

AllergyPractice

№ 1 / 2024 • ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

- Алергеноспецифічна імунотерапія при алергичній астмі й IgE-опосередкованій харчовій алергії
- Коморбідні захворювання при atopічному дерматиті: доказовий підхід
- Доказове застосування антигістамінних препаратів для лікування алергічних патологічних станів

ЕРІУС®

ЕРІУС® НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

24
ГОДИНИ

**1 ПРИЙОМ
НА ДОБУ**



**ПОЧИНАЄ
ДІЯТИ ЗА
30 ХВ**



**НЕ ВПЛИВАЄ
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ¹**



**ДЛЯ
ДІТЕЙ**

ПИЛ

ШЕРСТЬ

ПІЛОК

1. Agrawal, Devendra. (2001). Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert opinion on investigational drugs. 10. 547-60. 10.1517/13543784.10.3.547.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Еріус® сироп. РП № ua/5827/02/01 від 29.11.2017. ТОВ «БАЙЕР», вул. Верхній вал 4-6, тел. 044 220 33 00.

ОН-20240311-97



Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років!

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

Ексклюзивно

Професійно

Сучасно



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

Засновники: Всеукраїнське громадське об'єднання «Асоціація алергологів України»,
Всеукраїнський освітній проєкт «Життя без алергії»
Випускається з лютого 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

С.В. Зайков (президент ВГО
«Асоціація алергологів України»,
професор кафедри фтизіатрії
і пульмонології
Національного університету
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика,
доктор медичних наук,
професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.Д. Бабаджан (м. Харків)
В.Д. Барзилович (м. Київ)
Л.В. Беш (м. Львів)
А.Є. Богомолів (м. Вінниця)
Б.Я. Булеза (м. Ужгород)
І.В. Гогунська (м. Київ)
М.І. Деркач (м. Івано-Франківськ)
Є.М. Дитятковська (м. Дніпро)
О.С. Єрмак (м. Харків)
І.А. Кадіна (м. Чернігів)
О.В. Катілов (м. Вінниця)

Х.О. Ліщук-Якимович (м. Львів)
М.А. Ликова (м. Київ)
М.Т. Макуха (м. Київ)
О.О. Наумова (м. Київ)
С.М. Недельська (м. Запоріжжя)
В.І. Осінцева (м. Одеса)
Л.І. Романюк (м. Київ)
Т.Р. Уманець (м. Київ)
П.М. Чорнобровий (м. Хмельницький)
В.Є. Хоменко (м. Київ)
Т.М. Янчук (м. Рівне)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 12.03.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!



А ми ще є. І то найбільше диво,
Що цей народ іще раз воскреса.

Весна прийшла так, якось несподівано!
Зима стояла міцно до пори.
Вітри війнули з півдня. І тоді вона
немов у Ворсклу з'їхала з гори.
Ще сніг ковтала повідь широченна,
і рала ждав іще тужавий лан.
А під горою вишня наречена
вже до віночка міряє туман.
Подовшав день.
Полеглиши ці тіні,
вечірні тіні спогадів і хмар.
І дика груша в білому цвітінні
на ціле поле світить, як ліхтар.
Уже в дітей порожевіли личка.
Уже дощем надихалась рілля.
І скрізь трава, травиченька, травичка!
І сонце сипле квіти, як з бриля.

Воскресли люди, хоч який хто квелий,
після облоги схожі на примар.
І монастир з цвітіння тих жарделей
пливе у небо, як з рожевих хмар.
О Боже духів і живої плоті!
Я вперше усміхаюся, прости.
Яксь галузка в тому живоплоті
і та он пнеться, хоче розцвісти.

Ліна Костенко



У номері:

ALLERGYREVIEW

- 6 Доказове застосування антигістамінних препаратів для лікування алергічних патологічних станів
- 36 Гострий і хронічний впливи теплового стресу на здоров'я планети
- 42 Коморбідні захворювання при atopічному дерматиті: доказовий підхід

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10 Ефективність біластину при хронічній кропив'янці: систематичний огляд і метааналіз
- 23 Ефективність перорального застосування комбінації пробіотичних мікроорганізмів (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces boulardii*) при atopічному дерматиті в дорослих: результати відкритого плацебо-контрольованого рандомізованого пілотного дослідження
- 48 Оцінка ефективності та переносимості монтелукасту натрію в базисній терапії пацієнтів із вірус-індукованою бронхіальною астмою

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

- 13 Алергеноспецифічна імунотерапія при алергічній астмі й IgE-опосередкованій харчовій алергії

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 29 Сенсibilізація до *Alternaria alternata* може супроводжуватися перехресною реактивністю до алергену ківі

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 31 Терапія першої лінії в дітей з обструктивним синдромом апное сну

ДІАГНОСТИКА

- 59 Співпраця «лікар – лабораторія – пацієнт»: нові можливості

КОНСЕНСУС

- 64 Консенсус Всесвітньої організації алергії (WAO) щодо визначення тяжкості харчової алергії

Життя Без Алергії

International

Шановні колеги!

Із вірою в Перемогу Асоціація алергологів України й освітня платформа «МедЛіга» запрошують вас узяти участь у

Міжнародному міждисциплінарному конгресі
**«РЕСПІРАТОРНІ ТА НЕРЕСПІРАТОРНІ
АЛЕРГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:
СКЛАДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ»**

за участю провідних світових і вітчизняних експертів.
Конференція відбудеться в рамках проєкту «Життя без алергії»
в сучасному технологічному цифровому онлайн-форматі.

Дата проведення: 24-25 травня 2024 року. Початок: 09:45.
Усі слухачі отримають сертифікати 20 балів за конференцію.
Цільова аудиторія: всі лікарські спеціальності.

Дякуємо за наукову підтримку:

- Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України.
- Національному інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України.

Безкоштовна реєстрація: <https://medleague.org>

Після завершення трансляції та проходження онлайн-тестування (анкета із запитаннями з'явиться під вікном плеєра – треба буде оновити сторінку) з 10 по 16 червня 2024 року електронний сертифікат буде надіслано на електронну пошту, яку вказано в тестовій анкеті. Якщо Ви не побачите сертифікат 17 червня 2024 року, перевірте папку «Спам» і напишіть листа на адресу: info@medleague.org, вказавши свої ПІБ, телефон, дату та назву конференції.



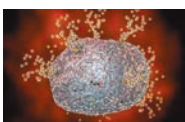
Асоціація
алергологів
України





Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фізйотриї
і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ),
президент ВГО «Асоціація алергологів України»

ДОКАЗОВЕ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ



Гістамін відіграє провідну роль у розвитку алергічних реакцій. Ця речовина вивільняється при дегрануляції опасистих клітин, яка може бути залежною або незалежною від імуноглобулінів Е (IgE), та зв'язується з рецепторами чотирьох типів (H_1 - H_4), експресованими на різних тканинах і клітинах. Основні ефекти гістаміну при алергічному запаленні – бронхоконстрикція, ноцицепція, вазодилатація та міграція клітин – опосередковуються через H_1 -рецептори.

H_1 -антигістамінні препарати (АГП) блокують прозапальні ефекти гістаміну, пригнічуючи всі впливи, які реалізуються через рецептори H_1 . Пероральні АГП представлені на фармацевтичному ринку з 1940-х рр. і в наш час класифікуються на препарати першого та другого покоління залежно від здатності проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр. Засоби першого покоління зв'язують H_1 -рецептори нейронів, зумовлюючи седацію, розлади концентрації, порушення пам'яті та когнітивних функцій. Вони також здатні блокувати передачу імпульсу через мускаринові, α -адренергічні та серотонінові рецептори, а також через іонні канали, що призводить до розвитку великої кількості побічних ефектів. Окрім того, АГП першого покоління пригнічують систему печінкових ферментів CYP2D6 і у зв'язку з цим здатні впливати на метаболізм інших медикаментів, як-от трициклічних антидепресантів, деяких антипсихотиків, β -блокаторів, антиаритмічних засобів, трамадолу. Через перелічені недоліки АГП першого покоління більше не рекомендовані в основних керівних вказівках.

Нові АГП, які вперше з'явилися в 1980-х рр., демонструють високу селективність до H_1 -рецепторів, низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр, більшу тривалість дії та меншу ймовірність розвитку побічних ефектів.

АГП за алергічного риніту

Клінічні прояви алергічного риніту (АР) – чхання, закладеність носа та слизові виділення – є наслідком контакту сенсibilізованих atopічних осіб з алергеном, у результаті чого запускається імунологічний каскад, опосередкований IgE. Залежно від тривалості проявів АР поділяють на інтермітивний (симптоми тривають менш ніж 4 дні на тиждень або протягом менш ніж 4 послідовних тижнів) і персистивний (симптоми тривають більш ніж 4 дні на тиждень або протягом більш ніж 4 послідовних тижнів). Також існує поділ на сезонний і цілорічний АР.

Рекомендації з лікування АР узагальнено в таблиці 1. Загалом усі товариства погоджуються, що перевагу слід віддавати препаратам другого покоління. Для лікування помірно тяжкого й тяжкого АР використовуються інтраназальні АГП (ІНАГП) та їхні комбінації з інтраназальними кортикостероїдами (ІНКС).

Великі дослідження та їх метааналізи встановили безпеку й ефективність у разі АР АГП другого покоління: дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину. Зокрема, метааналіз 2007 р., який включав 13 досліджень і 3108 учасників, виявив, що дезлоратадин достовірно зменшує сумарну інтенсивність симптомів за шкалою TSS, інтенсивність назальних симптомів за шкалою TNSS і закладеність

ТАБЛИЦЯ 1. Нещодавні рекомендації та позиційні документи щодо лікування АР

Назва організації/документа, рік випуску	Рекомендації
Рекомендації ініціативи ARIA («Алергічний риніт і його вплив на астму»), 2020	Для пацієнтів із сезонним АР рекомендовано застосування комбінації ІНКС із пероральними АГП або монотерапію ІНКС. У пацієнтів із цілорічним АР слід віддавати перевагу ІНКС над комбінацією ІНКС і пероральних АГП. Для пацієнтів із сезонним АР рекомендовано застосування комбінації ІНКС з ІНАГП або монотерапію ІНКС. Для пацієнтів із цілорічним ринітом рекомендовано застосування комбінації ІНКС з ІНАГП або монотерапію ІНКС. У пацієнтів із сезонним АР слід віддавати перевагу комбінації ІНКС та ІНАГП над монотерапією ІНАГП
Позиційний документ Канадського товариства алергії та клінічної імунології, 2019	Для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки слід віддавати перевагу АГП нових поколінь, а не АГП першого покоління
Позиційний документ Глобальної європейської мережі астми й алергії (GA ² LEN), 2010	Старі АГП першого покоління не мають бути доступними як безрецептурні препарати для самолікування алергічних та інших хвороб, оскільки нині широко доступні за зіставними цінами нові неседативні АГП другого покоління з кращим профілем користь/ризик
Клінічні рекомендації з лікування АР Американської академії отоларингології та хірургії голови й шиї, 2015	Пацієнтам з АР і основними скаргами на чхання та свербіж лікарі повинні рекомендувати пероральні малоседативні АГП другого покоління
Практичні керівні вказівки щодо риніту Американської академії алергії, астми й імунології, 2020	Призначення АГП першого покоління не рекомендоване; обираючи пероральний АГП для лікування АР слід віддавати перевагу препаратам другого покоління. Як стартовий варіант лікування сезонного АР рекомендовано обирати ІНАГП
Міжнародний консенсус з алергії та ринології (ICAR): АР, 2023	У лікуванні АР слід розглянути застосування пероральних АГП нових поколінь. ІНАГП можуть використовуватись як терапія АР першої чи другої лінії. Доказові дані щодо застосування АГП у разі АР на додачу до ІНКС є суперечливими; кілька рандомізованих досліджень не виявили переваг такого лікування над монотерапією ІНКС. Комбінація ІНКС та ІНАГП може використовуватись як терапія АР другої лінії в разі, коли ІНКС або АГП не забезпечують належного контролю

носа порівняно з плацебо. Інший метааналіз подібного масштабу виявив високу ефективність фексофенадину та профіль побічних ефектів, зіставний із плацебо (Compalati E. et al., 2011).

Накопичуються також дані стосовно використання АГП другого покоління в певних популяціях пацієнтів, наприклад у дітей. Систематичний огляд М. Miligkos і співавт. (2021) продемонстрував, що АГП другого покоління є безпечнішими та краще переносяться, ніж засоби першого покоління; найпотужнішим із нових АГП виявився цетиризин.

Накопичуються також високоякісні докази ефективності та безпеки найновіших АГП: біластину й рупатадину. Наприклад, у рандомізованому контрольованому дослідженні II фази за участю пацієнтів із сезонним АР, проведеному в камері для провокаційних проб, з'ясувалося: хоча біластин і фексофенадин однаково ефективно та вираженіше, ніж цетиризин, зменшували оцінку за шкалою назальних симптомів TNSS упродовж перших 4 годин після застосування, через 22-26 годин ефективність біластину та цетиризину достовірно перевищувала показник фексофенадину. Інше масштабне дослідження продемонструвало, що при застосуванні впродовж 14 днів біластин і цетиризин є однаково дієвими за сезонного АР, однак у групі цетиризину спостерігалася достовірно вища вираженість сонливості та втомлюваності, ніж у групі біластину.

Автори систематичного огляду й метааналізу, присвяченого ефективності та безпеці рупатадину при АР, зважаючи на невелику кількість побічних

ефектів і достовірно зменшення всіх і назальних симптомів АР за шкалами TSS і TNSS, дійшли висновку щодо сприятливого співвідношення користь/ризик для цього препарату (Compalati E., Canonica J.W., 2013).

Метааналіз R. Mosges і співавт. (2013), який включав дані понад 92 тисяч пацієнтів з АР, виявив, що левоцетиризин вираженіше покращував стан пацієнта за шкалами TSS і TNSS, ніж дезлоратадин, ебастин і фексофенадин.

Загалом не викликає сумнівів, що саме застосування АГП другого покоління є наріжним каменем лікування АР. Обираючи пероральний АГП, слід орієнтуватися на індивідуальні особливості й уподобання пацієнта.

