# АНОТАЦІЯ

*Слюзар З.Л.* Ефективність алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсибілізованих до кліщів домашнього пороху. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія (галузь знань 22 – охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі педіатрії – підвищенню ефективності лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсибілізованих до кліщів домашнього пороху шляхом застосування різних способів алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

Бронхіальна астма – актуальна медична і соціальна проблема сьогодення, яка потребує все більшої уваги через постійне зростання захворюваності і зниження якості життя пацієнтів. Серед дитячого населення дана патологія залишається одним із найпоширеніших захворювань респіраторної системи, що асоційовані з ризиком інвалідизації і смертності. Згідно із сучасними уявленнями, бронхіальна астма є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запальним процесом дихальних шляхів, і саме запальний характер зумовлює особливі підходи до діагностики та лікування цієї хвороби. Актуальним залишається пошук нових способів лікування, які б дозволили підвищити ефективність терапії бронхіальної астми. Як показують результати досліджень, причинами низької ефективності лікування бронхіальної астми часто є обмежене застосування існуючих терапевтичних можливостей і, зокрема, недостатнє використання АСІТ. Водночас міжнародні узгоджувальні керівництва визнають АСІТ єдиним методом лікування, який модифікує природний перебіг алергічного процесу, сприяє ефективному усуненню симптомів алергії, дозволяє отримати тривалий ефект після завершення лікування та попереджає прогресування хвороби. В Україні застосування цього методу лікування при бронхіальній астмі є дуже обмеженим, згідно з останніми даними, лише 5 % пацієнтів, яким показана АСІТ, її отримують.

Відомо, що найчастішим чинником сенсибілізації, який призводить до формування респіраторних алергозів, зокрема бронхіальної астми, є побутові алергени, а саме кліщі домашнього пороху (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae). У квітні-травні 2017 року ми вивчали структуру акарокомплексу домашнього пороху у 25 квартирах м. Львова, де проживали діти шкільного віку, хворі на бронхіальну астму. Для збору домашнього пороху використовували методику, запропоновану О.В. Дубініною та Б.Д. Плетньовим. Порох збирали у трьох біотопах: подушці, матраці та ковдрі. Екстракцію кліщів здійснювали методом флотації, акарологічний аналіз проводили фахівці Львівського обласного лабораторного центру держсанепідслужби України. Згідно з результатами проведених досліджень, кліщі виявлено у 16 квартирах (64%), причому вони були переважно представлені Dermatophagoides pteronyssinus (підряд Astigmata, сімейство Pyroglyphidae – Trouessart). Ідентифікація виду була підтверджена фахівцями відділу біосистематики та еволюції Державного природознавчого музею Національної академії наук України (м. Львів), де були виготовлені постійні препарати кліщів з використанням суміші Фора. Чисельність кліщів залежала від біотопу − найвища їх концентрація виявлена в поросі з матраців (від 3 до 43 особин на 1 грам пороху). Результати акарологічних досліджень беззаперечно підтвердили існування потужного алергізуючого фону у квартирах, де проживають школярі, хворі на бронхіальну астму.

Дисертаційне дослідження проводилося у два етапи. На першому (ретроспективному) етапі для оцінки частоти кліщової сенсибілізації у школярів, хворих на бронхіальну астму, проаналізовано результати шкірного алерготестування 904 пацієнтів віком 6-17 років, які впродовж 5 років (2012-2016рр.) спостерігалися у Львівському міському дитячому алергологічному центрі. У результаті досліджень було встановлено, що серед різних видів сенсибілізації (пилкової, грибкової, епідермальної, харчової та побутової) у дітей переважала побутова алергія (662 дитини – 73,23%). Водночас сенсибілізацію до алергенів кліщів домашнього пороху Dermatophagoides pteronyssinus виявлено в

94,1% дітей з побутовою сенсибілізацією.

