, Матвеева СЮ. Алергічний риніт у дітей: на допомогу лікарю-педіатру. *Здоров'я дитини.* 2016;5(73):137-140 doi: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78313.
25. Dong Y, Zhong J, Dong L. IL-33 in Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 13;8:739489. doi: 10.3389/fmed.2021.739489.

26. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Vaccaro M, Alessandrello C, Gangemi S. IL-33 and IL-37: A Possible Axis in Skin and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 26;24(1):372. doi: 10.3390/ijms24010372.
27. Li W, Liu M, Chu M. Strategies targeting IL-33/ST2 axis in the treatment of allergic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2023 Dec;218:115911. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115911.
28. Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ. Алерген-специфічна імунотерапія у лікуванні бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я дитини*. 2019;14(7):444-50. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184625.
29. Caffarelli C, Cangemi J, Mastroilli C, Giannetti A, Ricci G. Allergen-specific Immunotherapy for Inhalant Allergens in Children. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):129-139. doi: 10.2174/1573396315666191021104003.
30. Srinivasan A, Giri A, Duraisamy SK, Alsup A, Castro M, Sundar IK. Chronic HDM exposure shows time-of-day and sex-based differences in inflammatory response associated with lung circadian clock disruption. *iScience*. 2023 Aug 9;26(9):107580. doi: 10.1016/j.isci.2023.107580.
31. Nakao A. Clockwork allergy: How the circadian clock underpins allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Oct;142(4):1021-1031. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.007.
32. Goniotakis I, Perikleous E, Fouzas S, Steiropoulos P, Paraskakis E. A Clinical Approach of Allergic Rhinitis in Children. *Children (Basel)*. 2023 Sep 19;10(9):1571. doi: 10.3390/children10091571
33. Biagioni B, Annesi-Maesano I, D'Amato G, Cecchi L. The rising of allergic respiratory diseases in a changing world: from climate change to migration. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Oct;14(10):973-986. doi: 10.1080/17476348.2020.1794829.
34. Arasi S, Pajno GB, Panasiti I, Sandoval M, Alvaro-Lozano M. Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Minerva Pediatr*. 2020 Oct;72(5):343-357. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05959-9.

35. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2219-2228. doi: 10.1111/all.14476.
36. Urrutia-Pereira M, Guidos-Fogelbach G, Solé D. Climate changes, air pollution and allergic diseases in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Mar-Apr;98 Suppl 1(Suppl 1):S47-S54. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.005.
37. Deng SZ, Jalaludin BB, Antó JM, Hess JJ, Huang CR. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: a call to action for health professionals. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jul 5;133(13):1552-1560. doi: 10.1097/CM9.0000000000000861.
38. Meng Y, Wang C, Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2019; 74(12): 2320–2328. <https://doi.org/10.1111/all.14067>
39. Nur Husna SM, Tan HT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Nasal Epithelial Barrier Integrity and Tight Junctions Disruption in Allergic Rhinitis: Overview and Pathogenic Insights. *Front Immunol*. 2021 May 21;12:663626. doi: 10.3389/fimmu.2021.663626.
40. Bergmann KC, Brehler R, Endler C, Höflich C, Kespohl S, Plaza M, et al. Impact of climate change on allergic diseases in Germany. *J Health Monit*. 2023 Sep 6;8(Suppl 4):76-102. doi: 10.25646/11654.
41. Rodinkova V, Palamarchuk O, Yasniuk M, Kaminska O, Bortnyk M, Kuchenko T, et al. P020 global warming extends the ragweed season and duration of elevated ragweed pollen levels in Ukraine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;127(5):S22. Doi:10.1016/j.anai.2021.08.065.
42. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jan;122(1):25-32. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.012.

43. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1): 24-40.
44. Bousquet J, Grattan CE, Akdis CA, Eigenmann PA, Hoffmann-Sommergruber K, Agache I, et al. Highlights and recent developments in allergic diseases in EAACI journals. *Clin Transl Allergy*. 2020 Dec 3;10(1):56. doi: 10.1186/s13601-020-00366-3.
45. Aw Yong PY, Islam F, Harith HH, Israf DA, Tan JW, Tham CL. The Potential use of Honey as a Remedy for Allergic Diseases: A Mini Review. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 26;11:599080. doi: 10.3389/fphar.2020.599080.
46. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019 Mar 11;129(4):1493-1503. doi: 10.1172/JCI124611.
47. Yao Y, Chen CL, Yu D, Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):456-470. doi: 10.1111/all.14639.
48. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(3): 846-857.
49. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1): 24-40.
50. Lin S., Wang S., Lu M., Wang C., Koo M. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2019 Feb. 12. 14(2):e0211547. doi: 10.1371/journal.pone.0211547.
51. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090.

52. Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, Fukushima A, Uchio E, Ebihara N, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergol Int.* 2020 Oct;69(4):487-495. doi: 10.1016/j.alit.2020.06.004.
53. Vázquez D, Onetti CI, Parisi CA, Martínez JC, Croce J, Moreno P, et al. Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina. Documento de actualización [Allergic rhinitis' treatment in children in Argentina. Update]. *Rev Alerg Mex.* 2020;67 Suppl 1:S1-S28. Spanish. doi: 10.29262/ram.v67i0.649.
54. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Oct;20(5):437-453. doi: 10.1080/14737167.2020.1819793.
55. Almousa H, Alsaad SM, Ismail D, Mahjoub S, Bin Obaid S, Alsaleh S. Allergic rhinitis guidelines knowledge, attitudes, and practices among primary health care physicians: A national multicentre cross-sectional study. *J Family Med Prim Care.* 2023 Jun;12(6):1202-1208. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_85_23.
56. Охотнікова ОМ. Труднощі первинної діагностики та сучасні можливості лікування алергічного риніту у дітей раннього віку. *Педіатрія.* 2021;2(58):35.
57. Недельська СМ, Ярцева ДО, Мазур ВІ. Алергічний риніт та бронхіальна астма пилкової етіології у дітей: ретроспективне дослідження клінічного перебігу. *Сучасна педіатрія.* 2013;1(49):24-30.
58. Дуда ЛВ, Охотнікова ОМ. Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширених алергічних захворювань у дітей. *Здоров'я дитини.* 2018;13(4):345-355. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137017.
59. Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. Спектр сенсibiliзації до алергенів у дітей та молоді Вінницької області з респіраторною алергією. *Астма та алергія.* 2016;4:25-29.

- 60.Клименко ВА, Серветник АВ. Етіологічний спектр полінозів весняного сезону в Харківському регіоні. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4):121-125.
- 61.Stróžek J, Samoliński BK, Kłak A, Gawińska-Družba E, Izdebski R, Krzych-Falta E, et al. The indirect costs of allergic diseases. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019 Jun 14;32(3):281-290. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01275.
- 62.Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020 Oct;20(5):437-453. doi: 10.1080/14737167.2020.1819793.
- 63.Marcellusi A, Viti R, Incorvaia C, Mennini FS. Costi diretti e indiretti associati a malattie allergiche respiratorie in Italia. Uno studio probabilistico di cost of illness [Direct and indirect costs associated with respiratory allergic diseases in Italy. A probabilistic cost of illness study]. *Recenti Prog Med*. 2015 Oct;106(10):517-27. Italian. doi: 10.1701/2032.22086.
- 64.Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012 Jun 1;8(1):7. doi: 10.1186/1710-1492-8-7.
- 65.Simon D. Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology 2019. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(4):291-305. doi: 10.1159/000504364.
- 66.Lake IR, Jones NR, Agnew M, Goodess CM, Giorgi F, Hamaoui-Laguel L, et al.. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar;125(3):385-391. doi: 10.1289/EHP173.
- 67.Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian S, Church M. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA (2) LEN review. *J Allergy*. 2014. 69(10). 1275–1279. doi: 10.1111/all.12470. PMID: 24965386.
- 68.Iordache A, Boruga M, Mușat O, Jipa DA, Tătaru CP, Mușat GC. Relationship between allergic rhinitis and allergic conjunctivitis (allergic