ІНАГП

Наявна значна доказова база щодо переваг азеластину порівняно з плацебо. Зокрема, в дослідженні Р. Patel і співавт. (2007) азеластин достовірно покращував сумарну оцінку назальних симптомів за шкалою TNSS у пацієнтів із сезонним АР порівняно з плацебо; ба більше, виявився ефективнішим за інтраназальний мометазон. Порівняння азеластину з інтраназальним флутиказону пропіонатом також виявило зіставність ефекту.

Для пацієнтів, які не відповідають на монотерапію АГП або ІНКС, рекомендовано комбіновану терапію, докази ефективності якої широко представлені в системних оглядах і метааналізах. Загалом

наявні публікації свідчать, що комбінація ІНАГП та ІНКС має перевагу над монотерапією ІНКС у зменшенні вираженості назальних та очних симптомів.

Кропив'янка

Кропив'янка являє собою запальне дерматологічне захворювання, що характеризується появою пухирів з ангіонабряком навколо. Залежно від тривалості кропив'янку поділяють на гостру (до 6 тижнів) і хронічну (понад 6 тижнів), а залежно від наявності відомого тригера – на індуковану або спонтанну. Відповідно до доказової бази терапією першої лінії при кропив'янці є АГП другого покоління.

Подвійне сліпе дослідження з'ясувало, що біластин у дозі 20 мг є еквівалентним із погляду переносимості левоцетиризину в дозі 5 мг, однак останній мав значно менший ($p=0,04$) седативний побічний ефект і був ефективнішим у зменшенні симптомів кропив'янки. Левоцетиризин мав кращу ефективність порівняно з рупатадином, який також є безпечним та ефективним неседативним H_1 -АГП другого покоління.

Натомість препарати першого покоління не рекомендовані у зв'язку із седативними та потенційно небезпечними побічними ефектами. Пацієнти, які не відповідають на стандартну терапію АГП другого покоління, можуть отримувати вчетверо більшу дозу цих препаратів як терапію другої лінії.

Доказова база ефективності й безпеки високих доз АГП за хронічної кропив'янки є досить потужною та включає систематичний огляд і метааналіз семи досліджень із цього питання. Було виявлено, що лікування високими дозами АГП другого покоління асоціювалося з достовірно вищою часткою клінічної відповіді, ніж стандартні дози (відношення ризиків 1,13; 95% довірчий інтервал 1,02-1,26; $p=0,02$). Водночас високі дози асоціювалися з достовірно вищими частками сонливості порівняно зі стандартним дозуванням (відмінність у ризиках 0,05; 95% довірчий інтервал 0,01-0,09; $p=0,02$). Достовірних відмінностей у побічних ефектах між стандартним і високодозовим лікуванням не спостерігалось.

Аналогічні рекомендації щодо застосування АГП стосуються дітей, вагітних і жінок, які годують груддю, за умов дотримання пацієнт-специфічних вимог (адаптації дозування до ваги й оцінки співвідношення користь/ризик). Слід зауважити, що особи похилого віку можуть бути особливо чутливими до седативного впливу АГП у разі перевищення рекомендованих доз. Ця стратегія також може супроводжуватися підвищеним ризиком у деяких пацієнтів похилого віку з нирковими, печінковими та/або серцевими розладами.

ТАБЛИЦЯ 2. Рекомендації з лікування кропив'янки, які стосуються АГП

Міжнародні рекомендації Європейської академії алергології та клінічної імунології, Глобальної європейської мережі алергії й астми (GA²LEN), Європейського дерматологічного форуму (EuroGuiDerm) і Азійсько-Тихоокеанської асоціації алергії, астми та клінічної імунології, 2021

Рекомендовано:

- застосовувати АГП другого покоління як першу лінію терапії всіх видів кропив'янки;
- підвищувати дозу АГП другого покоління до вчетверо вищої в пацієнтів із хронічною кропив'янкою, які не відповідають на стандартні дози АГП другого покоління (ця тактика є другою лінією терапії та застосовується до того, як розглядати інші види лікування);
- регулярно приймати АГП другого покоління для лікування хронічної кропив'янки;
- додавати в лікування хронічної кропив'янки омалізумаб, якщо пацієнт не відповідає на високі дози АГП другого покоління;
- застосовувати циклоспорин для лікування пацієнтів із хронічною кропив'янкою, які не відповідають на високі дози АГП другого покоління й омалізумаб

Не рекомендовано:

- застосовувати кілька різних АГП одночасно;
- застосовувати при хронічній кропив'янці дози, більш ніж учетверо вищі за стандартні

Для осіб, які не відповідають на високі дози АГП, застосовуються омалізумаб і циклоспорин (третя та четверта лінії терапії відповідно). Отримано також позитивні результати для застосування дупілумабу й інгібіторів тирозинкінази Брутона (ремібрутинібу та фенебрутинібу).

Алергічний кон'юнктивіт

Алергічний кон'юнктивіт (АК) являє собою підтип очних алергій. АК опосередкований IgE та поділяється на сезонний і цілорічний. Сезонний АК уражає від 3 до 42% населення залежно від кліматичних умов і вікової групи, а цілорічний – від 1 до 18%. Пацієнтам з АК рекомендовано топічні АГП другого покоління – левокабастин та емедастин, а в разі поєднання АК з назальними симптомами – комбінація цих препаратів із пероральними АГП другого покоління.

Наявні також молекули подвійної дії, котрі водночас діють як АГП і стабілізують опастисті клітини. До них належать азеластин, епінастин, кетотифен і олопатадин, яким притаманні негайні антигістамінні ефекти та тривала стабілізувальна активність.

Анафілаксія

Анафілаксія являє собою гостру системну потенційно фатальну відповідь на тригер, за якої до патологічного процесу залучені дві або більше систем організму. Зазвичай анафілаксія є IgE-опосередкованою; її клінічні прояви включають гіпотензію, бронходилатацію, вазоконстрикцію, задишку,

ангіонабряк і набряк. Першою лінією лікування анафілаксії є адреналін, а додаткова терапія включає АГП. Останні переважно використовуються для усунення дерматологічних симптомів – свербіж та кропив'янки, які нерідко супроводжують анафілаксію. Слід зауважити, що на тлі застосування АГП не варто відтерміновувати повторне введення адреналіну (якщо воно потрібне). Хоча гістамін і бере участь у розвитку анафілаксії, АГП не усувають найнебезпечніші симптоми цього стану – гіпотензію та констрикцію дихальних шляхів, до того ж їхня дія є набагато повільнішою, ніж дія адреналіну.

Практичні рекомендації 2020 р. (табл. 3) не рекомендують застосовувати АГП для профілактики двофазної анафілаксії, оскільки в цій ситуації для зазначених препаратів не було підтверджено жодних чітких переваг. Натомість АГП доцільно призначати превентивно для запобігання реакціям гіперчутливості при певних протоколах хіміо- й імунотерапії (однак не при введенні рентген-контрастного засобу, який раніше провокував алергічну реакцію). Хоча АГП не є основним препаратом у лікуванні анафілаксії, їх можна застосовувати для усунення вторинних симптомів і забезпечення пацієнту більшого комфорту.

ТАБЛИЦЯ 3. Рекомендації з лікування анафілаксії, пов'язані з АГП

Рекомендовано:

- призначати глюкокортикоїди в поєднанні з АГП або без них для профілактики анафілаксії або інфузійних реакцій, якщо це показано в протоколі хіміотерапії для певних препаратів;
- призначати глюкокортикоїди та/або АГП для профілактики анафілаксії в пацієнтів, яким проводиться імунотерапія аероаллергенами за прискореним протоколом

Не рекомендовано:

- призначати глюкокортикоїди або АГП для профілактики двофазної анафілаксії;
- рутинно призначати глюкокортикоїди та/або АГП для профілактики анафілаксії в пацієнтів з анамнезом реакції гіперчутливості на рентген-контрастну речовину за потреби в її повторному введенні

Алергічна астма

Алергічна астма (АА) являє собою запальний процес нижніх дихальних шляхів після контакту

з аероаллергенами, який спостерігається в 60% пацієнтів із бронхіальною астмою. Симптомами АА є задишка, кашель, візінг і відчуття дискомфорту в грудній клітці. Ці симптоми виникають унаслідок опосередкованих вивільненням з опасистих клітин гістаміну бронхоконстрикції та надмірної секреції слизу. Незважаючи на патогенетичну роль гістаміну, АГП не розглядаються в алгоритмах лікування АА. Натомість першою лінією терапії є ІНКС, які дають можливість швидкої бронходилатації. Препаратами другої лінії виступають β-агоністи тривалої дії й антагоністи рецепторів лейкотрієну.

Відповідно до рекомендацій GINA (Глобальна ініціатива з астми, 2022) АГП не входять до лікування астми, хоча слід зауважити, що при цій хворобі універсальне лікування відсутнє.

У пацієнтів можуть спостерігатися коморбідні стани, котрі погіршують наслідки астми, як-от АР або ринокон'юнктивіт. За цих станів можна розглянути застосування АГП у світлі відповідних специфічних рекомендацій.

Висновки

АГП другого покоління є терапією першої лінії для АР і кропив'янки, натомість препарати першого покоління при цих станах не рекомендовані. Дослідники вважають, що поширене дотепер використання препаратів першого покоління, незважаючи на їхній несприятливий профіль побічних ефектів, зумовлене безрецептурним статусом і тим, що вони були доступні протягом десятиліть, відповідно, пацієнти добре з ними знайомі.

При анафілаксії й АА АГП виступають додатковим лікуванням, яке може призначатися на розсуд лікаря після ретельної оцінки симптомів пацієнта. Однак АГП не мають заміняти рекомендовану терапію першої лінії – епінефрин та ІНКС.

Загалом АГП є безпечними й можуть використовуватися в комбінації з іншими видами лікування для покращення контролю хвороби.

Література

Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023 Oct; 131 (4): 412-420. doi: 10.1016/j.anaai.2023.07.019. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37517656.

ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЛАСТИНУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ КРОПИВ'ЯНЦІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТААНАЛІЗ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



За останні кілька декад поширеність алергічних захворювань значно зросла. Хронічна кропив'янка (ХК) являє собою гетерогенне стійке виснажувальне захворювання, повного контролю над яким рідко вдається досягти. ХК уражає 1% популяції світу всіх вікових категорій, переважно трапляючись у жінок молодого та середнього віку. У 25-75% пацієнтів ХК триває кілька років,

а забезпечення ефективного лікування зазвичай займає понад рік.

ХК асоціюється зі значним медичним та економічним тягарем і для самих пацієнтів, і для системи охорони здоров'я загалом. Високі витрати на лікування ХК зумовлені потребою в частих візитах до лікаря, витратами на фармакотерапію, відсутністю на робочому місці та зниженою працездатністю.

Основними клінічними ознаками ХК є свербіж, еритема, яка блідне при натисканні, та поверхневий набряк шкіри. Такі висипання утримуються в більшість днів тижня протягом 6 тижнів, що дає змогу діагностувати хронічний характер хвороби. Хоча ХК не вважається тяжкою хворобою, в довгостроковій перспективі вона може значно знижувати якість життя пацієнтів. Сильний свербіж і розчухування висипань порушують сон і працездатність, а в особливо тяжких випадках можуть навіть провокувати психічні розлади.

В основі патогенезу ХК лежить вивільнення опастисими клітинами гістаміну. Ця проста сигнальна хімічна речовина діє через чотири підтипи рецепторів, збільшуючи спроможність антигенпрезентувальних клітин, підсилюючи подальше вивільнення гістаміну, пригнічуючи гуморальний імунітет і стимулюючи проліферацію Т-хелперів 1-го типу, продукцію інтерферонів і хемотаксис нейтрофілів.

Станом на сьогодні основним методом лікування ХК є антигістамінні препарати (АГП) класу H_1 -гістаміноблокаторів, які пригнічують активацію опастисих клітин і вивільнення гістаміну. Існує понад 45 видів цих медикаментів, що робить їх найбільшим класом у лікуванні алергопатологій. З огляду

на хімічну структуру й властивості ці препарати поділяють на перше та друге покоління. Засобом першого покоління притаманний центральний інгібувальний седативний ефект: вони проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокують H_1 -гістамінові рецептори постсинаптичної мембрани гістамінергічних нейронів. Натомість препарати другого покоління мають сприятливий вплив на свербіж і запалення, не провокуючи вираженої седації. АГП другого покоління меншою мірою проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр, відповідно, мінімально потрапляють у мозок і мають достовірно меншу центральну дію, ніж препарати першого покоління.

Одним із представників другого покоління АГП є біластин – новий неседативний препарат піперидинові групи з високою специфічною афінністю до H_1 -гістамінових рецепторів, схвалений для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та ХК у дорослих і дітей віком понад 12 років. Біластин є високоефективним навіть у базовій дозі – 20 мг/добу, проте, за даними досліджень, зменшені дози біластину (10 мг/добу) можуть бути ефективними для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки в дітей віком 2-11 років. Педіатричне фармакокінетичне випробування виявило,

що системне застосування 10 мг/добу біластину в дітей є еквівалентним застосуванню 20 мг/добу в дорослих. Що стосується дорослих пацієнтів із ХК, іноді рекомендовані дози не дають належного полегшення, оскільки гістамін може досягати високих концентрацій у шкірі. У зв'язку із цим збільшення дози біластину до 80 мг/добу забезпечує препарату додаткову ефективність. Продemonстровано, що такий підхід є ефективним навіть у пацієнтів, які не відповідали на лікування іншими АГП другого покоління.

Доклінічні дослідження продемонстрували високу селективність біластину саме до рецепторів H_1 -підтипу та відсутність або малу афінність до інших рецепторів, включаючи інші підтипи гістамінових рецепторів і серотонінові рецептори. Після перорального прийому біластин швидко всмоктується, досягаючи максимальної концентрації через 1-1,5 години після вживання; тривалість дії цього препарату сягає 26 годин. Як і для інших АГП, їжа та грейпфрутовий сік зменшують біодоступність біластину на 30%, тому рекомендовано приймати цей препарат за 1 годину до або через 2 години після їди.