У другий (проспективний) етап дисертаційного дослідження було відібрано 120 пацієнтів, які відповідали таким критеріям: вік від 6 до 17 років, діагностована інтермітуюча чи персистуюча бронхіальна астма легкого та середньоважкого перебігу (відповідно БА I, БА II, БА III), наявність показів до алерген-специфічної імунотерапії алергенами кліщів домашнього пороху, тривалість анамнезу бронхіальної астми не менше 1 року та відсутність алерген-специфічної імунотерапії в анамнезі. У дослідження не залучали пацієнтів, які мали протипокази до проведення АСІТ, а саме: бронхіальну астму важкого ступеня або неконтрольований перебіг захворювання. Усі відібрані пацієнти (їх батьки чи опікуни) дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Методом вибірки із застосуванням таблиці випадкових чисел з відібраних пацієнтів було створено дві групи, ідентичні за важкістю хвороби, віком та статтю. В основну групу увійшло 60 пацієнтів, які отримували базисне медикаментозне лікування (антилейкотрієнові препарати, інгаляційні кортикостероїди, $\beta_2$-агоністи пролонгованої дії) та алерген-специфічну імунотерапію, яка у 30 пацієнтів (1 група) проводилась із застосуванням сублінгвальних алергенів фірми «Diater» (Іспанія), і у 30-ти пацієнтів 2 групи – ін'єкційних алергенів фірми «Імунолог» (Україна). У групу порівняння (3 група) увійшло 60 пацієнтів, які отримували виключно базисну фармакотерапію бронхіальної астми.

Для поглибленого вивчення показів до проведення АСІТ і прогнозування її ефективності із основної групи було відібрано 42 пацієнти (по 21 пацієнту з 1-ї та 2-ї груп), яким здійснили молекулярну алергодіагностику із застосуванням імунофлюорисцентного методу ImmunoCAP 100 (виробник PhadiaAB, Упсала, Швеція) з визначенням sIgE до компонентів алергенів кліщів домашнього пороху rDer p1, rDer p2, rDer p10. Молекулярну алергодіагностику проводили в медичній лабораторії «Діла». Проведені дослідження зареєстрували підвищений рівень sIgE (>0,35 kU/L) до мажорних алергенів rDer p1 та rDer p2 у 40 пацієнтів, у двох дітей показники sIgE виявилися недостатньо високими, що дозволило

прогнозувати в них низьку ефективність АСІТ.

Вивчення ефективності АСІТ протягом 1 року спостереження (5 візитів у клініку - на початку дослідження, через 3, 6, 9 та 12 місяців лікування), проведене серед 120 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму включало: визначення показників астма-контроль тесту (АКТ), якості життя пацієнтів (оцінка симптомів, обмеження активності та емоційної функції), функції зовнішнього дихання ($ОФВ_{1,}$ $ПОШ_{вид}$) та аналіз складу медикаментозного лікування. Імунологічне дослідження з визначенням рівнів IL-13 та IFγ у сироватці крові провели в 40 пацієнтів основної групи, які отримувала АСІТ (по 20 пацієнтів 1-ї та 2-ї груп).

Отримані результати дозволили зареєструвати достовірне зростання показників астма-контроль тесту протягом року у всіх групах пацієнтів (емпіричні значення статистики ANOVA Фрідмана дорівнювали відповідно $K_1$=101,5, $K_2$=96,6, $K_3$=70,0, а їхні $p$-рівні $p$<0,001). При цьому помічалася яскрава позитивна динаміка приросту показників АКТ саме у пацієнтів, які отримували АСІТ, і, особливо, у групі пацієнтів, яка отримувала сублінгвальну АСІТ (1 група). Значення медіани (Me) АКТ у групі сублінгвальної АСІТ (1 група) зросло з 19[18;20] до 24[24;25] балів, у групі пацієнтів з підшкірною АСІТ (2 група) з 19[19;20] до 23[23;24] балів, а в групі порівняння (3 група) з 20,5[20;22] до 22[21;22] балів ($p_{1,3,}p_{2,3}$<0,05).