- rhinoconjunctivitis) - review. *Rom J Ophthalmol.* 2022 Jan-Mar;66(1):8-12. doi: 10.22336/rjo.2022.3.
- 69.D'Amato G, Murrieta-Aguttes M, D'Amato M, Ansotegui IJ. Pollen respiratory allergy: Is it really seasonal? *World Allergy Organ J.* 2023 Jul 15;16(7):100799. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100799.
- 70.Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Torres-Rojas I, Martín-Pedraza L, Blanca-López N, Victorio Puche L, et al. Sensitisation to Pollen Allergens in Children and Adolescents of Different Ancestry Born and Living in the Same Area. *J Asthma Allergy.* 2022 Sep 26;15:1359-1367. doi: 10.2147/JAA.S370279.
- 71.Luschkova D, Traidl-Hoffmann C, Ludwig A. Climate change and allergies. *Allergo J Int.* 2022;31(4):114-120. doi: 10.1007/s40629-022-00212-x.
- 72.Eder K, Markmann S, Gellrich D, Mann SL, Högerle C, Gröger M. Does the principle of homologous groups allow a reduction of allergens in the skin prick test panel? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Jan;278(1):117-125. doi: 10.1007/s00405-020-06264-5.
- 73.Bernstein DI, Würtzen PA, DuBuske L, Blaiss MS, Ellis AK, Weber RW, et al. Allergy to oak pollen in North America. *Allergy Asthma Proc.* 2021 Jan 1;42(1):43-54. doi: 10.2500/aap.2021.42.200089.
- 74.Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra JP, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Apr;56(2):174-195. doi: 10.1007/s12016-017-8602-y. PMID: 28401436.
- 75.Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra JP, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Apr;56(2):174-195. doi: 10.1007/s12016-017-8602-y.
- 76.Bonofiglio T, Orlandi F, Ruga L, Romano B, Fornaciari M. Climate change impact on the olive pollen season in Mediterranean areas of Italy: air quality in late spring from an allergenic point of view. *Environ Monit Assess.* 2013 Jan;185(1):877-90. doi: 10.1007/s10661-012-2598-9.
- 77.Jeong KY, Park JW. Allergens of Regional Importance in Korea. *Front Allergy.* 2021 Mar 5;2:652275. doi: 10.3389/falgy.2021.652275.

78. Sung M, Kim SW, Kim JH, Lim DH. Regional Difference of Causative Pollen in Children with Allergic Rhinitis. *J Korean Med Sci.* 2017 Jun;32(6):926-932. doi: 10.3346/jkms.2017.32.6.926.
79. García-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy.* 2017 Dec;72(12):1849-1858. doi: 10.1111/all.13210. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28543717.
80. Гацька ДО, Корицька ІВ. Поширеність та клінічні особливості алергічного риніту у дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко-епідеміологічного дослідження). *Астма та алергія.* 2015;2:31-36.
81. Беш ЛВ, Мацюра ОІ, Новікевич СЗ та ін. Аналіз структури сенсibilізації дітей із сезонною алергією. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2014;1:23-34.
82. Беш ЛВ, Новікевич СЗ, Задворна О., Оліярник ЛЮ. Динаміка структури сенсibilізації до пилку серед дитячого населення Львівської області протягом 20-ти річного спостереження. *Здоров'я дитини.* 2014;7:37-47.
83. Беш ЛВ, Новікевич СЗ, Задворна ОІ, Оліярник ЛЮ. Ретроспективний аналіз гіперчутливості до пилоквих алергенів серед дітей Львівської області. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2015;3:5-13.
84. Воробець НМ, Волощук КВ, Новікевич СЗ, Беш ЛВ. Стан сенсibilізації дітей до пилку рослин у Львівській області протягом 2012 – 2013 років. *Вісник проблем біології і медицини.* 2016;2(3):119-122.
85. Блажевич ОО, Куртова ММ, Тарасов ЄВ. Спектр алергенів, які мають пріоритетне значення у пацієнтів з респіраторною алергією у Південному регіоні України. *Молодь — медицині майбутнього: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. С. 36.*
86. Куртова ММ, Кольцова ІГ, Боровик АП. Виявлення антитіл до інгаляційних алергенів у пацієнтів з проявами респіраторної алергії у Південному регіоні України. *Пріоритетні напрями вирішення проблем*

- медицини : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 9-10 жовтня 2016 р. Дніпро, 2016. С. 36–38.
87. Куртова ММ, Кудря ДВ. Аналіз актуальних алергенів на Півдні України у хворих з респіраторною алергією. Молодь — медицині майбутнього : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 28-29 квітня 2016 р. Одеса, 2017. С.39.
88. Клименко ВА. Регіональні особливості пилкової сенсibiliзації. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012;2:66-67.
89. Ming W, Ning Z, Chengshuo W, Zi-Bing J, Luo Z. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: A potential therapeutic strategy for allergic rhinitis. *Allergy*. 2023. 78(6). 1425-1440. doi: 10.1111/all.15729.
90. Colavita L, Catalano N, Sposito G, Loddo S, Galletti B, Salpietro C, et al. Local allergic rhinitis in pediatric patients: is IgE dosage in nasal lavage fluid a useful diagnostic method in children? *Int J Mol Cell Med*. 2017;6:174–82.
91. León B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy*. 2023 Jan 10;3:1080153. doi: 10.3389/falgy.2022.1080153.
92. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Dumas O, Just J, Le Moual N, et al. Trajectories of IgE sensitization to allergen molecules from childhood to adulthood and respiratory health in EGEA cohorte. *алергія*. Лютий 2022 р.; 77 (2): 609-618. doi: 10.1111/all.14987.
93. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022;77(11): 3309–3319.
94. Zicari AM, Occasi F, Di Fraia M, Mainiero F, Porzia A, Galandrini R, et al. Local allergic rhinitis in children: novel diagnostic features and potential biomarkers. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:329–34.
95. 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.

96. Sun J, Xia Y, Zhang D, Yu Z, Ning Y, Tan Z. Knowledge mapping of interleukin-33: a bibliometric study. *Am J Transl Res.* 2023; 15(2). 914-931.
97. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4): 984-1010.
98. Liu G, Liu F. Advances of IL-33/ST2 signaling pathway in allergic rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020 Jun;34(6):565-568. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.020.
99. Peng HS, Zhu XH. Research progress on the role of IL-33/ST2 axis in pathogenesis of allergic rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2019 Oct. 33(10). 910-914. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.003.
100. Ahmadi M, Fathi F, Fouladi S, Alsahebfosul F, Manian M, Eskandari N. Serum IL-33 Level and IL-33, IL1RL1 Gene Polymorphisms in Asthma and Multiple Sclerosis Patients. *Curr Mol Med.* 2019;19(5):357-363. doi: 10.2174/1566524019666190405120137.
101. Pinto SM, Subbannayya Y, Rex DAB, Raju R, Chatterjee O, Advani J, et al. A network map of IL-33 signaling pathway. *J Cell Commun Signal.* 2018 Sep;12(3):615-624. doi: 10.1007/s12079-018-0464-4.
102. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2017 Apr 24;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475.
103. Qiao Y, Chen J. Serum levels of IL-31, IL-33 and ST2 in allergic rhinitis of children in China. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018 Sep 30;64(12):52-55. PMID: 30301503.
104. Білько ВВ, Кайдашев ІІ. Система IL-33/ST2 регулює запалення при бронхолегеневій патології. *Український пульмонологічний журнал.* 2020;1:59-64.