У цьому метааналізі було вивчено проспективні та ретроспективні клінічні дослідження, присвячені застосуванню біластину при ХК, дані про які було опубліковано в базах даних Pubmed, Scopus, Cochrane Library, Embase та EBSCO від моменту їх заснування до листопада 2021 р.

Хоча автори виявили 490 випробувань на цю тему, загалом до метааналізу увійшло 7 вибраних за критеріями включення досліджень за участю 975 пацієнтів (табл.).

Хоча біластин продемонстрував ефективність на рівні інших АГП, було виявлено деякі відмінності, які можуть бути підставою для вибору біластину. Наприклад, левоцетиризин спричиняв більшу сонливість, аніж біластин, тому, хоча ефективність цих препаратів є зіставною, перевагу слід віддати неседативному засобу – біластину. Це пов'язано з тим, що денна сонливість значно погіршує якість життя, а в разі водіння автомобіля чи приналежності до професій, які передбачають роботу з механізмами чи керування транспортом, іще й несе додаткову небезпеку для життя.

Існують клінічні докази того, що біластин покращує якість життя пацієнтів із ХК потужніше, ніж фексофенадин і комбінація левоцетиризину та гідроксизину. Для зниження вираженості симптомів ХК на тлі забезпечення належної безпеки лікування доцільніше підвищити добову дозу біластину, ніж застосовувати комбінацію АГП першого та другого покоління.

Оцінка за шкалою DLQI (Dermatology Quality of Life Index – індекс якості життя дерматологічних пацієнтів) виявила достовірну перевагу біластину над групою контролю (середня відмінність -4,98 бала, $p=0,002$; рис. 1). Ця шкала включає 10 запитань, покликаних оцінити вплив кропив'янки на настрої, рутинну активність, проведення вільного часу, особисті стосунки, здатність до навчання й роботи тощо. На кожне запитання можна дати відповідь, якій присвоюється оцінка від 0 до 3 балів, де 0 – вплив відсутній, а 3 – максимальний. Отже, максимальна сумарна оцінка може становити 30 балів.

ТАБЛИЦЯ. Характеристики досліджень, включених до метааналізу

Автори, рік публікації	Кількість учасників	Середній вік учасників	Досліджуване лікування	Тривалість лікування	Критерії оцінки результатів
Zuberbier і співавт., 2010	353	41,7±13,8 та 39,4±13,9 року у двох групах дослідження	Біластин 20 мг/добу порівняно з плацебо	4 тижні	DLQI, TSS, ВАШ
Podder і співавт., 2020	58	36,9±10,8 та 36,7±10,9 року у двох групах дослідження	Біластин 20 мг/добу порівняно з левоцетиризином 5 мг/добу	6 тижнів	DLQI, UAS-7, ВАШ
Hide та співавт., 2017	195	42,0±13,3 та 39,7±13,3 року у двох групах дослідження	Біластин 20 мг/добу порівняно з плацебо	2 тижні	DLQI, TSS
De та співавт., 2021	49	39,53±14,5 року у двох групах дослідження	Біластин 40 мг/добу з корекцією дози в діапазоні 20-80 мг	24 тижні	DLQI, UAS-7
Serra та співавт., 2020	34	43,85±14,59 року у двох групах дослідження	Біластин 20 мг/добу	8 тижнів	DLQI, UAS-7, ВАШ
Shah і співавт., 2021	230	38,2±11,4 року у двох групах дослідження	Біластин 20 мг/добу	4 тижні	Тест контролю кропив'янки, ВАШ
Yagami та співавт., 2017	56	42,5±13,8 року у двох групах дослідження	Біластин 20 мг/добу	52 тижні	DLQI, TSS

Примітки: DLQI – індекс якості життя дерматологічних пацієнтів; TSS – шкала загальної оцінки симптомів; UAS-7 – шкала оцінки активності кропив'янки за останні 7 днів; ВАШ – візуально-аналогова шкала.



Рис. 1. Результати метааналізу за індексом якості життя дерматологічних пацієнтів (DLQI)



Рис. 2. Результати метааналізу за шкалою загальної оцінки симптомів



Рис. 3. Результати метааналізу за шкалою активності кропив'янки UAS-7

Аналогічно біластин продемонстрував перевагу й за загальною оцінкою симптомів (Total Symptoms Score, TSS; середня відмінність -1,62 бала, $p < 0,00001$; рис. 2) та шкалою оцінки інтенсивності кропив'янки (Urticaria Activity Score-7, UAS-7; середня відмінність -25,28 бала, $p < 0,00001$; рис. 3). Шкала загальної оцінки симптомів застосовується для встановлення тяжкості висипу та свербіж (вдень і вночі) в пацієнтів із ХК. Своєю чергою, шкала UAS-7 являє собою просту валідовану систему оцінки щоденного свербіж та кількості кропив'янкових висипань упродовж останніх 7 днів. Оцінка за цією шкалою може становити від 0 балів

(асимптоматичний стан) до 42 балів (максимально виражені симптоми).

Отже, отримані результати доводять ефективність і клінічну безпеку біластину при ХК. Цей препарат здатен зменшити кількість рецидивів хвороби, водночас не спричиняючи значущих побічних ефектів. Існує потреба в подальших дослідженнях, покликаних вивчити довготривале застосування біластину при ХК.

Автори дійшли висновку, що біластин має сприятливий лікувальний вплив у разі ХК, ефективно й безпечно усуваючи симптоми цього захворювання та покращуючи якість життя пацієнтів.

Література

Xue X., Wang Q., Yang X., et al. Effect of bilastine on chronic urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2023; 184 (2): 176-185. doi: 10.1159/000527181.

АЛЕРГЕНОСПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ ПРИ АЛЕРГІЧНІЙ АСТМІ Й ІgE-ОПОСЕРЕДКОВАНІЙ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Принцип алергеноспецифічної імунотерапії (АСІТ) полягає у багаторазовому введенні специфічних алергенів з метою індукції імунологічної толерантності для захисту від симптоматичних алергічних реакцій 1 типу (опосередкованих ІgЕ), зумовлених причинними алергенами. Уперше концепцію АСІТ запропонував Леонард Нун, який у 1911 р. опублікував свої висновки в журналі *Lancet*, продемонструвавши, що підшкірне застосування водного екстракту пилюк трави зменшує сезонні симптоми полінозу й астми. Відтоді сформульовано певні показання до АСІТ (алергія на пилок дерев і амброзії, кліщів домашнього пилу, отруту перетинчастокрилих); проведено дослідження для визначення діапазону доз; запроваджено різні шляхи введення; стандартизовано виробництво вакцин. Хоча сучасні вакцини й режими дозування стали безпечнішими, головна концепція кардинально не змінювалася понад 100 років. Удосконалення розуміння патогенетичних механізмів алергії сприяло розробленню нових вакцин і нових шляхів введення алергенів. Із клінічного погляду останні докази довгострокової безпеки й ефективності мають стимулювати інновації в цій галузі. Зазначимо, що переважна кількість публікацій присвячена використанню АСІТ при алергічному риніті та інсектній алергії до перетинчастокрилих комах, тому в цій публікації ми зупинилися на використанні АСІТ саме при алергічному фенотипі бронхіальної астми та ІgЕ-опосередкованій харчовій алергії.

Алергічна астма [1]

♦ Механізми алергічних реакцій дихальних шляхів

Здебільшого надмірна імунна відповідь на певні алергени зумовлена комбінованим впливом генетичних і зовнішніх чинників. Алергічні реакції при астмі й алергічному риніті переважно спричинені Т-хелперами 2 типу (Th2) та вродженими лімфоїдними клітинами 2 типу (ILC2), які продукують інтерлейкін-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 та ІЛ-13. Перемикання імунної відповіді на відповідь 2 типу насамперед зумовлена бронхіальними епітеліальними цитокінами – алармінами. До них належать тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), ІЛ-33 й ІЛ-25. Вплив цитокінів бронхіального епітелію на поляризацію до відповіді 2 типу опосередковується через ILC2, а також дендритні клітини, які презентують на своїй поверхні

алергени. Надалі алергени розпізнають лімфоцити Th0, що диференціюються до Th2. Цитокіни 2 типу (ІЛ-4 й ІЛ-13) індукують перемикання ізотипу В-клітин на вироблення ІgЕ. Утворені ІgЕ зв'язуються з Fcε-рецепторами на мембранах тучних клітин і базофілів. Повторний контакт з алергенами призводить до їх зв'язування з ІgЕ, що спричиняє дегрануляцію клітин із вивільненням прозапальних медіаторів. Гістамін зумовлює негайні симптоми алергії, тоді як цистеїніллейкотрієни спричиняють місцеве запалення та сильну тривалу бронхоконстрикцію. Постійне алергічне запалення посилює неспецифічну гіперреактивність і призводить до структурних змін дихальних шляхів. ІЛ-5, що виробляється Th2 й ILC2, регулює проліферацію, дозрівання та праймінг/активацію еозинофілів, які домінують на пізніх фазах алергічного запалення. У здорових осіб запальна реакція ефективно

пригнічується регуляторними Т-клітинами (Treg), кількість яких істотно зменшена в слизових оболонках людей з алергією.

◆ **Захисні механізми, зумовлені АСІТ**

Незважаючи на розроблення й широку доступність багатьох ефективних методів лікування алергії, поки що лише АСІТ впливає на модифікацію

хвороби, відновлюючи імунну толерантність до алергену шляхом ослаблення та/або пригнічення ранньої й пізньої алергеноспецифічної гіперреактивності. Це допомагає досягти контролю хвороби та запобігти подальшій сенсibilізації (рис. 1). За останні десятиліття визначено імунологічні механізми дії АСІТ (табл. 1). Насамперед АСІТ індукує регуляторні Treg, які пригнічують алергічне запалення шляхом



Рис. 1. Клінічні ефекти АСІТ [1]

ТАБЛИЦЯ 1. Огляд найважливіших механізмів впливу АСІТ при алергії [1]

Клітини	Ефекти АСІТ
Уроджений (неспецифічний) імунітет	
Тучні клітини та базофіли	• Рання десенсibilізація → ↑ порога активації, ↓ відповіді на алерген • ↓ кількості базофілів (делеція клітин) • ↑ H2R на базофілах • ↓ спонтанної й індукованої дегрануляції • ↓ інфільтрації тканин
Еозинофіли	• ↓ активності й кількості в крові та тканинах • ↓ концентрації ECP
Нейтрофіли	• ↓ активації → ↓ антигенпрезентації
NK-клітини	• ↑ NK-регуляторних клітин → ↑ IL-10
Макрофаги	• Перетворення M2a-клітин на M2b-подібні регуляторні макрофаги
Уроджені лімфоїдні клітини	• ↓ кількості й активності IL-5-продукувальних CRTH2 ⁺ CD127 ⁺ ILC2 (+ ↑ експресії генів CRTH2 та CD127) • Нормалізація пропорції ILC2:ILC1 (як у здорових осіб) • ↑ ILC3 → ↑ IL-22 з регуляторними функціями • ↑ регуляторних ILC → ↑ IL-10
Дендритні клітини	• ↑ толерогенного фенотипу • Індукція регуляторних дендритних клітин • ↑ експресії FcεRI
Адаптивний (специфічний) імунітет	
T-клітини	• Індукція толерантності • Видалення алергеноспецифічних клонів Th2 • Перехід із фенотипу Th2 на Th1 • ↓ циркулювальних фолікулярних T-хелперів • ↓ клітин Th2A • ↓ проліферації T-клітин • Полегшення виснаження T-клітин • ↑ алергеноспецифічних Treg CD4 ⁺ CD25 ⁺ (nTreg, iTreg) • ↓ дисфункціонального підтипу Treg ILT3 ⁺ • Диференціювання фолікулярних Treg CXCR5 ⁺ FOXP3 ⁺ • ↑ експресії певних генів (CTLA-4, CD25) • Епігенетичні зміни (наприклад, деметилювання FOXP3 → ↑ Treg; метилювання промоторної ділянки IL4 → ↓ відповіді Th2)
B-клітини, імуноглобуліни	• ↓ специфічного IgE (можливе тимчасове ↑ на початку АСІТ) • ↑ нейтралізуючого/блокуючого IgG4 • ↑ B-регуляторних клітин (Bregs) → продукція IL-10, IL-35, TGF-β • ↑ алергеноспецифічних IgG1 та IgA → пригнічення зв'язування алергену й утворення комплексу • ↓ експресії CD23 (FcεRII)

утворення ІЛ-10 і трансформувального фактора росту- β (TGF- β). Крім того, пригнічуються відповіді 2 типу й асоційована продукція ІgE шляхом перемикавання на утворення ІgG4 й ІgA, посилюються антагоністичні відповіді 1 типу з вивільненням інтерферону- γ . Імовірно, АСІТ також впливає на Т- і В-клітини пам'яті, оскільки клінічні ефекти зберігаються впродовж декількох років після припинення лікування. Ці ефекти АСІТ сприяють ремісії хвороби та/або модифікації в окремих пацієнтів. Отже, успішна АСІТ має економічну ефективність.

Настанови Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) рекомендують АСІТ пацієнтам із помірним-тяжким алергічним ринітом із підтвердженою причинною алергією, які мають симптоми, незважаючи на фармакотерапію [2, 3]. Схожі рекомендації надає Американська академія алергії, астми й імунології (AAAAI) [4].

◆ Прогностичні біомаркери ефективності АСІТ

Специфічних біомаркерів, які дали би змогу надійно спрогнозувати клінічну ефективність АСІТ або стійкість результату в кожного конкретного пацієнта, поки що немає. Проте клінічна ефективність зазвичай супроводжується певними імунологічними змінами: зменшенням кількості ефекторних клітин (наприклад, еозинофілів) і зниженням їхньої активності, тобто зменшенням утворення медіаторів запалення 2 типу. Крім того, виникають імунологічні зміни, що вказують на Th1-перемикавання, індукцію Treg і зниження відповіді Th2 (табл. 1). Під час лікування спостерігалися також зміни експресії широкого спектра імунозалежних генів. Можливо, складніші методи, що поєднують декілька біомаркерів різних рівнів, зможуть допомогти виявляти пацієнтів, які отримали б максимальну користь від АСІТ.