Аналіз спірометричних показників виявив достовірне зростання показника $ОФВ_1$ у пацієнтів усіх трьох груп ($p$<$10^{-5}$). Емпіричні значення статистики Фішера їх порівняння $F$ = 6,26 і її $p$-рівень $p$ = 0,003 свідчили про достовірну відмінність приростів. Попарне пост-хок порівняння середніх за тестом Шеффе показувало достовірно нижчий приріст $ОФВ_1$ у групі порівняння, порівняно з групами, що отримували сублінгвальну й підшкірну АСІТ. Так, приріст становив відповідно 7,68±4,63% (1 група), 7,40±4,01% (2 група) на противагу 4,52±4,43% (3 група) ($p_{1,3}$ = 0,012 і $p_{2,3}$ = 0,026). У групі пацієнтів, які отримували сублінгвальну АСІТ, за рік проведеного лікування приріст середнього показника $ОФВ_1$ був найбільший.

При попарному пост-хок порівнянні середніх за тестом Шеффе отримано

достовірно відмінні прирости $ПОШ_{вид}$ в усіх трьох групах ($p_{1,2}$ = 0,0048, $p_{1,3}<10^{-6}$ і $p_{2,3}$ = 0,0001, відповідно). Проведені дослідження показали, що найбільший приріст показника $ПОШ_{вид}$ також відбувся в групі пацієнтів, які отримували сублінгвальну АСІТ (1 група).

Для оцінки якості життя пацієнтів було використано «Міні-опитувальник якості життя, стандартизований для дітей з бронхіальною астмою (MiniPAQLQ)». Опитування проводили до початку лікування та через рік після початку терапії. Встановлено, що у всіх групах пацієнтів за період лікування статистично достовірно покращилися всі 3 показники якості життя (симптоми, емоційна функція та обмеження активності) ($p$ <0,001). Для порівняння приростів цих показників якості життя в кожній з трьох груп пацієнтів використано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Результати показали статистично достовірну відмінність симптоматики ($p$ <0,001) та емоційної функції ($p$ <0,001). Відмінності в прирості показника обмеження активності статистично не відрізнялися. Прирости показника емоційної функції відрізнялися в усіх групах ($p_{1,2}$ =0,09, $p_{1,3}$ =0,05, $p_{2,3}$ <0,001) і були найвищими в групі пацієнтів, які разом із базисним лікуванням, отримували підшкірну АСІТ (2 група). Прирости показника оцінки симптомів у першій і другій групі статистично не відрізнялися між собою ($p$ = 0,42), але були істотно вищі від показників у групі порівняння. Відповідно становили 1,19±0,54 балів у пацієнтів 1 групи, 1,05±0,42 у пацієнтів 2 групи на противагу 0,52±0,31 бала у пацієнтів 3 групи ($p_{1,3}$, $p_{2,3}< 10^{-6}$).

Слід зауважити, що прирости показників якості життя прямо корелювали з покращенням спірометричних показників ($ОФВ_1$ та $ПОШ_{вид}$) та кращим контролем астми (астма-контроль-тестом).

Отож, на підставі істотного зростання показників контрольованості бронхіальної астми, якості життя пацієнтів та швидкісних параметрів функції зовнішнього дихання можна стверджувати про доцільність застосування АСІТ у школярів, хворих на бронхіальну астму.