105. Lefrancais E, Duval A, Mirey E, Roga S, Espinosa E, Cayrol C, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:15502–15507.
106. Waern I, Lundequist A, Pejler G, Wernersson S. Mast cell chymase modulates IL-33 levels and controls allergic sensitization in dust-mite induced airway inflammation. *Mucosal Immunol*. 2013;6(5):911–20.
107. Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Gabay C, Palmer G. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage. *J Biol Chem*. 2009;284(29):19420–6. 10.1074/jbc.M901744200.
108. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(5):1673–8. 10.1073/pnas.1115884109.
109. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(22):9021–6. 10.1073/pnas.0812690106.
110. Ali S, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-kappaB to dampen NF-kappaB-stimulated gene transcription. *J Immunol*. 2011;187(4):1609–16. 10.4049/jimmunol.1003080.
111. Bessa J, Meyer CA, de Vera Mudry MC, Schlicht S, Smith SH, Iglesias A, et al. Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation. *J Autoimmun*. 2014;55:33–41. 10.1016/j.jaut.2014.02.012
112. Sastre C, Bevers MB, Kimberly WT. Role of Interleukin-1 Receptor-Like 1 (ST2) in Cerebrovascular Disease. *Neurocrit Care*. 2021 Dec;35(3):887-893. doi: 10.1007/s12028-021-01284-3.
113. Ramezani F, Babaie F, Aslani S, Hemmatzadeh M, Mohammadi FS, et al. The Role of the IL-33/ST2 Immune Pathway in Autoimmunity: New

- Insights and Perspectives. *Immunol Invest.* 2022 May;51(4):1060-1086. doi: 10.1080/08820139.2021.1878212.
114. Han J, Suh C, Jung J. Serum Levels of Interleukin 33 and Soluble ST2. Are Associated with the Extent of Disease Activity and Cutaneous Manifestations in Patients with Active Adult-onset Still's Disease. *Rheumatology.* 2017;5 (8):121-127.267
115. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta.* 2019 Aug;495:493-500. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.023.
116. Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clin Chim Acta.* 2020 Aug;507:75-87. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.011. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32305537.
117. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:1–20. doi: 10.3389/fimmu.2019.01412.
118. Qian Y, Zhang M. The Functional Roles of IL-33/ST2 Axis in Ocular Diseases. *Mediators Inflamm.* 2020 Aug 18;2020:5230716. doi: 10.1155/2020/5230716.
119. Ryan N, Anderson K, Volpedo G, Varikuti S, Satoskar M, Satoskar S, et al. The IL-33/ST2 Axis in Immune Responses Against Parasitic Disease: Potential Therapeutic Applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Apr 17;10:153. doi: 10.3389/fcimb.2020.00153.
120. Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH, et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2011;26:1132–1139.
121. Talabot-Ayer D, McKee T, Gindre P, Bas S, Baeten DL, Gabay C, et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:32–37.

122. Riera-Martínez L, Cànaves-Gómez L, Iglesias A, Martín-Medina A, Cosío BG. The Role of IL-33/ST2 in COPD and Its Future as an Antibody Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 May 12;24(10):8702. doi: 10.3390/ijms24108702.
123. Ali M, Zhang G, Thomas WR, McLean CJ, Bizzintino JA, Laing IA, et al. Investigations into the role of ST2 in acute asthma in children. *Tissue Antigens.* 2009;73:206–212.
124. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, Hirota T, Akahoshi M, Inomata N, et al. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2919–2927.
125. Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT, del Carmen Asensio-Lopez M, Sanchez-Mas J. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015;54(1). DOI 10.1515/cclm-2015-0074.
126. Diaz-Jimenez D, Nunez LE, Beltran CJ, Candia E, Suazo C, Alvarez-Lobos M, et al. Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2181–2190.
127. He Z, Song J, Hua J, Yang M, Ma Y, Yu T, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulating IL-33/ST2 signaling for an immune network favorable to mucosal healing in experimentally inflamed colons. *Cell Death Dis.* 2018 Dec 5;9(12):1173. doi: 10.1038/s41419-018-1223-4.
128. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:520–527.
129. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022 Aug;156:155891. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155891.
130. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Oct;7(10):827-40. doi: 10.1038/nrd2660.

131. Ogulur I, Pat Y, Ardicli O, Barletta E, Cevhertas L, Fernandez-Santamaria R, et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3659-3686. doi: 10.1111/all.15089.
132. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:335–40.
133. Durham SR, Di Cara G, Marcucci F, Palomba A, Milioni M, Pecoraro L, et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: a potential biomarker of asthma development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;26:85–7.
134. Zissler UM, Esser-von Bieren J, Jakwerth CA, Chaker AM, Schmidt-Weber CB. Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy*. 2016 Apr;71(4):475-94. doi: 10.1111/all.12828.
135. Hofmaier S. Allergic airway diseases in childhood: an update. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:810–6.
136. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Clin Exp Allergy*. 2016;3:439–52.
137. Knipping K, Knippels LM, Dupont C, Garssen J. Serum biomarkers for allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:114–23.
138. Ji JF, Wang QP, Zhang Y, Wang ZY, Xie YQ, Guan WJ, et al. Lower airway abnormalities in patients with allergic rhinitis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2016 Nov 12;39(11):856-861. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.11.006.
139. Liu Y, Sha J, Meng C, Zhu D. Mechanism of Lower Airway Hyperresponsiveness Induced by Allergic Rhinitis. *J Immunol Res*. 2022 Jul 12;2022:4351345. doi: 10.1155/2022/4351345.
140. Wang W, Xian M, Xie Y, Zheng J, Li J. Aggravation of airway inflammation and hyper-responsiveness following nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in perennial allergic rhinitis without symptoms of asthma. *Allergy*. 2016 Mar;71(3):378-86. doi: 10.1111/all.12808.

141. Luthra M, Bist SS, Mishra S, Bharti B, Aggarwal V, Monga U. Evaluation of Association of Allergic Rhinitis with Bronchial Asthma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Nov;71(Suppl 3):1687-1691. doi: 10.1007/s12070-015-0931-7.
142. Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G. MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis. *J Asthma Allergy.* 2020 Dec. 2;13: 633-645. doi: 10.2147/JAA.S277734. PMID: 33293835.
143. Morii W, Sakai A, Ninomiya T, Kidoguchi M, Sumazaki R, Fujieda S, et al. Association of Japanese cedar pollinosis and sensitization with HLA-DPB1 in the Japanese adolescent. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):61-66. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.004.
144. Brew BK, Söderberg J, Lundholm C, Afshar S, Holmberg K, Almqvist C. Academic achievement of adolescents with asthma or atopic disease. *Clin Exp Allergy.* 2019 Jun;49(6):892-899. doi: 10.1111/cea.13371.
145. Cappa V, Marcon A, Di Gennaro G, Chamitava L, Cazzoletti L, Bombieri C, et al. Health-related quality of life varies in different respiratory disorders: a multi-case control population based study. *BMC Pulm Med.* 2019 Feb 7;19(1):32. doi: 10.1186/s12890-019-0796-8.
146. Alamyar S, Azzi E, Srour-Alphonse P, House R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Uncovering the Burden of Rhinitis in Patients Purchasing Nonprescription Short-Acting β -Agonist (SABA) in the Community. *Pharmacy (Basel).* 2023 Jul 10;11(4):115. doi: 10.3390/pharmacy11040115.
147. Dass K, Petrusan AJ, Beaumont J, Zee P, Lai J, Fishbein A. Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:505–506. doi: 10.1016/j.anai.2016.12.022.
148. Loekmanwidjaja J, Carneiro AC, Nishinaka ML. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* Mar-Apr 2018;84(2):178-184. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.01.008.

149. Fattinger S, de Beukelaar TT, Ruddy KL, Volk C, Heyse NC, Herbst JA, et al. Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nat Commun.* 2017;8. 15405.
150. Chirakalwasan N, Ruxrungtham K. The linkage of allergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014 Dec;32(4):276-86.
151. Zheng M, Wang X, Ge S, Gu Y, Ding X, Zhang Y, et al. Allergic and Non-Allergic Rhinitis Are Common in Obstructive Sleep Apnea but Not Associated With Disease Severity. *J Clin Sleep Med.* 2017 Aug 15;13(8):959-966. doi: 10.5664/jcsm.6694.
152. Zheng M, Wang X, Zhang L. Association between allergic and nonallergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;18(1):16-25. doi: 10.1097/ACI.0000000000000414.
153. Cao Y, Wu S, Zhang L, Yang Y, Cao S, Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(51):e13783. doi: 10.1097/MD.00000000000013783.
154. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1274-1286.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.002.
155. Boulet LP, Turmel J. Cough in exercise and athletes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Apr;55:67-74. doi: 10.1016/j.pupt.2019.02.003.
156. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43-52.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.028.
157. Li J, Zhang SY, Fan Z, Liu R, Jin L, Liang L. Impaired sleep quality in children with allergic conjunctivitis and their parents. *Eye (Lond).* 2023 Jun;37(8):1558-1565. doi: 10.1038/s41433-022-02182-4.