◆ Довгострокова ефективність АСІТ

Упродовж тривалого часу існували певні обмеження щодо застосування АСІТ при астмі внаслідок низки помилкових уявлень. Зокрема, ймовірні проблеми щодо безпеки в пацієнтів із неконтрольованою астмою та/або порушенням функції легень; сумніви щодо ефективності АСІТ через тривалий період лікування (3-5 років); прихильність до терапії; відносно високі витрати з частковим відшкодуванням.

Настанови GINA (2021) рекомендують сублінгвальне застосування АСІТ (HDM-SLIT) для пацієнтів з астмою, сенсibilізованих до алергенів кліщів домашнього пилу [5]. Нещодавно оприлюднено результати великого ретроспективного когортного дослідження REACT (Real World Effectiveness In Allergy

Immunotherapy), яке оцінювало довгострокову ефективність АСІТ за алергічного риніту й астми. Дослідження включало 46 024 осіб, які були розподілені на групу терапії АСІТ і зіставну за багатьма показниками групу контролю в співвідношенні 1:1. Упродовж 10 років оцінювали призначення ліків, зміни в етапах лікування астми, виникнення загострень і респіраторних інфекцій. Порівняно з контролем у групі АСІТ відзначено менш тяжкі загострення, нижчу частоту респіраторних інфекцій і госпіталізацій, а також можливість послаблення лікування астми [6]. Це дослідження надає високоякісні реальні докази довгострокової ефективності АСІТ, підтверджуючи сучасні клінічні настанови [2-5]. Інше загальнонаціональне епідеміологічне дослідження, проведене в Данії за участю 2688 пацієнтів з астмою віком від 18 до 44 років із сезонною або цілорічною алергією, показало стійку ефективність АСІТ щодо зниження ризику загострень та інфекцій нижніх дихальних шляхів упродовж 3-річного спостереження після АСІТ [7].

Окрім досліджень, що підтверджують стійку клінічну ефективність HDM-SLIT при астмі, є докази клінічно значущих переваг АСІТ пилковими алергенами як для лікування, так і для профілактики астми. У кількох дослідженнях АСІТ пилковими алергенами зменшувала появу й тяжкість симптомів астми, знижували потребу в засобах для полегшення й контролю астми, а також покращувала фізіологічні параметри, зокрема об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду та неспецифічну й індуковану алергенами гіперреактивність бронхів. Указані клінічні переваги стосуються підшкірної та сублінгвальної АСІТ, хоча деякі дослідження показали відмінності між способами введення й різні клінічні переваги для різних алергенів і досліджуваних популяцій [1]. Отже, потрібні дослідження з великою кількістю пацієнтів, бажано в реальному житті.

Іншим клінічно значущим результатом є здатність АСІТ екстрактами пилку запобігати виникненню астми в дітей і дорослих з алергічним ринітом. Цікаво, що докази щодо профілактики астми є потужнішими для АСІТ з алергенами пилку порівняно з алергенами кліщів домашнього пилу.

Тривалість лікування АСІТ має становити не менш як 3 роки. Перші 2 роки потрібні для досягнення максимального зменшення тяжкості симптомів та/або використання ліків, тоді як упродовж третього року досягаються довгострокова ефективність і підтримка імунної толерантності.

Абсолютні протипоказання до АСІТ включають неконтрольовану (тяжку) астму. У разі відносних протипоказань потрібно індивідуально зважити переваги та можливі ризики й недоліки цього виду терапії.

◆ Алергенні продукти та шляхи введення

Незважаючи на те що доступні на сьогодні екстракти алергенів і схеми дозування є ефективними й безпечними, існує потреба покращення прихильності пацієнтів. Низка чинників негативно впливає на прихильність, зокрема вартість, незручності, побічні ефекти та тривалий термін лікування. Покращити прихильність можуть навчання пацієнтів, регулярні контрольні візити, застосування електронних інструментів охорони здоров'я, а також інноваційні та модифіковані продукти АСІТ. На сьогодні в Європі майже всіх пацієнтів лікують необробленими (природними) алергенами. Неочищені екстракти алергенів містять суміш алергенних і неалергенних компонентів. Взаємодія цих компонентів може знижувати імуногенність доміантних алергенів. Щоб подолати недоліки, пов'язані з домішками, розроблено рекомбінантні алергени для *in vitro* діагностики алергеноспецифічних IgE. Нині вивчається можливість їх використання для розроблення ефективніших вакцин АСІТ стабільної якості.

Імуногенність вакцин АСІТ можна підсилити ад'ювантами. Крім традиційних ад'ювантів (гідроксид алюмінію), які застосовують у сучасних вакцинах, вивчаються нові ад'юванти. Наприклад, молекулярні структури, пов'язані з патогенами (pathogen associated molecular patterns – PAMP). Тоді як алергени стимулюють адаптивний імунітет, індукуючи довгострокову алергеноспецифічну ефективність, PAMP стимулюють рецептори розпізнавання образів (pattern recognition receptors – RRR) на антигенпрезентувальних клітинах, що призводить до короткострокової алергенонеспецифічної ефективності. Відповідно, комбінація алергенів і PAMP може допомогти досягнути кращої та стійкішої клінічної ефективності за короткий проміжок часу, а отже, покращити прихильність і економічну ефективність. Якщо такий підхід застосовувати на ранньому етапі життя, можна запобігти прогресуванню алергічних захворювань. Окрім того, на модуляцію імунної відповіді може впливати біологічна терапія моноклональними антитілами проти IgE, як-от омалізумаб або дупілумаб. Розглядаються також нові засоби доставки, зокрема використання ліпосом, навантажених алергенами, біорозкладні наночастинки або вірусоподібні частинки.

Активно вивчаються альтернативні шляхи введення вакцин. Наприклад, нашкірна (епікутанна) імунотерапія має сприятливий профіль безпеки, добру прихильність і демонструє певні перспективи лікування окремих форм респіраторної та харчової алергії. Існує також місцева назальна

імунотерапія, що зменшує клінічну симптоматику та потребу в антиалергічних засобах. Однак у зв'язку з місцевими побічними ефектами, які потребують назальної премедикації, рутинне клінічне застосування цього методу обмежене. Іншим прикладом інвазивного введення є інтралімфатичний шлях, що може покращити результати завдяки меншій потребі в ін'єкціях.

IgE-опосередкована харчова алергія [8]

Від IgE-опосередкованої харчової алергії потерпає ≈6% людей. Цей вид алергії негативно впливає на якість життя, харчування, соціальну активність і посилює тривогу. Пацієнтам рекомендують уникати алергену та використовувати ліки для полегшення симптомів. Утім, випадковий вплив алергенів доволі поширений, а іноді й небезпечний для життя. Зростає інтерес до АСІТ і біологічної терапії, але повідомлення щодо результатів суперечливі: деякі дослідження виявляють кращу переносимість алергенів, тоді як інші підкреслюють істотне збільшення побічних реакцій. Нещодавно проведено систематичний огляд ефективності й безпеки АСІТ та/або біологічних препаратів [8], щоб інформувати робочу групу GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) для доповнення настанов новими рекомендаціями.

Цілі систематичного огляду включали розгляд таких питань:

1. Яка ефективність, безпека, економічна ефективність АСІТ, АСІТ у поєднанні з біологічною терапією або біологічних препаратів для дітей і дорослих із будь-якою IgE-опосередкованою харчовою алергією порівняно з відсутністю активного лікування?

2. Яка ефективність, безпека й економічна ефективність АСІТ, що вводиться різними шляхами, для дітей і дорослих із будь-якою IgE-опосередкованою харчовою алергією?

Огляд проводила робоча група спеціалістів з алергії, представників пацієнтів, лікарів первинної ланки, психологів, інших клініцистів, викладачів і методистів із 19 країн із використанням методів PROSPERO (протокол реєстрації в Міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів) у шести базах даних – Кокранівська бібліотека, CINAHL, EMBASE, ISI Web of Science, MEDLINE та Scopus. Дослідження включали до огляду за п'ятьма критеріями, підсумованими в таблиці 2. Ризик упередженості незалежно оцінювали чотири методологи та клініцисти за допомогою Кокранівського інструменту ROB2 (Risk of Bias 2). Для синтезу даних про кожен результат використовували підхід GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

ТАБЛИЦЯ 2. Критерії включення досліджень у систематичний огляд [8]

Критерій	Визначення
Популяція	Немовлята (<3 роки), діти (3-17 років), дорослі (>18 років) з IgE-опосередкованою харчовою алергією, підтвердженою оральним провокаційним тестом з харчовим продуктом
Втручання	Тільки АСІТ, тільки біологічна терапія, поєднання АСІТ і біологічної терапії
Препарат порівняння	Плацебо, відсутність втручання або рутинне лікування без активного лікування
Клінічні результати	Якість життя, десенсибілізація (здатність переносити алерген під час лікування), стійка відсутність відповіді (здатність переносити алерген після припинення терапії), побічні реакції, серйозні побічні реакції й економічна ефективність
Типи досліджень	Рандомізовані контрольовані дослідження, опубліковані з 1946 по 30 квітня 2021 р. для АСІТ і по 30 вересня 2021 р. для біологічної терапії

Загалом включено 36 досліджень АСІТ за участю 2126 осіб, здебільшого дітей, і 3 дослідження біологічної монотерапії за участю 118 осіб, переважно підлітків і дорослих (табл. 3).

♦ Алергія на арахіс [8]

Десенсибілізація. Більшість досліджень щодо алергії на арахіс включали дітей. Оральна АСІТ сприяла значному збільшенню частки осіб, здатних переносити арахіс під час терапії (висока вірогідність). Ті, хто отримував оральну АСІТ, ушестеро частіше переносили разову дозу арахісу 300 мг (≈ 1 арахіс) і в 17 разів частіше переносили разову дозу арахісу 1000 мг порівняно з контрольною групою. До імунотерапії середня максимальна переносима доза арахісу становила ≈ 34 мг. Нашкірна АСІТ, імовірно, збільшує частку людей, здатних переносити арахіс під час терапії (помірна вірогідність). Ті, хто отримував цей вид АСІТ, мали вдвічі більше шансів перенести разову

ТАБЛИЦЯ 3. Характеристика включених досліджень [8]

Алергія	Шлях	N	Учасники	Тяжкість алергії	Регіон
Арахіс (N=13)	Оральний	7	Діти – 1031, різний вік – 55	Помірна (N=1), різна (N=6)	Європа (N=4), США (N=2), багато (N=1)
	Нашкірний	3	Діти – 356, різний вік – 295	Легка/помірна (N=2), різна (N=1)	США (N=1), багато (N=2)
	Сублінгвальний	1	Дорослі – 40	Легка/помірна	США (N=1)
	Підшкірний	1	Різний вік – 8	Тяжка	США (N=1)
	Оральний vs сублінгвальний	1	Діти – 21	Легка/помірна	США (N=1)
Коров'яче молоко (N=11)	Оральний	8	Немовлята – 91, діти – 144, різний вік – 42	Легка/помірна (N=3), тяжка (N=2), різна (N=3)	Азія (N=1), Європа (N=1), США (N=1)
	Нашкірний	1	Різний вік – 19	Різна	Європа (N=1)
	Оральний vs сублінгвальний	1	Діти – 30	Різна	США (N=1)
	Оральний + БТ	1	Діти – 16	Тяжка	Азія (N=1)
Куряче яйце (N=7)	Оральний	7	Діти – 327	Легка/помірна (N=3), тяжка (N=1), різна (N=1)	Азія (N=2), Європа (N=5)
Інші* (N=5)	Оральний	3	Діти – 69, різний вік – 49	Легка/помірна (N=2), різна (N=1)	Європа (N=2), США (N=1)
	Сублінгвальний	2	Дорослі – 78	Різна	Європа (N=1)
АСІТ	Оральний (N=25), нашкірний (N=4), підшкірний (N=1), сублінгвальний (N=3), оральний vs сублінгвальний (N=2), оральний + БТ	36	Загалом – 2126: немовлята (N=2); діти (N=23); дорослі (N=3); різний вік (N=8)	Легка/помірна (N=12), помірна (N=1), тяжка (N=5), різна (N=18)	Азія (N=4), Європа (N=20), США (N=9), багато (N=3)
БТ	Етокімаб (N=1), омалізумаб (N=1), TNX 901 (N=1)	3	Загалом – 118: >13 років (N=2); діти, >13 років (1:1) (N=1)	Різна (N=3)	США (N=9)

Примітки: N – кількість досліджень; БТ – біологічна терапія. Ступінь тяжкості алергії ґрунтувався на визначеннях в окремих дослідженнях та описі критеріїв включення. * Інші дослідження включали: фундук (N=1), персик (N=1), пшениця (N=1), декілька продуктів (N=2).

ТАБЛИЦЯ 4. Резюме результатів імунотерапії алергії на арахіс [8]

Результат	%		AP	BP (95% ДІ)	NNT	Вірогідність доказів	Порівняння (учасники)
	AT	K					
Оральна імунотерапія							
Десенсибілізація	68	6	62%*	9,9 (4,5-21,4)	2	Висока	7 (n=1023)
Переносимість разової дози 300 мг	76	13	62%*	5,7 (4,0-7,9)	2	Помірна	5 (n=820)
Переносимість разової дози 1000 мг	56	2	54%*	16,6 (8,0-34,4)	2	Висока	5 (n=906)
Тривала відсутність реакції	35	4	31%*	8,8 (1,2-61,6)	4	Низька	1 (n=85)
Побічні реакції	98	89	9%	1,1 (1,0-1,2)	НЗ	Низька	7 (n=953)
Тяжкі побічні реакції	4	2	2%	1,6 (0,7-3,5)	НЗ	Низька	6 (n=950)
Нашкірна імунотерапія							
Десенсибілізація	46	17	29%*	2,6 (1,8-3,8)	3	Помірна	3 (n=651)
Переносимість разової дози 300 мг	30	13	18%*	2,4 (1,5-3,8)	6	Низька	3 (n=333)
Побічні реакції	78	61	17%	1,2 (0,95-1,6)	НЗ	Низька	4 (n=676)
Тяжкі побічні реакції	6	2	4%	2,0 (0,8-5,1)	НЗ	Низька	4 (n=676)
Сублінгвальна імунотерапія							
Десенсибілізація	70	15	55%*	4,7 (1,6-13,8)	2	Дуже низька	1 (n=40)
Переносимість разової дози 300 мг	25	15	10%	1,7 (0,5-6,1)	НЗ	Дуже низька	1 (n=40)
Тяжкі побічні реакції	0	0	0	НР	НЗ	Дуже низька	1 (n=40)
Підшкірна імунотерапія							
Десенсибілізація	33	0	33%	1,5 (0,1-22,6)	НЗ	Дуже низька	1 (n=4)

Примітки: АТ – група активної терапії; К – контрольна група; AP – абсолютна різниця; BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал; НЗ – не застосовується, оскільки немає статистично значущої різниці; НР – не розраховано; NNT – кількість, потрібна для лікування (number needed to treat).