Для оцінки ефективності різних методів алерген-специфічної імунотерапії

проведена динамічна оцінка рівнів інтерлейкіну 13 (IL-13) та інтерферону гама (IFγ) до початку та через рік лікування. Дослідження проводилися в імунологічній лабораторії комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова». Визначення рівня інтерлейкіну 13 у сироватці крові було проведено методом ІФА з допомогою набору Ray Bio Human IL-13 ELISA Kit (виробництво США). Дослідження рівня інтерферону гама (IFγ) проводилося методом твердофазного ІФА з допомогою набору реактивів гама-ІНТЕРФЕРОН-ІФА-БЕСТ акціонерного товариства «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ). Внаслідок проведених досліджень з'ясовано, що на фоні сублінгвальної АСІТ у пацієнтів 1-ї групи значення показника IFγ впродовж року зросло вдвічі і стало достовірно вищим за значення цього показника у пацієнтів 2-ї групи, які застосовували підшкірну АСІТ (різниця статистично достовірна, $p$ =0,017). Динаміка показників рівня IL-13 упродовж року лікування дозволила зареєструвати достовірне підвищення в пацієнтів обох груп. Приріст показників був вищим у пацієнтів, які отримували підшкірну АСІТ.

Проведені дослідження дозволили розширити наукові дані щодо можливостей імунологічного моніторингу ефективності АСІТ. Уперше встановлено достовірне зростання IFγ під час застосування сублінгвальної АСІТ, яке можна пояснити активацією процесу перемикання імунної відповіді з Th-2 на Th-1 опосередковану.

Слід зазначити, що серед пацієнтів, які отримували АСІТ, не зареєстровано жодного випадку самовільного порушення режиму алерген-специфічної імунотерапії. Батьки і пацієнти діяли згідно з чіткими інструкціями, поданими в спеціально розробленій брошурі «Щоденник сенсибілізації» (авторське право №94413, 03.12.2019).

Динамічна оцінка медикаментозного лікування впродовж річного спостереження показала, що проведення АСІТ дозволило поступово знижувати дозування базисних препаратів аж до повної їх відміни. У більшої частини пацієнтів обох груп – 16 пацієнтів (53,33%), що отримували підшкірну АСІТ, та 19 пацієнтів (63,3%), які отримували сублінгвальну АСІТ, ($p > 0,05$) вдалось

знизити фармакологічне навантаження (зменшити добові дози інгаляційних глюкокортикостероїдів, $\beta_2$-агоністів пролонгованої дії та антилейкотрієнових препартів). Четверо пацієнтів (13,3%) з групи, яка отримувала сублінгвальну АСІТ, і двоє пацієнтів (6,66%), які отримували АСІТ підшкірно, перейшли на монотерапію із застосуванням виключно АСІТ. Водночас 13 пацієнтів (21,66%) із групи порівняння, які не отримували АСІТ потребували підвищення дозування або посилення комбінації базисних медикаментів. Підхід до зменшення обсягу базисного лікування був суворо індивідуальним. Рішення щодо зміни базисного медикаментозного лікування приймали на підставі оцінки клінічних та функціональних параметрів, показників астма-контроль тесту та якості життя. Таким чином, застосування АСІТ у школярів, хворих на бронхіальну астму, вже за рік лікування дозволило зменшити обсяг базисного лікування.

Доведено, що АСІТ починає діяти вже в першому році лікування і варто якнайшвидше починати її застосування поряд з базисним лікуванням у дітей з бронхіальною астмою в разі сенсибілізації до кліщів домашнього пороху. АСІТ треба поєднувати з елімінаційними заходами щодо кліщів домашнього пороху. Для оптимальної організації елімінаційних засобів ми розробили пам'ятки для пацієнтів − «Кліщі домашнього пороху» та «Гіпоалергенний побут».