158. Muñoz-Cano R, Ribó P, Araujo G, Giralt E, Sanchez-Lopez J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:23. doi: 10.1186/s13601-018-0212-0.
159. Hsieh MT, Liang SH, Yang YH, Kuo TY, Lin TY, Wang TN, et al. Allergic rhinitis increases the risk of incident panic disorder among young individuals: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Affect Disord*. 2019;252:60-67. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.037.
160. Rodrigues J, Pinto JV, Alexandre PL, Sousa-Pinto B, Pereira AM, Raemdonck K, et al. Allergic Rhinitis Seasonality, Severity, and Disease Control Influence Anxiety and Depression. *Laryngoscope*. 2023 Jun;133(6):1321-1327. doi: 10.1002/lary.30318.
161. Campbell AP, Hoehle LP, Phillips KM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Depressed mood is associated with loss of productivity in allergic rhinitis. *Allergy*. 2018;73(5):1141-1144. doi: 10.1111/all.13387.
162. Katsimpris P, Tripsianis G, Printza A, Giotakis E, Simopoulos E, Constantinidis J, et al. The Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire and its modified short version validation in adults and children with allergic rhinitis. *J Laryngol Otol*. 2022 Apr;136(4):341-348. doi: 10.1017/S0022215121004011.
163. Valero A, Alonso J, Antépara I, Baró E, Colás C, del Cuvillo A, et al. Health-related quality of life in allergic rhinitis: comparing the short form ESPRINT-15 and MiniRQLQ questionnaires. *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1372-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01552.x.
164. Yepes-Nuñez JJ, Morales Cardenas E, Gómez-García C, Manco Sepúlveda M, Martínez LM, Valero A, et al. Classic test and generalizability theories are both useful for cross-cultural adaptation of an allergic rhinitis health-related quality of life questionnaire. *World Allergy Organ J*. 2021 Nov 29;14(12):100612. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100612.

165. Shariat M, Pourpak Z, Sabetkish N, Khalesi M, Sharifi L, Moin M. Evaluation of Psychological Score and Quality of Life in Adults with Allergic Rhinitis and Assessment of Related Risk Factors. *Tanaffos*. 2017;16(3):233-239.
166. Dziekanski M, Marcelino TF. Quality of Life in Pediatric Patients with Allergic Rhinitis treated at the Medical Clinic of Integrated Education - Unisul. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Oct;21(4):371-376. doi: 10.1055/s-0037-1599095.
167. Chen M, Ge Y, Lin W, Ying H, Zhang W, Yu X, et al. Clinical features and nasal inflammation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol*. 2022 May 13;208(1):25-32. doi: 10.1093/cei/uxac019.
168. Incorvaia C, Cavaliere C, Frati F, Masieri S. Allergic rhinitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 Jan-Feb;32(1 Suppl. 1):61-66.
169. Bousquet J, Melén E, Haahtela T, Koppelman GH, Togias A, Valenta R, 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.
170. Keller T, Hohmann C, Standl M, Wijga AH, Gehring U, Melén E, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty - a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73(3):602- 614.
171. Agache I, Miller R, Gern JE, Hellings PW, Jutel M, Muraro A, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*. 2019;74(3): 449-463.
172. Paiva Ferreira LK, Paiva Ferreira LA, Monteiro TM, Bezerra GC, Bernardo LR, Piuvezam MR. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105718. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105718.
173. Chen J, Liu X, Liu Z, Zhou Y, Xie L, Zhang J, et al. Early exposure to infections increases the risk of allergic rhinitis-a systematic review and meta-

- analysis. *BMC Pediatr.* 2023 Mar 1;23(1):96. doi: 10.1186/s12887-023-03870-0.
174. Brown T. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Children. *Pediatric Annals.* 2019. 48(12). e485-e488. doi: 10.3928/19382359-20191111-01.
175. Raciborski F, Bousquet J, Bousquet J, Namysłowski A, Krzych-Fałta E, Tomaszewska A, et al. Dissociating polysensitization and multimorbidity in children and adults from a Polish general population cohort. *Clin Transl Allergy.* 2019;11;9:4. doi: 10.1186/s13601-019-0246-y.
176. Iyer A, Athavale A. Nasal Airway Resistance and Latent Lower Airway Involvement in Allergic Rhinitis. *J Assoc Physicians India.* 2020 Mar;68(3):43-47.
177. Sung FC, Wei CC, Muo CH, Tsai SP, Chen CW, Hsieh DPH, Chen PC, et al. Acute Bronchitis and Bronchiolitis Infection in Children with Asthma and Allergic Rhinitis: A Retrospective Cohort Study Based on 5,027,486 Children in Taiwan. *Viruses.* 2023;15(3):810. doi: 10.3390/v15030810.
178. Ruiz S, Calvo C, Pozo F, Casas I, García-García ML. Lung function, allergic sensitization and asthma in school-aged children after viral-coinfection bronchiolitis. *Sci Rep.* 2022;12(1):7552. doi: 10.1038/s41598-022-11356-9.
179. Pirner C, Korbely C, Heinze S, Huß J, Summer B, Oppel E, et al. HMU Study Group. Atopic diseases and airway-related symptoms in Bavarian children before starting primary school: Time trend analyses. *Respir Med.* 2022;191:106707. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106707.
180. Schröder K, Finis D, Meller S, Bühren BA, Wagenmann M, Geerling G. Die saisonale und perenniale allergische Rhinokonjunktivitis [Seasonal and Perennial Allergic Rhinoconjunctivitis]. *Laryngorhinootologie.* 2017;96(2):89-97.
181. Охотнікова ОМ, Глогуш ІІ. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей дошкільного віку: можливості сучасної терапії коморбідних

- захворювань. Сучасна педіатрія. 2017;5(85);73-86. doi 10.15574/SP.2017.85.73.
182. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(5):694-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.017.
183. Alamyar S, Azzi E, Srour-Alphonse P, House R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Uncovering the Burden of Rhinitis in Patients Purchasing Nonprescription Short-Acting β -Agonist (SABA) in the Community. *Pharmacy (Basel).* 2023;11(4):115. doi: 10.3390/pharmacy11040115.
184. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy.* 2018;73(8):1622-1631. doi: 10.1111/all.13448.
185. Szylling A, Raciborski F, Wojas O, Furmańczyk K, Krzych-Fałta E, Bousquet J, et al. Why the role of mHealth in allergy diagnosis and treatment adherence cannot be overlooked. *Clin Transl Allergy.* 2023;13(10):e12298. doi: 10.1002/clt2.12298.
186. Gani F, Lombardi C, Barrocu L, Landi M, Ridolo E, Bugiani M, et al. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clin Mol Allergy.* 2018 Feb 2;16:4. doi: 10.1186/s12948-018-0082-y.
187. Tosca MA, Del Barba P, Licari A, Ciprandi G, Asthma Rhinitis Control Study Group. The Measurement of Asthma and Allergic Rhinitis Control in Children and Adolescents. *Children (Basil).* 2020;7(5):43. doi:10.3390/children7050043.
188. Linhares DV, da Fonseca JA, Borrego LM, Matos A, Pereira AM, Sá-Sousa A, et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids) – a prospective multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Mar;25(2):173-9. doi: 10.1111/pai.12218.
189. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology

- with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018; 73(9):1763–1774. doi: 10.1111/all.13406.
190. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, et al. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 Jan-Feb;32(1 Suppl. 1):19-24.
191. Охотнікова ОМ, Гладуш ЮІ, Бондаренко ЛВ, Українська ТЛ, Шестакова ОС, Маташ ОА та ін. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015;1(80):26-36.
192. Gupta N, Agarwal P, Sachdev A, Gupta D. Allergy Testing - An Overview. *Indian Pediatr*. 2019;56(11):951-957.
193. Уманець ТР, Матвєєва СЮ. Алергічний риніт у дітей: на допомогу лікарю-педіатру. *Здоров'я дитини*. 2016;5 (73):137-140. doi: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78313.
194. Yuan X, Xie S, Meng L, Zhong W, Zhang H, Wang F, et al. Does skin prick test response intensity predict symptom severity and efficacy of subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Sep 16. doi: 10.1007/s00405-023-08220-5.
195. Наумова ОО, Коломійченка ОС, Гогунська ІВ. Застосування молекулярної алергодіагностики для прогнозу ефективності АСІТ і тяжкості перебігу перехресної харчової алергії у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом із сенсibiliзацією до пилку дерев. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 1-allergo. 2017;12-21.
196. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select*. 2019;3(1):22-50. doi: 10.5414/ALX02120E.
197. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world

- evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
198. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG, et al. ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102. doi: 10.1111/all.13805.
199. Sousa-Pinto B, Pfaar O, Bousquet J. Real-life evidence in allergen immunotherapy: Moving forward with mHealth apps. *Allergol Select.* 2023;7:47-56. doi: 10.5414/ALX02343E.
200. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Bedbrook A, Akdis CA, Canonica GW, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(4):e12014. doi: 10.1002/ct2.12014.
201. Asaria M, Dhimi S, van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, Roberts G, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy.* 2018;73(2):269-283. doi: 10.1111/all.13254.
202. Passali D, Passali GC, Damiani V, Passali FM, Cingi C, Di Girolamo S, 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.
203. Balotro-Torres MCV, Tan FM, Navarro-Locsin CG, Recto MT, Romualdez JA, Ramos JB, et al. Real-world physician practices on the diagnosis and management of allergic rhinitis in the Philippine setting. *Asia Pac Allergy.* 2023 Sep;13(3):105-113.
204. Solano J, Emelyanov AV, Dolci RL, Miyake MM, Okamoto Y. Global expert views on the diagnosis, classification and pharmacotherapy of allergic rhinitis in clinical practice using a modified Delphi panel technique. *World Allergy Organ J.* 2023;16(7):100800. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100800.
205. Li JH, Yang LH, Chen Y, Fan ZX. Acupuncture as an add-on therapy to sublingual allergen-specific immunotherapy for patients with allergic rhinitis.

- Medicine (Baltimore). 2019;98(1):e13945. doi: 10.1097/MD.00000000000013945.
206. Mi J, Chen X, Lin X, Guo J, Chen H, Wei L, Hong H. Treatment of persistent allergic rhinitis via acupuncture at the sphenopalatine acupoint: a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):28. doi: 10.1186/s13063-017-2339-z.
207. Dai L, Zhong LLD, Kun W, Lam WC, Yang Z, Huang T, et al. An External CAM Therapy (Tian Jiu) versus Placebo in Treatment of Allergic Rhinitis: A Pilot Single-Blinded, Three-Arm, Randomized Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Apr 14;2019:6369754. doi: 10.1155/2019/6369754.
208. Shiue H, Lee Y, Tsai C, Chang HH. Treatment of allergic rhinitis with acupoint herbal plaster: an oligonucleotide chip analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):436. doi: 10.1186/s12906-016-1418-0.
209. Chung JY, Park N, Kim MH, Yang WM. *Abies holophylla* Leaf Essential Oil Alleviates Allergic Rhinitis Based on Network Pharmacology. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1195. doi: 10.3390/pharmaceutics15041195.
210. Park N, Chung JY, Kim MH, Yang WM. Protective effects of inhalation of essential oils from *Mentha piperita* leaf on tight junctions and inflammation in allergic rhinitis. *Front Allergy*. 2022;3:1012183. doi: 10.3389/falgy.2022.1012183.
211. Cao X, Liao Y, Wu X, Yang Q, Zhao J, Gong C, et al. Willingness to use acupuncture: Knowledge, attitudes, beliefs, and practices among allergic rhinitis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(39):e35297. doi: 10.1097/MD.00000000000035297.
212. Ye SF, Liu Z, Wang YF, He P, Wen LJ, Teng B. [The therapeutic effect of probiotics on allergic rhinitis a meta-analysis. (In Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(6):467–474. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.06.014.

213. Li J, Fang F, Mei M, Wu D. The gut microbiome and allergic rhinitis; refocusing on the role of probiotics as a treatment option. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(2):511-517. doi: 10.1007/s00405-022-07694-z.
214. Linton S, Burrows AG, Hossenbaccus L, Ellis AK. Future of allergic rhinitis management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(2):183-190. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.029.
215. Janeczek K, Kowalska W, Zarobkiewicz M, Suszczyk D, Mikołajczyk M, Markut-Miotła E, et al. Effect of immunostimulation with bacterial lysate on the clinical course of allergic rhinitis and the level of $\gamma\delta$ T, iNKT and cytotoxic T cells in children sensitized to grass pollen allergens: A randomized controlled trial. *Front Immunol.* 2023;14:1073788. doi: 10.3389/fimmu.2023.1073788.
216. Kim CH, Kim JK, Kim HJ, Cho JH, Kim JS, Kim YD, et al. Comparison of intranasal ciclesonide, oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Mar;7(2):158-66. doi: 10.4168/aair.2015.7.2.158.
217. Sánchez G, Castro C. Prescription Profile and Clinical Outcomes in Patients with Allergic Rhinitis Treated with Oral Antihistamines or Nasal Corticosteroids. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019;23(3):e325-e330. doi: 10.1055/s-0039-1688968.
218. Dai W, Zhen N, Qin X, Cao J. Effect of mometasone furoate combined with loratadine and montelukast sodium on inflammatory factors and pulmonary function in children with allergic rhinitis. *Am J Transl Res.* 2022;14(10):7199-7207.
219. Feng Y, Meng YP, Dong YY, Qiu CY, Cheng L. Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines: a meta-analysis of current evidence. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):62. doi: 10.1186/s13223-021-00564-z.
220. Lombardi C, Musicco E, Rastrelli F, Bettoncelli G, Passalacqua G, Canonica G.W. The patient with rhinitis in the pharmacy. A cross-sectional

- study in real life. *Asthma Res Pract.* 2015. 4. 1:4. doi: 10.1186/s40733-015-0002-6.
221. Canonica GW, Triggiani M, Senna G. 360 degree perspective on allergic rhinitis management in Italy: a survey of GPs, pharmacists and patients. *Clin Mol Allergy.* 2015 Nov 2;13:25. doi: 10.1186/s12948-015-0029-5.
222. Lourenço O, Bosnic-Anticevich S, Costa E, Fonseca JA, Menditto E, Cvetkovski B, et al. Managing Allergic Rhinitis in the Pharmacy: An ARIA Guide for Implementation in Practice. *Pharmacy (Basel).* 2020 May 16;8(2):85. doi: 10.3390/pharmacy8020085. PMID: 32429362; PMCID: PMC7355936.
223. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):161-199. doi: 10.1124/pr.116.013441.
224. Moitra S, Haldar P, Moitra S. Individual chronotype may confound with asthma symptoms and therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;199(3) doi:10.1164/rccm.201809-1630LE.
225. Quitou Y. Clock desynchronisation: why and how? *Bull Acad Natl Med.* 2015 Oct;199(7):1073-1080.
226. Vandenberghe A, Lefranc M, Furlan A. An Overview of the Circadian Clock in the Frame of Chronotherapy: From Bench to Bedside. *Pharmaceutics.* 2022 Jul 6;14(7):1424. doi: 10.3390/pharmaceutics14071424.
227. Ayyar VS, Sukumaran S. Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2021 Jun;48(3):321-338. doi: 10.1007/s10928-021-09751-2.
228. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol Ther.* 2019 Oct;202:72-90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.018.