Дані округлено до найближчого цілого числа. Абсолютна різниця становить % активного лікування мінус % контролю. Побічні реакції та тяжкі побічні реакції – це реакції, які не обов'язково пов'язані з терапією. Використано декілька визначень тяжких реакцій (онлайн-додаток S3). Загалом включало помітний вплив на учасників (симптоматичний бронхоспазм, гіпотензія) та потребу в медичному втручанні. Онлайн-додаток S7 містить додаткові дані, як-от частка доз, що спричиняють реакції та побічні ефекти, пов'язані з терапією. «Порівняння» означає кількість порівнянь між активною й контрольною групами. У більшості випадків це загальна кількість випробувань, що сприяють метааналізу, але деякі дослідження порівнювали різні дози з плацебо. Кожне порівняння було включено окремо в метааналіз. Дані про порогову реактивність при 1000 мг білка арахісу були доступні лише для оральної імунотерапії. * Значуща різниця ($p < 0,05$).

дозу арахісу 300 мг, аніж особи з групи контролю. Сублінгвальна АСІТ може значно збільшити частку людей, здатних переносити арахіс під час терапії (низька вірогідність). Вплив підшкірної імунотерапії незрозумілий через дуже низьку вірогідність доказів (табл. 4).

Тривала відсутність реакції. Оральна АСІТ арахісом може збільшити частку дітей, здатних переносити арахіс після припинення терапії (низька вірогідність). При застосуванні інших шляхів введення даних щодо тривалої відсутності реакції немає (табл. 4).

Побічні реакції. Статистично значущого збільшення частки людей, які мали побічні реакції через імунотерапію арахісом, не було незалежно від шляху введення. Проте оральна АСІТ була на межі посилення побічних реакцій ($p=0,06$; низька вірогідність). Найчастіше спостерігалися шлунково-кишкові симптоми: набряк і свербіж у роті, блювання, біль у животі, діарея. Більшість симптомів (80-90%) були легкого ступеня; припинили

лікування $<10\%$. Нечасто спостерігалися респіраторні та шкірні симптоми, як-от риніт, хрипи, задишка, астма, набряк гортані, кропив'янка, ангіоневротичний набряк та еритема. Вони були різного ступеня тяжкості, але зазвичай реагували на лікування. До рідкісних проявів можна віднести розлади імунної системи, інфекції, очні симптоми, розлади вуха та лабіринту, серцево-судинні події й еозинофільний езофагіт. Зі збільшенням тривалості імунотерапії частота побічних реакцій зменшувалася.

Найпоширенішими побічними реакціями на нашкірну АСІТ арахісом були шкірні реакції. Більшість із них були легкими, обмежувалися місцем накладання пластиру та зазвичай виникали протягом першого місяця лікування. Шкірні прояви, що поширювалися за межі накладання пластиру, виникали нечасто, як і позашкірні реакції (респіраторні, торакальні та середостінні розлади, імунні реакції або очні симптоми). Смертей через імунотерапію, збільшення анафілаксії чи небезпечних для життя реакцій не зареєстровано.

◆ Алергія на коров'яче молоко [8]

В усіх дослідженнях щодо алергії на коров'яче молоко брали участь діти. Оральна АСІТ, імовірно, сприяла вищій частці осіб, здатних переносити білок коров'ячого молока під час терапії (помірна вірогідність) (табл. 5).

У значної частки учасників були побічні реакції (низька вірогідність). Проте лише 3 дослідження зосереджувалися виключно на реакціях, спричинених терапією: суттєвої різниці порівняно з плацебо не виявлено. Найчастіше виникали легкі шлунково-кишкові симптоми. У незначної кількості учасників спостерігалися респіраторні симптоми. Через дуже низьку вірогідність доказів не зрозуміло, чи оральна АСІТ посилює ризик серйозних побічних реакцій. Повідомлення про тяжкі реакції, анафілаксію, застосування адреналіну та припинення прийому були рідкісними. Про госпіталізацію або смерть унаслідок лікування не повідомлялося. Доказів, які дали б змогу зробити висновки щодо інших шляхів введення АСІТ при алергії на коров'яче молоко, недостатньо.

◆ Алергія на куряче яйце [8]

Усі дослідження щодо алергії на курячі яйця проводилися в дітей. Усі, крім одного, порівнювали АСІТ з елімінаційною дієтою. Оральна АСІТ забезпечувала значне збільшення частки дітей, здатних переносити курячі яйця під час терапії

(помірна вірогідність) і збільшувала частку людей, здатних переносити курячі яйця після закінчення терапії (низька вірогідність) (табл. 6).

Імовірно, оральна АСІТ значно збільшила частку дітей із побічними реакціями (помірна вірогідність), але лише декілька досліджень зосереджувалися виключно на реакціях, спричинених лікуванням. Одне дослідження не виявило істотної різниці в побічних реакціях порівняно з плацебо. Через дуже низьку вірогідність доказів ризик серйозних реакцій незрозумілий (табл. 6). Близько 95% реакцій були легкими; виникали приблизно в 1 випадку на 20 доз під час фази нарощування, зменшуючись до 1 випадку на 40 доз упродовж перших місяців підтримувальної терапії. Найчастішими симптомами були свербіж ротової порожнини та біль у шлунково-кишковому тракті. Анафілаксія або симптоми, що потребували припинення імунотерапії, спостерігалися рідко.

◆ Інші види харчової алергії [8]

Виявлено лише декілька досліджень, які вивчали інші види харчової алергії або проводили пряме порівняння шляхів імунотерапії для отримання значущих результатів. Також було мало інформації щодо впливу на якість життя, що відіграє вагому роль у мотивації продовження імунотерапії. Жодне зі включених досліджень не повідомило про економічну ефективність. Чіткого зв'язку між тривалістю лікування та десенсибілізацією, стійкою реакцією або безпекою не виявлено.

ТАБЛИЦЯ 5. Резюме результатів імунотерапії алергії на коров'яче молоко [8]

Результат	%		АР	ВР (95% ДІ)	NNT	Вірогідність доказів	Дослідження (учасники)
	АТ	К					
Десенсибілізація	68	15	53%*	5,7 (1,9-16,7)	2	Помірна	7 (n=249)
Побічні реакції	85	17	67%*	3,9 (2,1-7,5)	2	Низька	6 (n=210)
Тяжкі побічні реакції	3	0	3%	7,0 (0,4-124,8)	NA	Дуже низька	4 (n=204)

Примітки: як у таблиці 4. Було одне дослідження про нашкірну імунотерапію, в якому повідомлялося про події залежно від дози.

◆ Біологічна терапія [8]

Через надто малу кількість досліджень зробити значущі висновки щодо біологічних препаратів як монотерапії або в поєднанні з АСІТ неможливо. У пацієнтів віком від 13 років спостерігалася тенденція до покращення переносимості арахісу під час біологічної монотерапії з невеликою кількістю побічних ефектів. Проте вірогідність доказів дуже низька, оскільки знайдено лише 3 дослідження, кожне з яких застосовувало різну терапію (табл. 3).

Отже, оральна АСІТ ефективно й безпечно підвищує толерантність у дітей з алергією на арахіс, коров'яче молоко або куряче яйце. Наприкінці терапії три чверті пацієнтів могли перенести одноразову дозу білка арахісу 300 мг, половина пацієнтів – одноразову дозу 1000 мг, тобто отримати захист від більшості випадків випадкового впливу. Приблизно третина пацієнтів може зберігати толерантність після припинення терапії, принаймні впродовж 3 місяців. Оральна АСІТ зазвичай добре переноситься. Більшість проявів побічної дії легкі (рис. 2).

ТАБЛИЦЯ 6. Резюме результатів імунотерапії алергії на куряче яйце [8]

Результат	%		АР	ВР (95% ДІ)	NNT	Вірогідність доказів	Дослідження (учасники)
	АТ	К					
Десенсибілізація	84	5	79%*	8,9 (4,4-18,0)	2	Помірна	6 (n=259)
Тривала відсутність реакції	35	4	30%*	7,1 (1,7-29,4)	4	Низька	2 (n=91)
Побічні реакції	79	8	71%*	7,0 (2,4-19,8)	2	Помірна	6 (n=291)
Тяжкі побічні реакції	6	0	6%	3,4 (0,6-19,6)	НЗ	Дуже низька	4 (n=211)

Примітки: як у таблиці 4.

Нашкірна АСІТ також може бути ефективною й безпечною для дітей з алергією на арахіс, але доказів щодо інших харчових алергенів недостатньо. Менш вивченими є сублінгвальний

і підшкірний шляхи АСІТ за будь-якої харчової алергії. Для висновків щодо користі чи шкоди від біологічних препаратів поки що недостатньо доказів (рис. 2).

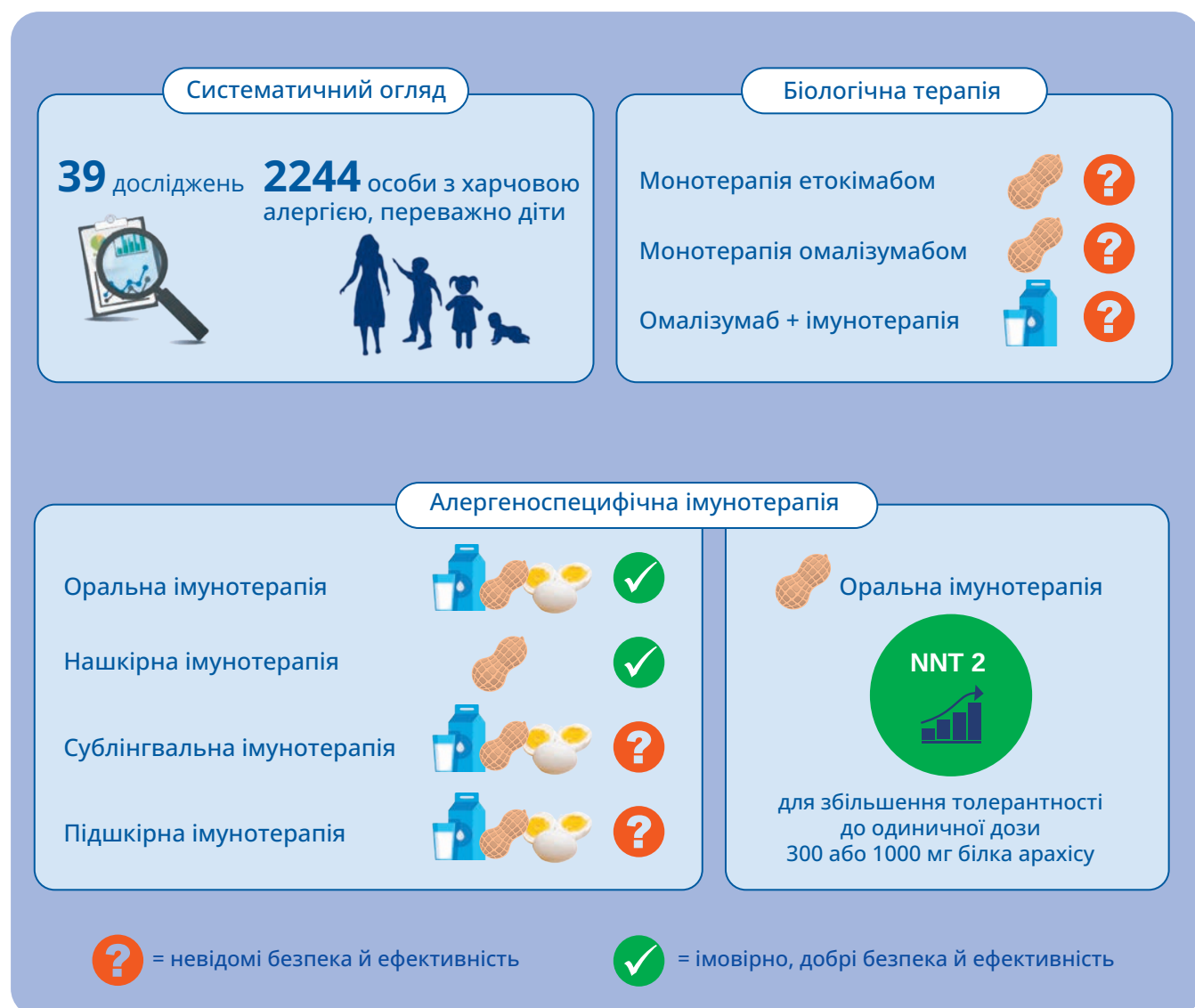


Рис. 2. Резюме доступних доказів ефективності й безпеки АСІТ і біологічної терапії при IgE-опосередкованій харчовій алергії [8]

1. Незважаючи на понад сторічне клінічне застосування, АСІТ залишається єдиною модифікувальною та потенційно профілактичною терапією при алергічних захворюваннях. Для отримання якісних доказів ефективності та безпеки різних шляхів уведення вакцин за різних типів алергії потрібне подальше вивчення у великих дослідженнях і реальній клінічній практиці.

2. АСІТ та/або біологічні препарати можуть бути корисними для ретельно відібраних груп пацієнтів з алергією.

3. Недоліками АСІТ можна вважати відносно тривалі періоди лікування й помітні переваги безпосередньо під час терапії та впродовж певного часу після її припинення (декілька місяців за харчової алергії, декілька років при астмі). Проте ці недоліки є доволі відносними, зважаючи на потребу постійного медикаментозного контролю астми та суворого дотримання харчових обмежень за харчової алергії з високим ризиком випадкових впливів із потенційною загрозою для життя.