Доведено, що позитивний ефект від лікування дає як підшкірна, так і сублінгвальна АСІТ, однак через меншу кількість побічних реакцій, кращу прихильність до лікування перевагу варто надавати сублінгвальному методу.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти шкільного віку, сенсибілізація, кліщі домашнього пороху, алерген-специфічна імунотерапія.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1) Беш ЛВ, **Слюзар ЗЛ.** Динаміка структури сенсибілізації у дітей м. Львова, хворих на бронхіальну астму. Астма і алергія. 2019; 1:22-6. doi: 10.31655/2307-3373-2019-1-22-26. *(Особистий внесок: самостійно зібрала клінічний матеріал, провела статистичну обробку та аналіз результатів,*

*підготувала матеріал до друку);*

2) 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. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку);*
3) Беш ЛВ, **Слюзар ЗЛ**, Мацюра ОИ. Оптимизация аллерген-специфической иммунотерапии у детей, больных бронхиальной астмой: особенности отбора пациентов и мониторинг эффективности. Georgian medical news. 2020; 9(306):67-72. *(Особистий внесок: взяла участь в аналізі літературних джерел, самостійно зібрала клінічний та лабораторний матеріал, провела статистичну обробку даних, підготувала матеріал до друку);*
4) **Slyuzar Z**, Besh L, Babenko V. Dynamic assessment of quality of life indices in children with bronchial asthma during administration of different therapeutic schemes. Adv Stud Med Sci. 2020; 8 (1): 9–16. doi.org/10.12988/asms.2020.926. *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, зібрала клінічний та лабораторний матеріал, провела оцінку результатів, підготувала статтю до друку).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5) **Слюзар ЗЛ**, Беш ЛВ. Якість життя дітей, хворих на бронхіальну астму. Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю алергологів Слобожанщини; 2020 квіт. 10; Харків. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020; 2(123): 71. *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, зібрала клінічний матеріал, провела оцінку результатів, підготувала матеріали до друку).*

**Наукові праці, які додатково розкривають зміст дисертації:**

6) Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Аккарологический портрет жилья детей города Львова, больных бронхиальной астмой. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы науч.-практ. конгр. с междунар. участием; 2017 окт. 24-25. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2017; 62

(4). *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, зібрала клінічний матеріал, провела оцінку результатів, підготувала матеріали до друку);*

7) **Слюзар ЗЛ**, Беш ЛВ. Брошура «Щоденник сенсибілізації», авторське право №94413, 03.12.2019. *(Особистий внесок: брала участь у розробці брошури, оформленні авторського права).*

## ANNOTATION

*Slyuzar Z.L.* The efficacy of the allergen-specific immunotherapy of bronchial asthma in school-age children, who are sensibilized to house dust mites. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 228 - Pediatrics (field of knowledge 22 - Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The dissertation is dedicated to the solution of the actual problem of pediatrics - the increase of the effective treatment of bronchial asthma in school-age children, who are sensibilized to house dust mites by applying different methods of allergen-specific immunotherapy (ASIT).

Bronchial asthma is the actual medical and social problem of nowadays, that demands much more attention due to the constant growth of morbidity and the decrease of the patients' life quality. Among the child population, this pathology remains one of the most widespread diseases of the respiratory system, that are associated with the risk of invalidism/ disability and mortality. According to the modern conception, bronchial asthma is a heterogenous disease that is characterized by a chronic inflammatory process of the respiratory tracts, and it is the inflammatory character that stipulates the particular approaches to diagnosis and treatment of this disease. The search of new methods of treatment that could allow to increase the efficiency of therapy of bronchial asthma is still actual. The results of the investigations have shown that the reasons of the low efficiency of treatment underlie, frequently, in the insufficient application of

the available therapeutic facilities and, in particular, the underutilization of the ASIT. Simultaneously, the international conciliativeory organs recognize the ASIT as the only one method of treatment that modifies the natural course of the allergic process, promotes the effective elimination of allergic symptoms, allows to receive a durable effect after completing the therapy and prevents the disease progression. In Ukraine, the use of this method of treatment of bronchial asthma is exceedingly low (limited). According to the up-to-date information, it is only 5% of patients, out of those for whom the ASIT is applicative, receive it.