229. Shimba A, Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020 Sep 18;11:2143. doi: 10.3389/fimmu.2020.02143.
230. Olejniczak I, Oster H, Ray DW. Glucocorticoid circadian rhythms in immune function. *Semin Immunopathol.* 2022 Mar;44(2):153-163. doi: 10.1007/s00281-021-00889-2.
231. Walton JC, Walker WH 2nd, Bumgarner JR, Meléndez-Fernández OH, Liu JA, Hughes HL, Kaper AL, Nelson RJ. Circadian Variation in Efficacy of Medications. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jun;109(6):1457-1488. doi: 10.1002/cpt.2073.
232. Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlösser N, Aumann J, Kafé H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1083-8. doi: 10.1183/09031936.01.00099701.
233. Fedchenko T, Izmailova O, Shynkevych V, Shlykova O, Kaidashev I. PPAR- γ Agonist Pioglitazone Restored Mouse Liver mRNA Expression of Clock Genes and Inflammation-Related Genes Disrupted by Reversed Feeding. *PPAR Res.* 2022;7537210. doi: 10.1155/2022/7537210.
234. Nakao A. Circadian Regulation of the Biology of Allergic Disease: Clock Disruption Can Promote Allergy. *Front Immunol.* 2020 Jun. 12. 11:1237. doi: 10.3389/fimmu.2020.01237.
235. Nakao A, Nakamura Y, Shibata S. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction. *Allergy.* 2015;70 (5):467-73. doi: 10.1111 / yci.12596.
236. Waggoner SN. Circadian Rhythms in Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Jan. 10. 20(1). 2. doi: 10.1007/s11882-020-0896-9.
237. Bujara S. Telling Time by Asthma, Allergy Symptom Severity. 2018. [Electronic resource] <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/topics/allergies/telling-time-by-asthma-allergy-symptom-severity/2/>

238. Paganelli R, Petrarca C, Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin. Mol. Allergy*. 2018;16:1. doi: 10.1186/s12948-018-0080-0.
239. Abele SH, Meadows KE, Medeiros D, Silver AC. Time is on the Immune System's Side, Yes it is. *Yale J Biol Med*. 2019 Jun 27;92(2):225-231.
240. Hergenhan S, Holtkamp S, Scheiermann C. Molecular Interactions Between Components of the Circadian Clock and the Immune System. *J Mol Biol*. 2020 May 29;432(12):3700-3713. doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.044.
241. Jerigova V, Zeman M, Okuliarova M. Circadian Disruption and Consequences on Innate Immunity and Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13722. doi: 10.3390/ijms232213722.
242. NobelPrize.org. [Electronic resource] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. Nobel Media AB 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary/>. Accessed November 17, 2018.
243. He QY, Dai N, Mao M, Ma J, Wen Q, Song DD, et al. Insomnia and circadian rhythm: a bibliometrics study and visualization analysis via CiteSpace. *Front Neurol*. 2023;14:1184302. doi: 10.3389/fneur.2023.1184302.
244. Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS, Ray DW. The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2014;69(1):90-2. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203482.
245. Chen Y, Zhao A, Lyu J, Hu Y, Yin Y, Qu J, Tong S, Li S. Association of delayed chronotype with allergic diseases in primary school children. *Chronobiol Int*. 2022;39(6):836-847. doi: 10.1080/07420528.2022.2040527.
246. Cheng FL, An YF, Xue JM, Wang YJ, Ding XW, Zhang YT, Zhao CQ. Circadian rhythm disruption exacerbates Th2-like immune response in murine allergic airway inflammation. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022 May;12(5):757-770. doi: 10.1002/alr.22914.

247. Walton JC, Nelson RJ. Therapeutic Aspects of Circadian Rhythms. *Biomolecules*. 2023 Jul 27;13(8):1169. doi: 10.3390/biom13081169. PMID: 37627234; PMCID: PMC10452809.
248. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;202:72-90.
249. Huang H, Mehta A, Kalmanovich J, Anand A, Bejarano MC, Garg T, et al. Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions. *Mol Biol Rep*. 2023 Apr;50(4):3739-3753. doi: 10.1007/s11033-023-08276-w.
250. Ando N, Nakamura Y, Ishimaru K, Ogawa H, Okumura K, Shimada S, Nakao A. Allergen-specific basophil reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2015 Mar;70(3):319-22. doi: 10.1111/all.12552.
251. Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, Fukuda S, Honma K, Honma S. Glucocorticoids Reset the Nasal Circadian Clock in Mice. *Endocrinology*. 2015 Nov. 156(11). 4302-11. doi: 10.1210/en.2015-1490.
252. Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1226-1235. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.052.
253. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):430-445. doi: 10.1016/j.molmed.2016.03.004.
254. Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ. та ін. Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці. *Здоров'я дитини*. 2021;16(5):375-383.
255. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and

- adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-374. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.025.
256. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
257. Клінічне обстеження дитини : навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / О. В. Катілов [та ін.]. - 2-ге вид. - Вінниця : Нова кн., 2019. - 518 с. : табл., іл..
258. Ciprandi G. Self-Management in Allergic Rhinitis: Strategies, Outcomes and Integration into Clinical Care. *J Asthma Allergy*. 2023 Oct 5;16:1087-1095. doi: 10.2147/JAA.S273478.
259. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867. DOI:10.1111/all.12383.
260. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of a standardised version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:364-9.
261. Elizabeth F. Juniper, Gordon H. Guyatt, Jerry Dolovich, Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1994;(93).2:413-423. doi. [10.1016/0091-6749\(94\)90349-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90349-2).
262. Охотнікова ОМ, Шарікадзе ОВ. Шкірні прик-тести: методи проведення, особливості оцінки та можливості використання. – Метод. рек. – Київ. 2018. – 62 с.
263. Уманець ТР, Лапшин ВФ, Руднєв ОО, Пустовалова ОІ. Алергічний цілорічний риніт у дітей: ефективність і безпечність застосування препарату «Ергоцетал». *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2021;2(86):12-16. doi 10.15574/PP.2021.86.12.

264. Kim HK, Kim HJ, Kim JH, Kim TH, Lee SH. Asymmetric expression level of clock genes in left vs. right nasal mucosa in humans with and without allergies and in rats: Circadian characteristics and possible contribution to nasal cycle. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194018. doi: 10.1371/journal.pone.0194018.
265. Zhang JD. ddCt method for qRT{PCR data analysis / J. D. Zhang, M. Ruschhaupt, R. Biczok. – 2016. – Режим доступу: <https://www.bioconductor.org/packages/devel/bioc/vignettes/ddCt/inst/doc/rtPCR.pdf>.
266. Козирєва ОВ. К59 Статистика: навчальний посібник / О.В. Козирєва, В.О. Федорова. – Х.: Видавництво Іванченка І.С., 2021. – 187 с. ISBN 978-617-7879-91-5.
267. О.В. Мулик, Т.Г. Пригалінська, Л.О. Свистун-Золотаренко Біостатистика засобами MS Excel. Частина 1. Київ 2023. – 364 с. Електронне мережне навчальне видання
268. Song M, Hwang S, Son E, Yeo HJ, Cho WH, Kim TW, et al. Geographical Differences of Risk of Asthma and Allergic Rhinitis according to Urban/Rural Area: a Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Urban Health*. 2023 Jun;100(3):478-492. doi: 10.1007/s11524-023-00735-w.
269. Wu AC, Dahlin A, Wang AL. The Role of Environmental Risk Factors on the Development of Childhood Allergic Rhinitis. *Children (Basel)*. 2021 Aug 17;8(8):708.
270. Baiardini I, Fasola S, La Grutta S, Trucco E, Canonica GW, Braido F. Rhinitis and Asthma Patient Perspective (RAPP): Clinical Utility and Predictive Value. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10: 846-852.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.025>
271. Дуда ЛВ, Охотнікова ОМ. Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. *Здоров'я дитини*. 2018;13(4): 345–355. DOI: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137017.