4. Приймаючи орієнтовані на пацієнта спільні рішення про те, чи пропонувати людині АСІТ та/або біологічні препарати, слід ретельно зважити вподобання пацієнта, мотивацію, доступність і вартість, а також докази щодо безпеки й ефективності.



Література

1. Diamant Z., van Maaren M., Muraro A., et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: the future seems bright. *Respir. Med.* 2023; 210: 107125. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107125.
2. Cox L., Nelson H., Lockey R., et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: S1-S5.
3. Greenhawt M., Oppenheimer J., Nelson M., et al. Sublingual immunotherapy: a focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118: 276-282.e2.
4. Nelson H.S. 2020 updated asthma guidelines: allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146: 1286-1287.
5. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginaasthma.org>.
6. Fritzsche B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg. Health. Eur.* 2021; 13: 100275.
7. Woehlk C., Von Bülow A., Ghanizada M., et al. Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (5): 2200446. doi: 10.1183/13993003.00446-2022.
8. de Silva D., Rodríguez Del Río P., de Jong N.W., et al.; GA2LEN Food Allergy Guidelines Group. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2022; 77 (6): 1852-1862.

НЕОФЛОРУМ

ДОВЕРШЕНА ФОРМУЛА ВІД ДІАРЕЇ*

- ✓ Пригнічує патогени, нейтралізує токсини¹
- ✓ Елімінує патогенну флору з кишківника^{2,3}
- ✓ Сприяє зменшенню секреції води³
- ✓ Відновлює баланс мікрофлори кишківника^{1,2}



До складу входять:¹

- ✓ Лактобактерії
- ✓ Біфідобактерії
- ✓ Сахароміцети буларді

* - Йдеться про антибіотикоасоційовану діарею та діарею мандрівника. Відповідно до даних виробника активних інгредієнтів та дослідження. JF Bisson, Sophie Hidalgo. Original Article. Preventive Effects Of Different Probiotic Formulations On Travelers' Diarrhea Model In Wistar Rats Preventive Effects Of Probiotics On TD. Springer Science+Business Media, LLC 2009

1. Текст етикетування дієтичної добавки «НЕОФЛОРУМ» / «NEOFLORUM» ТУ У 10.8-34414427-011:2015

2. Bacteria combined with Yeast – Giving you the best of both worlds – That's Probiotic 2.0! [Електронний ресурс] / Lallemand Health Solution. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://lallemand-health-solutions.com/en/bacteria-combined-with-yeast-giving-you-the-best-of-both-worlds-thats-probiotic-2-0/>. Дата доступу: 20.08.2023

3. Tkavkin A. I., Komarova O. N. SACCHAROMYCES BOULARDII INFLUENCE OVER HUMAN MICROBIOTA. LITERATURE REVIEW. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 126–132

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ «НЕОФЛОРУМ/NEOFLORUM» інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ «НЕОФЛОРУМ/NEOFLORUM», згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування.

©2023 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою:

03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено: 08.2023

Матеріал придатний до: 30.08.2025



Н.В. Бойко, О.В. Паллаг, Ужгородський національний університет;

Б.В. Литвиненко, Л.В. Коноваленко, Ю.А. Бісюк, В.І. Літус, О.І. Літус, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ПРОБІОТИЧНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ (*LACTOBACILLUS HELVETICUS*, *BIFIDOBACTERIUM LONGUM*, *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* І *SACCHAROMYCES BOULARDII*) ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ В ДОРΟΣЛИХ: РЕЗУЛЬТАТИ ВІДКРИТОГО ПЛАЦЕБО- КОНТРОЛЬОВАНОГО РАНДОМІЗОВАНОГО ПІЛОТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Мікробіом, наш суперорган, – це складна динамічна система, що може бути означена як сукупність генів мікроорганізмів, які населяють організм людини [1]. Водночас мікробіоту характеризують як установлене експериментально співвідношення культивованих мікроорганізмів із різною функціональною, а отже, й етіологічною роллю, тобто доведеною значущістю у виникненні прямих захворювань чи супутніх або поєднаних патологічних станів, зважаючи на вимоги нової парадигми медицини «3 П» [2].

Відомо, що коменсальні мікроорганізми шкіри беруть безпосередню участь у формуванні захисного бар'єра, який разом із вродженим і набутим імунітетом людини є необхідним для підтримки так званого гомеостатичного незмінного рН-балансу здорової шкіри [3]. Порушення цього балансу ініціює виникнення запальних процесів, що є тригером цілої низки шкірних інфекцій і алергічних проявів [4]. Нами проведено поглиблене дослідження мікробіоти шкіри з видовою

ідентифікацією основних груп коменсальних та умовно-патогенних мікроорганізмів, яке дає змогу встановити індивідуальне діагностичне співвідношення та визначити тригерні (ранні маркери) зміни мікробіоти в пацієнтів з ознаками atopічного дерматиту. Для лікування пацієнтів уперше було застосовано комбіновану схему лікування з використанням біопрепарату нового покоління Неофлорум, а також встановлено ефективність і механізм його дії.

Нормальна мікробіота шкіри залежить від фізіологічних особливостей певної ділянки, тобто зміна чисельності та якісний склад мікробних таксонів пов'язані з особливостями мікросередовища ділянки шкіри, яке в різних чи навіть в одного й того самого індивідуума може бути вологим, сухим або сальним.

У сальному мікросередовищі зазвичай переважають бактерії роду *Propionibacterium*, тоді як *Staphylococcus* і *Corynebacterium* є типовими представниками шкіри з вологим мікросередовищем (згини ліктів і поверхня стоп). На сухих ділянках трапляються всі три роди бактерій – *Propionibacterium*, *Staphylococcus* і *Corynebacterium* [5].

Шкіра пацієнтів з atopічним дерматитом чутливіша до збудників вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій, оскільки має знижену бар'єрну функцію [6]. Така шкіра має невелику кількість філагрину та кераміду, котрі її захищають, отож, як наслідок, стає сухою та сприйнятливою до заселення нетиповими мікроорганізмами, що призводить до дерматиту – алергічної реакції на різні подразники довкілля, в тому числі на власні мікроорганізми шкіри [7].

Останні дослідження продемонстрували, що вирішальну роль у появі atopічного дерматиту відіграє надмірне зростання золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) серед інших представників мікробіоти шкіри. Тому саме вивчення особливостей індивідуального мікробіому є необхідним для виявлення причинно-наслідкових зв'язків, які зумовлюють захворювання шкіри [5], а його відновлення є свідченням ефективності тих чи тих біопрепаратів або інших засобів лікування.

Метою цього дослідження стало вивчення ефективності додавання комбінації пробіотичних бактерій (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* – не менш ніж 5×10^9 колонієутворювальних одиниць (КУО), *Saccharomyces boulardii* – 125 мг) до стандартного лікування (крем 0,1% мометазону фууроату) в дорослих з atopічним дерматитом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 20 дорослих хворих на atopічний дерматит з індексом тяжкості перебігу SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) від 25 до 50 балів і дерматологічним індексом якості життя (DLQI) від 6 до 20 балів. Для діагностики АД використовували критерії затвердженого Міністерством охорони здоров'я України (№ 85 від 11.02.2016) Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» і заснованих на консенсусі європейських

рекомендацій щодо лікування atopічної екземи (atopічного дерматиту) в дорослих і дітей [8].

Клінічне дослідження проводили як відкрите порівняльне рандомізоване пілотне у двох паралельних групах на базі клініки «Євродерм». В основну групу було включено 10 пацієнтів, які отримували комбінацію пробіотичних бактерій *B. longum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus* (не менш ніж 5×10^9 КУО), *S. boulardii* по 2 капсули на добу протягом 28 днів і крем 0,1% мометазону фууроату, який наносили тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу протягом 7 днів, із продовженням проактивної терапії 2 рази на тиждень протягом наступних 3 тижнів. У групу порівняння було включено 10 пацієнтів, які отримували лікування лише кремом 0,1% мометазону фууроату.

Тяжкість захворювання визначали з використанням шкали SCORAD: тяжкий перебіг – SCORAD >50 (стійка екзема), помірний – SCORAD 25-50 (рецидивна екзема), легкий – SCORAD <25 (транзиторна екзема).

Якість життя пацієнтів оцінювалася за допомогою анкети DLQI (Dermatology Life Quality Index). Значення балів: 0-1 – відсутність впливу на життя пацієнта, 2-5 – незначний вплив на життя пацієнта, 6-10 – помірний вплив на життя пацієнта, 11-20 – дуже великий вплив на життя пацієнта, 21-30 – надзвичайно великий вплив на життя пацієнта.

До складу досліджуваного препарату входить комбінація пробіотичних бактерій *B. longum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus* (не менш ніж 5×10^9 КУО) та *S. boulardii*; допоміжні речовини (наповнювачі): крохмаль картопляний, магнію стеарат, аскорбінова кислота (антиоксидант); оболонка капсули: гідрокси-пропілметилцелюлоза, барвник – титану діоксид.

Досліджуваний препарат рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування та є додатковим джерелом пробіотичних лакто-й біфідобактерій, а також дріжджів, застосування котрого забезпечує регулювання діяльності та відновлення природної здорової мікробіоти шлунково-кишкового тракту завдяки вже відомим механізмам дії при пероральному застосуванні біопрепаратів.

Для з'ясування впливу препарату на мікробіоту шкіри при atopічному дерматиті досліджували зразки (зішкріб) уражених ділянок шкіри до та після закінчення лікування (28-ма доба).

Збір матеріалу здійснювали методом глибинного зішкрібу за допомогою стерильного скальпеля та спеціального аплікатора (ТОВ «Волес», Україна) для забору аеробної й анаеробної мікробіоти шкіри. Для цього круговими обертовими рухами з місця зішкрібу відбирали матеріал на тампон протягом 5-10 секунд. Уміст мікроорганізмів у зразках

визначали кількісним методом. Для цього кінець аплікатора відривали та поміщали в пробірку типу Eppendorf (Німеччина) з рідким стерильним поживним бульйоном MRS (Ман, Рогоза, Шарп) виробництва HiMedia (Індія) й осаджували за допомогою центрифуги Eppendorf MiniSpin (13 тисяч обертів протягом 15 хвилин).

Після цього отриманий супернатант титрували в бульйоні MRS методом серійних розведень і висівали по 10 мкл відповідного розведення (10^1 , 10^2 , 10^4 , 10^6 , 10^8 , 10^{10}) на відповідні поживні середовища, зокрема: агар MRS, агар *Bifidobacterium*, м'ясо-пептонний агар, 5% кров'яний агар, середовище Сабуро, середовище Ендо, середовище для культивування ентерококів (Bile), середовище для культивування стрептококів (стрептококовий агар), клостридіальний агар і селективне середовище для вирощування стафілококів із манітолом; ліміт визначення становить 10^0 - 10^1 .

Чашки зі зразками інкубували в термостаті при температурі 37 ± 1 °C протягом 24-48 годин за відповідних умов культивування (аеробні й анаеробні). Анаеробні умови забезпечували шляхом вирощування тестованих культур в анаеростаті малого об'єму з використанням анаеропакетів (поглиначів кисню). Зразки інкубували в аеробних і мікроаерофільних умовах (факультативно-анаеробних; за 5% CO_2) та при двох температурних режимах (37 і 42 °C) протягом 48 годин.

Культуральні властивості ізолюваних бактерій визначали за характером їхнього росту на щільних поживних середовищах, установлюючи морфотипи одержаних колоній. Для попередньої орієнтовної ідентифікації всіх ізолюваних культур досліджували їхні морфологічні та тинкторіальні (мікроскопічні) особливості, здійснюючи наступне оцифрування мазка. Остаточну видову ідентифікацію чистих культур мікроорганізмів проводили шляхом використання біохімічних тест-систем Anaerostest і PLIVA-Lachema виробництва Erba LaChema (м. Брно, Чеська Республіка).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Minitab 16. Для перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова – Смірнова. Кількісні змінні представлено у вигляді середніх значень і середньоквадратичних відхилень. Достовірність відмінностей між групами обчислювали з використанням тесту χ^2 у таблиці спряженості та порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Стюдента.

На проведення дослідження було отримано дозвіл локального етичного комітету. Усі пацієнти підписали добровільну письмову згоду на участь у цьому дослідженні.

Середній вік пацієнтів ($30,4 \pm 9,9$ року), які приймали досліджуваний препарат, достовірно не відрізнявся ($p=0,73$) від групи плацебо ($31,9 \pm 9,2$ року). Групи достовірно не відрізнялися ($p=1,0$) за гендерним показником (співвідношення чоловіків до жінок в основній групі – 4:6, у контрольній – 3:7). Тривалість хвороби (досліджувана група – $17,1 \pm 6,37$; група порівняння – $16,3 \pm 6,2$; $p=0,78$) і кількість загострень за останній рік (досліджувана група – $3,3 \pm 1,6$; група порівняння – $3,6 \pm 1,5$; $p=0,67$) також достовірно не відрізнялися між групами.

Для з'ясування клінічної ефективності досліджуваного препарату визначали тяжкість захворювання (індекс SCORAD) та якість життя (DLQI) під час рандомізації (день 0) та після закінчення лікування (день 28) (табл.).

Дані таблиці свідчать про відсутність достовірних відмінностей на момент рандомізації (день 0) досліджуваної групи від групи порівняння як за індексом SCORAD ($p=0,26$), так і за DLQI ($p=0,45$). Тобто спостерігалася однорідність клінічних характеристик тяжкості atopічного дерматиту в обох групах. При цьому середнє значення індексу SCORAD достовірно знижувалося наприкінці періоду лікування (день 28) лише в досліджуваній групі ($p<0,01$). До того ж для пацієнтів, які отримували комбінацію пробіотиків і дріжджів, зниження індексу SCORAD було достовірно більшим ($p=0,03$), аніж для учасників групи порівняння. Аналогічну динаміку продемонстрував й індекс якості життя (DLQI).