As it is known, the most frequent factor of sensibilization that leads to the formation of respiratory allergoses, and bronchial asthma in particular, are the domestic allergens, and exactly the house dust mites (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae). In April–May of 2017, we've studied the structure of the acarocomplex of house dust in 25 flats in Lviv, where the school-age children with bronchial asthma lived. In order to collect the house dust, the technique initiated by O.V. Dubinina and B.D. Pletniov, were used. The house dust was collected in three biotopes: a pillow, a mattress and a blanket. The extraction of the mites was performed by a floatation method, the acarologic analysis was carried out by the specialists from Lviv regional laboratory centre of the government sanitary epidemiological service of Ukraine. According to the results of the pursued research, the mites were detected in 16 flats (64%), for all this, they, predominantly, belong to Dermatophagoides pteronyssinus (suborder Astigmata, family Pyroglyphidae – Trouessart). The identification of the species was confirmed by the specialists from the biosystematics and evolution department of the State natural history museum of the National Academy of Sciences of Ukraine (Lviv), where the constant preparations of the mites with the Fora mixture were made. The number of mites depended on the biotope, the highest concentration of them was revealed in the mattress' dust (from 3 to 43 individuals per 1 gr of dust). The results of the acarologic research, unquestioningly, confirmed the presence of a powerful allergenic background in flats, where the school-age children with bronchial asthma live.

The dissertation research was carried out in two stages. During the first

(retrospective) stage, in order to evaluate the frequency of the mites' sensibilization in schoolchildren ill with bronchial asthma, the results of the skin allergotesting of 904 patients, 6-17 years of age who, within 5 years (2012-2016), were supervised in the Lviv City Children's Allergologic Centre, were analyzed. In the issue of research, it was established that among different types of sensibilization (dust, fungal, epidermal, food, and domestic) in children, the domestic allergy was a dominant (662 children - 73, 23%). Simultaneously, the sensibilization to allergens of house dust mites Dermatophagoides pteronyssinus was revealed in 94,1% of children with domestic sensibilization.

For the second (prospective) stage of the dissertation research were selected 120 patients who met requirements, namely: age from 6 to 17 years, the diagnosed intermittent or persistent bronchial asthma of mild or mean course (BA I, BA II, BA III), the presence of indications to allergen-specific immunotherapy by allergens of house dust mites, the duration of anamnesis of bronchial asthma no less than 1 year and absence of allergen-specific immunotherapy in anamnesis. Those patients who had contraindications to the ASIT conduction were not admitted to the reaserch, namely: those with a severe form of bronchial asthma or uncontrolled course of a disease. All selected patients (their parents or guardians/ tutors) gave their written consent for participating in the reaserch.

By using the method of selection and the table of random choice of patients, two identical groups were formed with similar characteristics: severety of a disease, age, and gender. 60 patients who were included into the main group, received the basic drug therapy (antileukotrienic preparations, inhalation corticosteroids, $\beta_2$-agonists of durable action) and allergen-specific immunotherapy, that in 30 patients (group I) was performed with application of sublingual allergens of firm «Diater» (Spain), while in 30 patients from the 2 group – injections of allergens of firm «Immunologist» (Ukraine). 60 patients who received exclusively the basic pharmacotherapy of bronchial asthma were included into the group of comparison (group 3).

For in-depth study of indications to the ASIT conduction and prognosing its effectiveness, 42 patients were selected from the main group (21 patients from each

among the 1-st and 2-nd groups); they underwent the molecular allergodiagnostics with the application of the immunofluorescent method ImmunoCAP 100 (manufacturer PhadiaAB, Upsala, Sweden) with determining sIgE to components of allergens of house dust mites rDer p1, rDer p2, rDer p10. The molecular allergodiagnostics was performed in the medical labolatory «Dila». The pursued research registered the increased level of sIgE (>0,35 kU/L) up to major allergens rDer p1 and rDer p2 in 40 patients, in two children the sIgE indices were insufficiently high, that made it possible to prognose the low ASIT efficacy in them.