272. Kim BK, Kim JY, Kang MK, et al. Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergology International*. 2016;65: 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.11.002>
273. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):613-625. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.010.
274. Sultész M, Horváth A, Molnár D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A, et al. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:98. doi.org/10.1186/s13223-020-00495-1.
275. Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A, Erhola M, Hellings PW, Zuberbier T, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2019;9, 44. doi.org/10.1186/s13601-019-0279-2.
276. Siroux V, Ballardini N, Soler M, Lupinek C, Boudier A, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy*. 2018;73(7):1447-1458. doi: 10.1111/all.13410. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29331026.
277. Pols DH, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016 Jun;34(2):143-50. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
278. Банадига НВ. Диференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019;7(103): 67-72. doi 10.15574/SP.2019.103.67.
279. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, Tinè M, Biondini D, Turato G, et al. Clinical and Pathologic Factors Predicting Future Asthma in Wheezing Children. A Longitudinal Study. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;59(4): 458-466. doi: 10.1165/rcmb.2018-0009OC.

280. Xia S, Zhu Z, Guan WJ, Xie YQ, An JY, Peng T, et al. Correlation between upper and lower airway inflammations in patients with combined allergic rhinitis and asthma syndrome: A comparison of patients initially presenting with allergic rhinitis and those initially presenting with asthma. *Exp Ther Med*. 2018 Feb;15(2):1761-1767.
281. Nappi E, Paoletti G, Malvezzi L, Ferri S, Racca F, Messina MR, et al. Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):747-758. doi: 10.1080/1744666X.2022.2089654.
282. Sánchez-Hernández MC, Dordal MT, Navarro AM, Dávila I, Fernández-Parra B, Colás C, et al. Severity and duration of allergic conjunctivitis: are they associated with severity and duration of allergic rhinitis and asthma? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov;54(6):277-283. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.231.
283. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018 May;73(5):993-1002. doi: 10.1111/all.13373.
284. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct 17;12(10):100069. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100069.
285. Valverde-Molina J. From rhinitis to asthma: Is small airway dysfunction the clue? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(4):311-312. doi: 10.1016/j.aller.2018.06.001.
286. Galiniak S, Biesiadecki M, Aebischer D, Rachel M. Nasal nitric oxide in upper airways in children with asthma and allergic rhinitis. *Adv Med Sci*. 2020 Mar;65(1):127-133. doi: 10.1016/j.advms.2019.11.005.
287. Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. Поширеність алергічних захворювань (бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту) серед дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го

- етапу клініко-епідеміологічного дослідження). *Астма і Алергія*. 2015;3: 28-34.
288. Курченко АІ, Плахотна ДВ, Красько ІМ, та ін. Сучасні погляди на механізми розвитку atopічного маршу. *Астма та алергія*. 2020;4: 53-62. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-53-62.
289. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KC, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(2):131-40. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7.
290. Shen Y, Zeng JH, Hong SL, Kang HY. Prevalence of allergic rhinitis comorbidity with asthma and asthma with allergic rhinitis in China: A meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019 Dec;37(4):220-225. doi: 10.12932/AP-120417-0072.
291. Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Бубир ЛМ, Полич ТМ. Характеристика особливостей клініко-діагностичних аспектів сезонного алергічного риніту в дітей Полтавського регіону. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;4(124):21-27. doi 10.15574/SP.2022.124.21
292. Shcherbak VV, Bubyr LM, Kuzmenko NV, Oliinichenko MO, Klymko DM. Dynamic changes in ethiological structure of pollen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022;22(3-4):100-104. doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.100.
293. Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, Щербак ВВ, Таняньська СМ, Мельник МО. Визначення спектру пилкової сенсibiliзації у дітей із сезонним алергічним ринітом в Полтавському регіоні: Матеріали XV Конгресу педіатрів України. – Київ, Україна, 12-13 жовтня 2021 р. – «Міжнародній журнал педіатрії, акушерства та гінекології» Липень/Вересень 2021. – Том 14 №1– С. 66.

294. Щербак ВВ. Особливості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з коморбідними алергічними захворюваннями: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021», м. Полтава, Україна, 3 грудня 2021р. – с. 24.
295. Щербак ВВ. Моніторинг структури сенсибілізації у дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою: матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, «Укрмедкнига Тернопіль, 2022», м. Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2022р. – с. 112.
296. Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Несіна ІМ, Бубир ЛМ, Олійніченко МО. Вивчення спектру побутової сенсибілізації у дітей із алергічним ринітом Полтавського регіону: матеріали першого міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 року. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – С. 78.
297. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med.* 2017 Mar;5(3):224-234. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30187-4.
298. Bousquet P.J., Devillier P., Tadmouri A., Mesbah K., Demoly P., Bousquet J. Clinical relevance of cluster analysis in phenotyping allergic rhinitis in a real-life study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015. 166(3). 231-40. doi: 10.1159/000381339.
299. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, Lilja Bjornsdottir K, Sigurdardottir SE, et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2021 Sep;76(9):2855-2865. doi: 10.1111/all.14857.

300. Christ P., Sowa A.S., Froy O., Lorentz A. The Circadian Clock Drives Mast Cell Functions in Allergic Reactions. *Front Immunol.* 2018 Jul 6. 9:1526. doi: 10.3389/fimmu.2018.01526.
301. Atsuhito N. Clockwork allergy: How the circadian clock underpins allergic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018. 142(4). 1021-1031. doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.007.
302. Marushko Yu.V., Abaturov O.E., Beketova G.V., Berezenko V.S., Pochynok T.V., Churylina A.V. New views on the diagnosis and treatment of asthma in children. *Zdorovia dytny.* 2022. 17(2). 54-60
303. Yan Z., Liu L., Jiao L., Wen X., Liu J., Wang N. Bioinformatics Analysis and Identification of Underlying Biomarkers Potentially Linking Allergic Rhinitis and Asthma. *Med Sci Monit.* 2020 May 27. 26:e924934. doi: 10.12659/MSM.924934.
304. Bousquet J, Agache I, Berger U, Bergmann KC, Besancenot JP, et al. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018. 176(3-4). 181-188. doi: 10.1159/000488391.
305. Banjar SA, Assiri RA, Alshehri GA, Binyousef FH, Alaudah TI, Alawam AS, Aloriney AM. The Impact of Allergic Rhinitis on Asthma and Its Effect on the Quality of Life of Asthmatic Patients. *Cureus.* 2023 Mar 3;15(3):e35714. doi: 10.7759/cureus.35714.
306. D'Elia C, Gozal D, Bruni O, Goudouris E, Meira E Cruz M. Allergic rhinitis and sleep disorders in children - coexistence and reciprocal interactions. *J Pediatr (Rio J).* 2022 Sep-Oct;98(5):444-454. doi: 10.1016/j.jped.2021.11.010.
307. Yamasaki A., Burks C.A., Bhattacharyya N. Cognitive and Quality of Life-Related Burdens of Illness in Pediatric Allergic Airway Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr. 162(4). 566-571. doi: 10.1177/0194599820908202.

308. Ramsridhar S. Allergic Rhinitis-Induced Anxiety and Depression: An Autobiographical Case Report. *Cureus*. 2023 Mar 23;15(3):e36560. doi: 10.7759/cureus.36560.
309. Beutner C, Forkel S, Gupta S, Fuchs T, Schön MP, Geier J, et al. Sex- and Age-Dependent Changes in Polysensitization to Common Aeroallergens Over 20 Years. *J Asthma Allergy*. 2020 Dec 24;13:725-730. doi: 10.2147/JAA.S280771.
310. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy*. 2017 Apr;47(4):520-529. doi: 10.1111/cea.12897.
311. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy*. 2014 May 1;4:16. doi: 10.1186/2045-7022-4-16.
312. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm Res*. 2012 Jun;61(6):547-50. doi: 10.1007/s00011-012-0443-9.
313. Kang Zhu, Cui Xia, Jingguo Chen. Serum Soluble ST2 Correlated with Symptom Severity and Clinical Response of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis Patients. *Mediators of Inflammation*. 2021. Article ID 5576596, 8 pages. doi.org/10.1155/2021/5576596.
314. Shcherbak VV, Kryuchko TO, Buby LM, Izmailova OV, Poda OA. Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Здоров'я дитини*. 2023;18(6):31-38.
315. Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Dakanalis A, Vasios GK, et al. Evaluating the Relationship between Circadian Rhythms and Sleep, Metabolic and Cardiovascular Disorders: Current