ТАБЛИЦЯ. Динаміка індексів SCORAD і DLQI в досліджуваній групі та групі порівняння

Групи/Показники	День 0	День 28	P1
Досліджувана група (SCORAD)	$32,6 \pm 6,3$	$16,5 \pm 2,7$	$<0,01$
Група порівняння (SCORAD)	$29,8 \pm 4,2$	$21,7 \pm 3,2$	0,21
P2	0,26	0,03	–
Досліджувана група (DLQI)	$14,6 \pm 3,7$	$6,6 \pm 1,7$	$<0,01$
Група порівняння (DLQI)	$13,2 \pm 4,2$	$10,3 \pm 3,2$	0,12
P2	0,45	0,02	–

Примітка: P1 – достовірність відмінностей груп на день 0 порівняно з днем 28; P2 – достовірність відмінностей між досліджуваною групою та групою плацебо під час рандомізації та на 28-му добу.

Дійсно, лише для досліджуваної групи зафіксовано достовірне зниження індексу DLQI на 28-й день ($p<0,01$). При цьому його кінцеве значення для основної групи виявилось ще й достовірно нижчим ($p=0,02$), аніж для групи порівняння. Отже,

результати клінічних параметрів указують на ефективність використання комбінації пробіотиків і дріжджів у лікуванні atopічного дерматиту.

Наступним етапом роботи став аналіз бактеріологічного дослідження уражених ділянок шкіри пацієнтів до та після лікування.

Склад шкірної мікробіоти досліджували в пацієнтів з atopічним дерматитом до початку та після 28 днів лікування. Аналіз шкірної мікробіоти, спрямований на виявлення основних груп умовно-патогенних і коменсальних мікроорганізмів і проведений на початку дослідження у відібраних зразках шкіри, показав наявність грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus*, *Enterococcus faecalis*) і грамнегативних бактерій (*Acinetobacter lwoffii*, *Escherichia coli*), дріжджоподібних грибів *Candida spp.*, як в основній групі, так і в групі плацебо. На початковому етапі не було виявлено відмінностей у бактеріальному складі між пацієнтами групи порівняння та досліджуваної групи.

До початку лікування в 100% пацієнтів з уражених ділянок шкіри було ізолювано штами бактерій *S. aureus*, які часто колонізують шкіру при atopічному дерматиті. Також у результаті дослідження було ізолювано такі мікроорганізми: *A. lwoffii* – в 3 пацієнтів, *E. faecalis* – у 4, *Candida spp.* – у 4. Слід зазначити,

що в 14 пацієнтів було ізолювано *Staphylococcus epidermidis*, який є коменсалом шкіри, але в занижених кількостях.

Згідно з отриманими результатами, які представлено на рисунку 1, тестований пробіотичний препарат має сильні антибактеріальні властивості.

У 9 з 10 пацієнтів, які входили до досліджуваної групи, штами *S. aureus*, ізолювані до початку лікування, не виділяли взагалі, а в 10 пацієнтів (група плацебо) кількість вищезгаданих грампозитивних бактерій зменшилася на 4 порядки.

Досліджуваний препарат не тільки був ефективним щодо грампозитивної біоти (*S. aureus*, *E. faecalis*), а й характеризувався протигрибковою дією стосовно умовно-патогенних грибів, які були ізолювані від пацієнтів із діагностованим atopічним дерматитом, а саме до дріжджоподібних грибів *Candida spp.*

Аналізуючи отримані результати складу мікробіоти шкіри на 28-му добу лікування в групі порівняння (рис. 2), можна дійти висновку, що застосування синтетичного кортикостероїду місцевого застосування 0,1% мометазону фууроату також зумовило зміни складу шкірної мікробіоти. Кількість

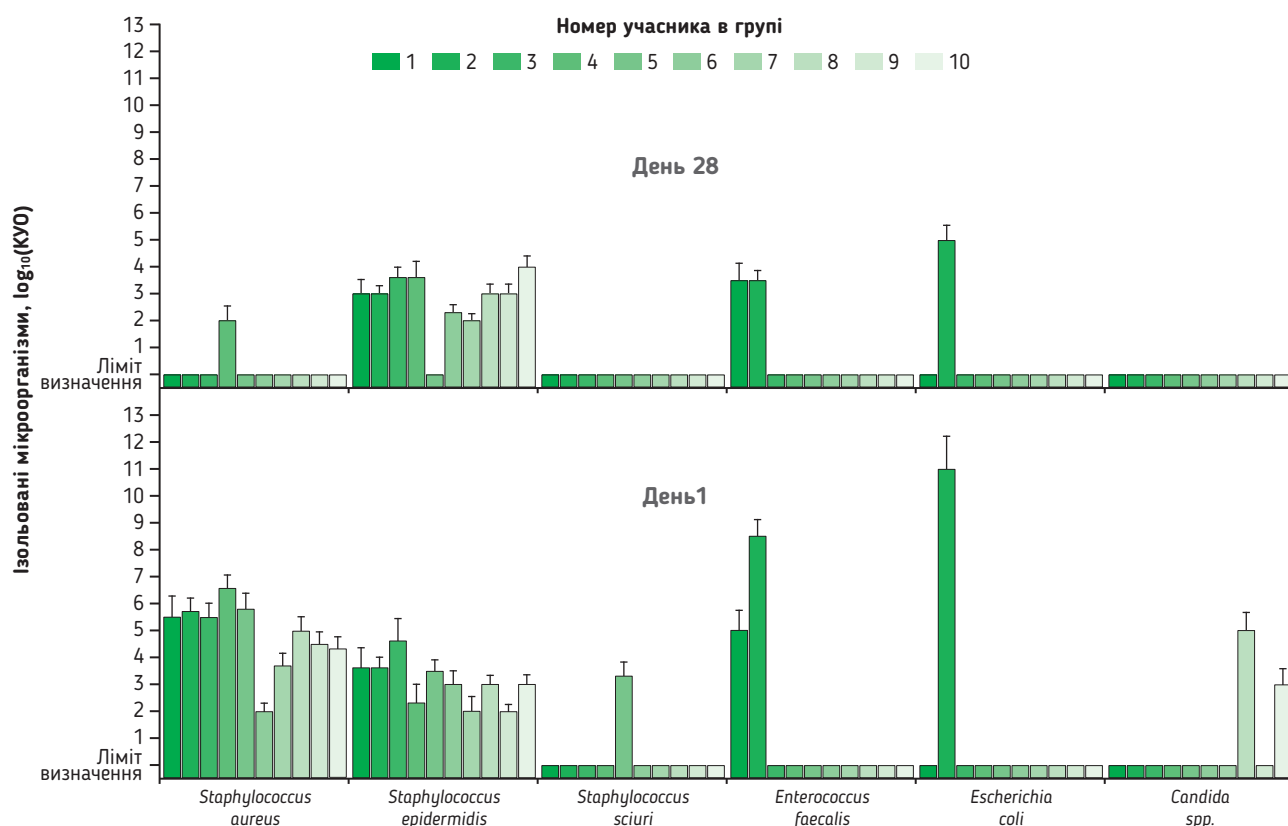


Рис. 1. Мікробіота шкіри пацієнтів до та після застосування комбінації пробіотичних бактерій і дріжджів (досліджувана група)

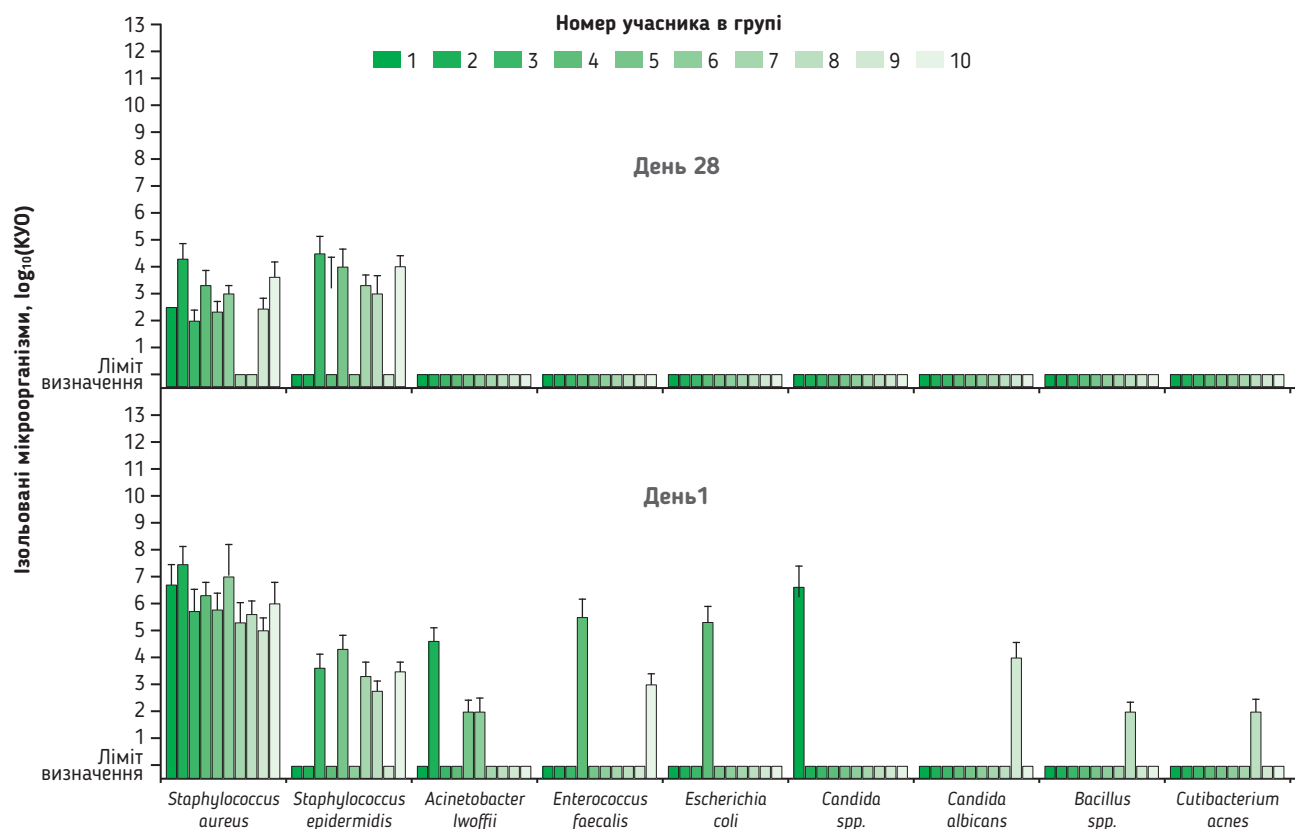


Рис. 2. Мікробіота шкіри пацієнтів, які входили до групи порівняння (плацебо)

бактерій виду *S. epidermidis* не зменшилася, натомість істотно зменшилася кількість умовно-патогенних бактерій, а саме *A. lwoffii*, *C. acnes* та *E. faecalis*.

ОБГОВОРЕННЯ

Додавання комбінації пробіотичних бактерій (*L. helveticus*, *B. longum*, *L. rhamnosus* – не менш ніж 5×10^9 КУО, *S. boulardii* – 125 мг), що є активною основою новітнього біопрепарату Неофлорум, протягом 28 днів до стандартної терапії (крем 0,1% мометазону фуurato) підвищує ефективність лікування atopічного дерматиту в дорослих, що підтверджується достовірним зниженням індексів SCORAD ($p=0,03$) та DLQI ($p=0,02$) порівняно з контрольною групою. На тлі призначеної комбінованої терапії пацієнти відзначали зменшення сухості шкіри, висипу та свербіжу. Застосування саме комбінацій різних пробіотичних штамів, які описані в сучасній науковій літературі [9], є ефективнішим методом лікування atopічного дерматиту в дорослих. Зокрема, показано [10], що суміш *Bifidobacterium animalis* (підвид – *lactis* CECT 8145), *B. longum* (CECT 7347) і *Lactobacillus casei* (CECT 9104) є ефективнішою, ніж кожен штам окремо; це можна пояснити регуляцією імунної системи, конкурентним придушенням інвазивних мікроорганізмів, модифікацією патогенних токсинів або продуктів господаря

та посиленням функції шкірного бар'єра. Також підкреслюється позитивний вплив пробіотичних штамів *L. rhamnosus* 19070-2 та *Lactobacillus reuteri* DSM 122460 на зниження тяжкості перебігу atopічного дерматиту [11]. Згідно з даними літератури пробіотичні препарати на основі *Bifidobacterium spp.* здатні знижувати свербіж шкіри; це може бути пов'язано з тим, що ці бактерії при регулярному надходженні в організм колонізують шкіру та на конкурентній основі мінімізують розмноження *S. aureus* й інших умовно-патогенних мікроорганізмів [12].

Аналізуючи результати дослідження впливу комбінованого препарату на мікробіоту шкіри, слід відзначити його ефективність не тільки стосовно грампозитивної біоти (*S. aureus*, *E. faecalis*), а й щодо умовно-патогенних дріжджоподібних грибів *Candida spp.*, що свідчить про його проти-грибкову дію.

За наявності у складі шкірної мікробіоти пацієнта коменсальних бактерій *S. epidermidis* після застосування комбінації пробіотичних мікроорганізмів спостерігали елімінацію умовно-патогенних бактерій і мікроскопічних грибів роду *Candida*, при цьому відзначали суттєве зниження кількості грампозитивних бактерій *S. aureus* від 5×10^6 до 1×10^2 КУО та *E. faecalis* від 5×10^6 до 3×10^3 КУО, тоді як кількість коменсальних представників *S. epidermidis* не зменшувалася, а в 30% пацієнтів

навіть збільшилася. Згідно з даними літератури окремі штами *S. epidermidis* виробляють протимікробні пептиди, які вибірково пригнічують ріст *S. aureus*. На сьогодні встановлено також інші механізми такої антагоністичної взаємодії між коменсальними й умовно-патогенними штамми стафілококів [13].

ВИСНОВКИ

Досліджуваний препарат не тільки має антибактеріальні властивості, а й здатний пригнічувати ріст умовно-патогенної грибової мікробіоти. Нами не було виявлено умовно-патогенних представників мікроскопічних грибів роду *Candida* після застосування цього препарату.