The study of the ASIT efficacy within 1 year of observation (5 visits to clinic – at the beginning of the research, in 3, 6, 9 and 12 months of treatment), which was conducted in 120 school-age children ill with bronchial asthma included: the determination of indices of asthma-control test (ACT), the quality of patients' life (evaluation of symptoms, limitation of activity and emotional function), functions of external respiration ($FEV_1$), peak expiratory flow (PEF) and analysis of the drug therapy content. The immunological study with determining the IL-13 та IFγ levels in the blood serum was carried out in 40 patients from the main group, who received the ASIT (20 patients from each among the 1-st and 2-nd groups).

The obtained results made it possible to register the reliable increase of the indices of asthma-control test during the year in all groups of patients (the empiric value of statistics ANOVA Fridman were equal to $K_1$=101,5, $K_2$=96,6, $K_3$=70,0, correspondingly, while their p-levels $p$<0,001). In addition to that, the vivid positive dynamics of growth of the ACT indices was noticed exactly in those patients who received the ASIT, and, in particular, in a group of patients who received the ASIT sublingually (group 1). The significance of median (Me) ACT in the group of sublingual ASIT (group 1) increased from 19[18;20] to 24[24;25] grades, in group of patients with subcutaneous AST (group 2) - from 19[19;20] to 23[23;24] grades, while in group of comparison (group 3) - from 20,5[20;22] to 22[21;22] grades ($p_{1,3,}$ $p_{2,3}$<0,05).

The analysis of the spirometric indices has revealed the reliable increase of $FEV_1$ in patients in all three groups ($p$<$10^{-5}$). The empiric value of Fisher's statistics, their

comparison F = 6,26 and its p-level p = 0,003 has affirmed the reliable difference of increments (growth). The pairwise post hoc comparison of means using the Scheffe's method was demonstrating the reliably lower growth of $FEV_1$ in a group of comparison in contrast to groups of patients who received sublingual and subcutaneous ASIT. Thus, the growth was equal to 7,68±4,63% (group 1), 7,40±4,01% (group 2) unlike 4,52±4,43% (group 3) ($p_{1,3}$ = 0,012 and $p_{2,3}$ = 0,026). In a group of patients who were receiving the sublingual ASIT, within the year of treatment, the growth of the average $FEV_1$ index was the highest.

In the pairwise post hoc comparison of means according to Scheffe's test, the reliably different PEF increments (growth) were received in all three groups ($p_{1,2}$ = 0,0048, $p_{1,3}<10^{-6}$ and $p_{2,3}$ = 0,0001, correspondingly). The pursued research has shown that the highest growth of PEF index was in a group of patients who received the sublingual ASIT (group 1).

For quality assessment of patients' life, the standardized «Mini-questionnaire of estimation of quality for children with bronchial asthma, (MiniPAQLQ)» was used. The interviewing was held before the treatment and a year after the beginning of the therapy. It was established that in all groups of patients during their treatment, due to veracity of statistics, all 3 indices of life quality were reliably improved (symptoms, emotional function and limitation of activity) ($p$ <0,001). To compare the increments of these life quality indices of in each of three groups of patients, the single-factor analysis of variance (ANOVA) was used. The results showed the statistically reliable difference of systematics ($p$ <0,001) and emotional function ($p$ <0,001). Statistically, there was no diversity in differences as to growth of limination index activity. The increments of index of emotional function differ in all groups ($p_{1,2}$ =0,09, $p_{1,3}$ =0,05, $p_{2,3}$ <0,001) and were the highest in that group of patients who along with the basic treatment, received the subcutaneous ASIT (group 2). The increments of index of assessment of symptoms in the first and second groups, do not differ statistically (p = 0,42), but were essentially higher than the indices in the group of comparison. Thereafter, they were equal to: 1,19±0,54 grades in patients from group 1, 1,05±0,42 in patients from group 2 unlike 0,52±0,31 grades in patients from group 3 ($p_{1,3}$, $p_{2,3}$<

$10^{-6}$).