- Clinical Evidence in Human Studies. *Metabolites*. 2023 Mar 1;13(3):370. doi: 10.3390/metabo13030370.
316. Yemchenko, Y., Ischeikin, K., Kaidashev, I., Bezeha, O., & Gaiduchok, I. Relationship between circadian rhythm and severity of psoriasis and obesity. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021;27(1-2):22-29. doi:10.25040/aml2021.01-02.022
317. Shkodina AD, Tan SC, Hasan MM, Abdelgawad M, Chopra H, Bilal M et al. Roles of clock genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*. 2022 Feb;74:101554. doi: 10.1016/j.arr.2021.101554.
318. Tran NQV, Le MK, Nguyen TA, Kondo T, Nakao A. Association of Circadian Clock Gene Expression with Pediatric/Adolescent Asthma and Its Comorbidities. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 19;24(8):7477. doi: 10.3390/ijms24087477.
319. Cunningham PS, Jackson C, Chakraborty A, Cain J, Durrington HJ, Blaikley JF. Circadian regulation of pulmonary disease: the importance of timing. *Clin Sci (Lond)*. 2023 Jun 14;137(11):895-912. doi: 10.1042/CS20220061. PMID: 37314017; PMCID: PMC10272937.
320. Civelek E, Ozturk Civelek D, Akyel YK, Kaleli Durman D, Okyar A. Circadian Dysfunction in Adipose Tissue: Chronotherapy in Metabolic Diseases. *Biology (Basel)*. 2023 Aug 2;12(8):1077. doi: 10.3390/biology12081077.
321. Cuesta M, Cermakian N, Boivin DB. Glucocorticoids entrain molecular clock components in human peripheral cells. *FASEB J*. 2015 Apr;29(4):1360-70. doi: 10.1096/fj.14-265686. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25500935.
322. Otasowie CO, Tanner R, Ray D., Austyn JM, Coventry BJ. Chronovaccination: Harnessing circadian rhythms to optimize immunisation strategies. *Front Immunol*. 2022;13:977525. doi: 10.3389/fimmu.2022.977525.
323. Vasko M, Marchenko I, Shundryk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the

- expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium. *Acta Biochim Pol.* 2022 Oct 17;69(4):883-888. doi: 10.18388/abp.2020_6408.
324. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016 Mar 18;2(1):e000203. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000203.
325. Paolino S, Cutolo M, Pizzorni C. Glucocorticoid management in rheumatoid arthritis: morning or night low dose? *Reumatologia.* 2017;55(4):189-197. doi: 10.5114/reum.2017.69779.
326. Minnetti M, Hasenmajer V, Pofi R, Venneri MA, Alexandraki KI, Isidori AM. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. *J Endocrinol.* 2020 Aug;246(2):R13-R31. doi: 10.1530/JOE-20-0066.
327. Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Пода ОА, Литус СІ. Значення циркадного молекулярного годинника при менеджменті пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22». – Тернопіль, Україна – м. Ополе, Польща, 27-28 вересня 2023 р. – С. 255-257.
328. Крючко ТО, Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Ізмайлова ОВ, Ткаченко ОЯ. Вивчення циркадіанного молекулярного годинника у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: потенційні підходи до лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023;4(50):49-56. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.6
329. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb 25;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080.

330. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clin Transl Allergy*. 2015 Sep 29;5:33. doi: 10.1186/s13601-015-0076-5.
331. Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Regulatory Mechanism of the IL-33-IL-37 Axis via Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 27;24(19):14633. doi: 10.3390/ijms241914633.
332. Ukleja-Sokołowska N, Żbikowska-Gotz M, Lis K, Adamczak R, Bartuzi Z. Assessment of TSLP, IL 25 and IL 33 in patients with shrimp allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021 Jul 23;17(1):76. doi: 10.1186/s13223-021-00576-9.
333. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Nov;30(11):1930-1938. doi: 10.1111/jdv.13679.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Бубир ЛМ, Полич ТМ. Характеристика особливостей клініко-діагностичних аспектів сезонного алергічного риніту в дітей Полтавського регіону. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022; 4(124): 21-27. DOI:10.15574/SP.2022.124.21
2. Shcherbak VV, Bubyr LM, Kuzmenko NV, Oliinichenko MO, Klymko DM. Dynamic changes in ethiological structure of pollen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2022;22(3-4):100-104. DOI.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.100.
3. Shcherbak VV, Kryuchko TO, Bubyr LM, Izmailova OV, Poda OA. Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Здоров'я дитини.* 2023;18(6):430-437. DOI.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1630
4. Крючко ТО, Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Ізмайлова ОВ, Ткаченко ОЯ. Вивчення циркадіанного молекулярного годинника у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: потенційні підходи до лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023;4(50):49-56. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.6

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, Щербак ВВ, Танянська СМ, Мельник МО. Визначення спектру пилкової сенсibiliзації у дітей із сезонним алергічним

- ринітом в Полтавському регіоні: Матеріали XV Конгресу педіатрів України. – Київ, Україна, 12-13 жовтня 2021 р. – «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології» Липень/Вересень 2021. – Том 14 №1 – С. 66.
6. Щербак ВВ. Особливості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з коморбідними алергічними захворюваннями: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021», м. Полтава, Україна, 3 грудня 2021р. – С. 24.
7. Щербак ВВ. Моніторинг структури сенсibilізації у дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою: матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, «Укрмедкнига Тернопіль, 2022», м. Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2022р. – С. 112.
8. Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ, Несіна ІМ, Бубир ЛМ, Олійніченко МО. Вивчення спектру побутової сенсibilізації у дітей із алергічним ринітом полтавського регіону: матеріали першого міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 року. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – С. 75.
9. Щербак ВВ, Бубир ЛМ, Пода ОА, Литус СІ. Значення циркадного молекулярного годинника при менеджменті пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22». – Тернопіль, Україна – м. Опале, Польща, 27-28 вересня 2023 р. – С. 255-257.

Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати дисертації

10. Kryuchko TO, Bubyr LM, Nesina IM, Tkachenko OY, Izmailova OV, Shcherbak VV. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children

based on the clinical and immunological criteria. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960).2020;73(10):2255-2260.

- 11.Крючко ТО, Щербак ВВ, Ткаченко ОЯ. та ін. Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці. *Здоров'я дитини*. 2021;16(5):375-383. DOI:10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718.
- 12.Крючко ТО, Ткаченко ОЯ, Щербак ВВ, Климко ДО, Олійніченко МО, Клишта ВВ. Роль комплексного застосування назальної іригаційної та антигістамінної терапії в лікуванні алергічного риніту в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023;18(1):45-51.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися автором на наукових форумах:

1. Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.);
2. XV Конгресі педіатрів України (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р.);
3. Науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю III Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» присвяченій 100-річчю Полтавського медичного університету (м. Полтава, 26-27 листопада 2021 р.);
4. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021» (м. Полтава, 3 грудня 2021р.);
5. XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022р.);
6. I-му міжнародному морфологічному симпозиумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.);
7. XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 14-16 вересня 2022 р.);
8. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейної медицини та

- освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 24-25 листопада 2022 р.);
9. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.);
 10. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова» (м. Полтава, 19 травня 2023 р.);
 11. Міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22» (м. Тернопіль, Україна – м. Ополе, Польща, 27-28 вересня 2023 р.);
 12. Науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023 р.).
 13. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.).

ПАНЕЛЬ ПИЛКОВИХ АЛЕРГЕНІВ ПОЛТАВСЬКОГО РЕГІОНУ

№ п/п	Педіатрична панель пилкових алергенів
1	Амброзія
2	Полин гіркий
3	Циклахена
4	Тимофіївка лучна
5	Костриця лучна
6	Пажитниця багаторічна
7	Кукурудза звичайна
8	Берега повисла
9	Вільха клейка
10	Ліщина звичайна