It should be noted that the increments of the life quality indices were in direct correlation with the improvement of the spirometric indices ($FEV_1$, PEF) and better asthma control (asthma-control-test).

Thus, based on the essential increase of indices of bronchial asthma monitoring, the life quality of patients and high-speed (dynamic) parameters of function of external respiration, it is arguable that the ASIT use in schoolchildren with bronchial asthma is reasonable.

To estimate the efficiency of different methods of allergen-specific immunotherapy, the dynamic evaluation of interleukin level 13 (IL-13) and interferon gamma (IFγ) was made before and in a year of treatment. The research was carried out in the immunological laboratory of the municipal, noncommercial (nonprofit) institution «Municipal Children's hospital in Lviv». The determination of the interleukin level 13 in the blood serum was performed by using the IFA method and set of Ray Bio Human IL-13 ELISA Kit (production, the USA). The study of the interferon gamma (IFγ) level was performed by the IFA solid-phase method with the help of reagents' set of gamma INTERFERON-IFA-BEST of the joint-stock company «Vector-Best» (city of Novosibirsk). As a result of the pursued research, it was established that against the background of the sublingual ASIT, in patients from group 1, the value of the of IFγ index within the year, has increased twice and become reliably higher if compared with the value of index in patients from group 2 who received the subcutaneous ASIT (the difference is statistically reliable, p =0,017).

The dynamics of indices of the IL-13 level, within the year of treatment, allowed to register the reliable increase in patients of both groups. The increment of indices was higher in patients who received the subcutaneous ASIT.

The pursued research allows widening the scientific the scientific data as to the possibilities of immunological monitoring of the ASIT effiectiveness. Firstly, it was established the reliable IFγ increase while using the sublingual ASIT; this can be explained by the activation of the switching process of immune response from Th-2 to indirect Th-1.

It should be mentioned that among the patients who received the ASIT, not a single unauthorized case of violation of the allergen-specific immunotherapy regimen was registered. Parents and patients act according to the firm guidelines /instructions given in the specially developed brochure «The Diary of sensibilization» (copyright No 94413, 03.12.2019).

The dynamic evaluation of the drug treatment within the annual observation showed that the ASIT implementation made it possible to lower the dosage of the basic medicines up to their complete withdrawal. In the majority of patients from both groups – 16 patients (53,33%), who received the subcutaneous ASIT, and 19 patients (63,3%), who received the sublingual ASIT ($p > 0,05$) we've managed to reduce the pharmacological load (to lower the daily doses of inhalation glucocorticosteroids, β 2-agonists of durable action and antileukotriene preparations).

To four patients (13,3%) from the group who received the sublingual ASIT and two patients (6,66%) who received the ASIT subcutaneously, were prescribed the monotherapy with the ASIT use exclusively. Simultaneously, 13 patients (21,66%) from the group of comparison, who didn't receive the ASIT, required the increased dosage and reinforced combination of basic medicines. The approach to lowering the volume of the basic treatment was exceptionally individual. The decision as to changes in the basic drug therapy was made proceeding from the evaluation of the clinical and functional parameters, indices of asthma-control-test and life quality. Thus, the application of the ASIT in schoolchildren ill with bronchial asthma, already in a year of treatment, made it possible to decrease the volume of basic treatment.

It is confirmed that the ASIT starts to work already on the first year of treatment and it is reasonable to begin its application along with the basic treatment in children with bronchial asthma in case of sensibilization to house dust mites. The ASIT should be combined with elimination measures as to house dust mites. For the optimal organization of the elimination measures we have elaborated the guidelines/instructions for patients: «House dust mites» and «Hypoallergenic conditions of life».

It is confirmed that both the subcutaneous and sublingual ASIT provide the

positive effect of therapy, but taking into account the smaller number of side effects and better acceptance of treatment the preference should be given to sublingual method.

**Key words**: bronchial asthma, school-age children, sensibilization, house dust mites, allergen-specific immunotherapy.