Зниження кількості *S. aureus*, наявність яких свідчить про розвиток atopічного дерматиту, зменшилася в усіх пацієнтів до ліміту визначення. Отже, комбіноване застосування Неофлоруму з кортикостероїдними препаратами для лікування atopічного дерматиту в дорослих є ефективнішим, оскільки дає змогу спрямовано відновлювати (нормалізувати) власний шкірний мікробіом пацієнта.

Література

1. Lloyd-price J., Abu-ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine*. 2016; 8.1: 1-11.
2. Golubnitschaja O. Predictive diagnostics and personalized treatment: dream or reality. New York: Nova Biomedical Books, 2009; 147-150.
3. Eyerich S., et al. Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. *Trends in Immunology*. 2018; 39.4: 315-327.
4. Kaczynska A., et al. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 907149.
5. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 2018; 16.3: 143-155.
6. Yue H., et al. Exogenous factors in the pathogenesis of atopic dermatitis: irritants and cutaneous infections. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021; 51.3: 382-392.
7. Luger T., et al. Atopic dermatitis: role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *Journal of Dermatological Science*. 2021; 102.3: 142-157.
8. Wollenberg A., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018; 32.5: 657-682.
9. Li Y., et al. The efficacy of probiotics supplementation for the treatment of atopic dermatitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022; 33.6: 2800-2809.
10. Yang H.-J., et al. Efficacy of probiotic therapy on atopic dermatitis in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2014; 6.3: 208-215.
11. Rosenfeldt V., et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 111.2: 389-395.
12. Findley K., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013; 498.7454: 367-370.
13. Nurxat N., et al. Commensal *Staphylococcus epidermidis* defends against *Staphylococcus aureus* through SaeRS two-component system. *ACS Omega*, 2023.



Мар'яна Анатоліївна ЛИКОВА, аспірантка кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ДО *ALTERNARIA ALTERNATA* МОЖЕ СУПРОВОДЖУВАТИСЯ ПЕРЕХРЕСНОЮ РЕАКТИВНІСТЮ ДО АЛЕРГЕНУ КІВІ

Лікарі загальної практики / сімейної медицини й алергологи нерідко стикаються з певними діагностичними труднощами при визначенні профілю сенсibilізації пацієнтів із сезонними загостреннями алергічної патології. Представляємо клінічний випадок, який може дезорієнтувати лікаря у виборі діагностичного та лікувального підходу до ведення пацієнта.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка Наталія, 31 рік, звернулася до лікаря зі скаргами на нежить, закладеність носа, свербіж очей і слюзотечу, сухий кашель, які турбують її влітку, зазвичай із кінця травня по вересень, посилюються в спекотну та вітряну погоду, особливо під час дощу. Також турбують свербіж язика й піднебіння після вживання ківі. Після прийому антигістамінних препаратів виразність симптомів зменшується, проте ненадовго.

Хворіє протягом останніх 3 років. Зверталася по допомогу до терапевта, який запідозрив поліноз і призначив визначення рівня загального IgE (325 kU/l), а також специфічних IgE до панелі інгаляційних алергенів у складі пилку дерев, трав і бур'янів. Результати тестування на пилкові алергени виявилися негативними, що змусило пацієнтку звернутися до алерголога для визначення причини появи вищезазначених симптомів.



Зважаючи на стійку клінічну картину алергічної патології, негативні результати скринінгового алергологічного обстеження та необхідність пошуку інших (можливо, рідкісніших алергенів), пацієнтці було призначено мультиплексний тест ISAC. Він підтвердив наявність сенсibilізації до головного алергену цвілі *Alternaria alternata* Alt a1 – 27 ISU-E. Крім того, підтверджено гіперчутливість до алергену ківі (Act d2 – 1,5 ISU-E) – тауматино-подібного білка.

Відомо, що спори *Alternaria alternata* значно поширюються в сухі, теплі та вітряні дні й зазвичай досягають піку влітку та ранньої осені. Їх також можна знайти в ґрунті. *Alternaria alternata* є космополітичною пліснявою й одним із найпоширеніших грибкових сенсibilізаторів із поширеністю сенсibilізації, яка коливається від 0,2 до 14,4% у всьому світі. Вдихання спор *Alternaria alternata* пов'язане з формуванням стану гіперчутливості верхніх і нижніх дихальних шляхів, що реалізується переважно в розвитку бронхіальної астми й алергічного риносинуситу грибкового походження. При цьому алергени *Alternaria alternata* є як у конідіях, так і в міцелії [2].

Тауматиноподібні білки (TLPs) – це білки родини PR-5, що пов'язані із захистом рослин і мають протигрибкову активність. Рід *Alternaria* є поширеним видом грибів, який включає багато сапрофітних, ендofітних або навіть патогенних видів у природі, що можуть інфікувати широкий спектр фруктів і овочів. Дослідження показали, що Alt a1 було виявлено в плодах ківі, заражених *Alternaria*, незважаючи на відсутність видимих ознак інфекції, яка індукувала експресію PR5-TLP ківі (відомого як Act d2). І Alt a1, і PR5-TLP локалізувалися в м'якоті ківі та взаємодіяли один з одним. Феномен косенсibilізації між Alt a1 і PR5-TLP був зумовлений



уживанням ківі, інфікованих *Alternaria*, однак, очевидно, без ознак грибкового ураження шкіри або слизових оболонок. Така перехресна реакція може не обмежуватися лише плодами ківі, оскільки PR5 інших фруктів, як-от персик і банан, також мають перехресну реактивність з Alt a1. Отже, пацієнти з алергією *Alternaria alternata* можуть мати симптоми алергічної патології після вживання фруктів, заражених грибами роду *Alternaria* [1].

З урахуванням усього вищенаведеного, встановлено діагноз: цілорічний алергічний риніт, персистивний, середньої тяжкості, період загострення. Сенсibilізація до алергенів *Alternaria alternata*, перехресна харчова алергія, косенсibilізація до тауматиноподібного білка ківі. Пацієнтці призначено фармакотерапію алергічного риніту, курс алергеноспецифічної імунотерапії алергеном *Alternaria alternata* та дієта з виключенням із раціону ківі.

Отже, лікарі мають пам'ятати про алергени цвілі як причину розвитку сезонних симптомів у пацієнтів із сенсibilізацією до грибкових алергенів, яка може поєднуватися з перехресною гіперчутливістю до харчових алергенів.

Література

1. Xing H., Wang J., Sun Y., Wang H. Recent advances in the allergic cross-reactivity between fungi and foods. *J. Immunol. Res.* 2022 Oct 7; 2022: 7583400. doi: 10.1155/2022/7583400. PMID: 36249419; PMCID: PMC9568318.
2. Kustrzeba-Wojcicka I., Siwak E., Terlecki G., Wolanczyk-Medrała A., Medrała W. *Alternaria alternata* and its allergens: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014; 47 (3): 354-65.



Олена Олександрівна РЕЧКІНА, докторка медичних наук, завідувачка відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), дитячий пульмонолог-алерголог вищої категорії

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ В ДІТЕЙ З ОБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ АПНОЕ СНУ

Розлади дихання уві сні являють собою дисфункцію верхніх дихальних шляхів (ВДШ), яка розвивається під час сну й характеризується хропінням та/або підвищеним дихальним зусиллям, вторинним щодо збільшеного опору ВДШ, та їх спаданням на рівні глотки [1-3]. Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є основним проявом розладів дихання уві сні в дітей [4]. СОАС характеризується частковою та тривалою обструкцією (гіповентиляція) та/або періодично частковою (гіпопное) або повною (апное) обструкцією ВДШ. Це призводить до відсутності повітряного потоку, незважаючи на тривалі дихальні зусилля, та зазвичай асоціюється з низьким насиченням киснем периферичних тканин та/або гіперкапнією [5]. У дітей поширеність СОАС становить від 2 до 5,7%; його частіше діагностують у хлопчиків і в дошкільному віці [1-4, 6].

Симптоми СОАС класично поділяють на денні та нічні. У денний час переважають гугнявість, неспокійний сон, неуважність, ранкові головні болі, нестабільність настрою, депресія, дратівливість, агресивність, труднощі з навчанням [5, 7]. Нічні ознаки включають хропіння, апное, дихання через рот, парадоксальні рухи грудної клітки, аномальні пози під час сну, часті пробудження, інтенсивне потовиділення, нічні кошмари, лунатизм, нічний енурез [5, 7]. Нелікований СОАС може призвести до розвитку різноманітних ускладнень і несприятливих наслідків, головним чином через переривчасту гіпоксемію [5]. Діти із СОАС мають підвищений ризик серцево-судинних і легеневих ускладнень, як-от зростання артеріального тиску, легенева гіпертензія або недостатність правих відділів серця; а також відставання в рості та метаболізмі [7]; внаслідок фрагментації нормального режиму сну вони можуть мати дефіцит когнітивних або нейропсихологічних функцій (дефіцит загального або вербального інтелекту, виконавчих функцій, навчання та пам'яті, візуально-просторових і математичних навичок, мови, абстрактного й аналітичного мислення) [5, 8].

АДЕНОТОНЗИЛЯРНА ГІПЕРТРОФІЯ (АГ)

Аденоїди є скупченнями лімфоїдної тканини, які розташовані в задній стінці глотки, склепінні носоглотки та вкриті псевдобагатошаровим війчастим стовпчастим епітелієм, що утворює поверхневі складки; тоді як мигдалики являють собою лімфоїдну тканину, що розміщена в бічних стінках ротоглотки та вкрита плоским багатошаровим неороговілим епітелієм [12]. Аденоїди відіграють важливу роль в імунитеті, будучи першими лімфатичними вузлами респіраторного та травного трактів, які належать до кільця Вальдеєра, що має захисну дію проти мікроорганізмів. Тут утворюються В- і Т-клітини, а також імуноглобуліни. Об'єм мигдаликів залежить від віку, спадкових чинників і патологічних станів; вони збільшуються в розмірі протягом 5-6 років, у період статевого дозрівання досягають свого максимального об'єму, який становить приблизно 20-25×10-15 мм [13]. Натомість аденоїди збільшуються в розмірі до 5-6 років, а до 8-9 років поступово зменшуються [13].

ПОКАЗАННЯ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ

У дітей віком понад 2 роки найчастішою причиною СОАС є АГ; медикаментозна терапія може бути запропонована як альтернатива аденотонзилектомії (АТ) або після невдалої АТ [10]. Оскільки АТ може супроводжуватися певними ускладненнями, як-от нудота та блювання, зневоднення, затримка годування, біль у горлі, серйозна післяопераційна кровотеча [33], при легкому перебігу АГ зазвичай віддають перевагу призначенню медикаментів.

Медикаментозна терапія АГ має розглядатися в таких випадках [4, 7]:

- неможливість виконання хірургічного втручання;
- легкий і неускладнений перебіг АГ;
- як проміжна терапія перед проведенням хірургічного втручання;
- застосування вентиляції легень із постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP-терапія);
- залишкові форми АГ після хірургічного втручання.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Оскільки збільшені аденоїди та мигдалики складаються з гіпертрофованої лімфоїдної тканини, першою лінією терапії перед виконанням оперативного втручання вважають призначення протизапальних засобів [10, 42]. До них належать кортикостероїди (КС), особливо інтраназальні КС (ІнКС), і антагоністи лейкотрієнових рецепторів – АЛТР (наприклад, монтелукаст).

ІнКС

ІнКС мають протизапальну дію, завдяки якій зменшується вивільнення медіаторів запалення й інгібується рекрутування запальних клітин у слизову оболонку носа [43]. Доведено, що в пацієнтів із СОАС зростає вміст медіаторів запалення та їх експресія в носі та глотці [44]. На користь цього свідчать виявлення нейтрофілів у мокротинні, підвищений вміст маркерів запалення (лейкотрієнів – ЛТ, простагландинів) у конденсаті видихуваного повітря. Крім того, підтверджено наявність двох ізоформ глюкокортикоїдних рецепторів (GRC- α та GCR- β) у тканинах аденоїдів і мигдаликів [45]. Невідомо, чи є експресія цих рецепторів причиною або наслідком захворювання, але вона асоційована з кращою відповіддю дітей із СОАС на терапію ІнКС [44]. Нарешті, при СОАС відзначається хронічне системне запалення низької інтенсивності, про що свідчить підвищення рівнів сироваткового

С-реактивного білка та прозапальних цитокінів [10, 46]. Зафіксовано двонаправлений взаємозв'язок між atopічними захворюваннями та СОАС [10]. Запалення ВДШ, яке спостерігається в дітей з алергічним ринітом, може призводити до підвищення назального опору, порушення сну та виникнення СОАС [47].

ІнКС мають вищі показники індексу користь/ризик, аніж системні КС, тому можуть застосовуватися довше, оскільки вони впливають переважно на слизову оболонку носа [43, 44]. Місцеві побічні ефекти ІнКС включають епістаксис (носова кровотеча), подразнення носа, сухість у носі, кандидоз і фарингіт, але вони розвиваються не частіше, ніж у разі застосування плацебо [47]. Системний ефект ІнКС зумовлений тим, що невелика кількість активної речовини всмоктується крізь слизову оболонку дихальних шляхів або проковтується. Основними побічними ефектами ІнКС є інгібування гіпоталамо-наднирникової осі, пригнічення лінійного росту та метаболізму кісткової тканини; ризик розвитку цих побічних ефектів досить низький навіть за тривалого застосування [11].

Існують різні типи КС для інтраназального використання. Основними, найбільш застосованими та детально вивченими ІнКС є будесонід, флутиказон і мометазон. Однак новіші препарати (флутиказону пропіонат, мометазон), імовірно, мають вищу топічну ефективність порівняно з відносно старими КС (беклометазон, будесонід) [43].

У кокранівському огляді 2020 р. оцінювали ефективність протизапальних препаратів у 240 дітей з об'єктивно діагностованим СОАС (індекс апное/гіпноє – ІАГ >1) [51]. Огляд включав три рандомізовані контрольовані дослідження, в яких вивчали ефективність монотерапії мометазоном, фуроатом, будесонідом і флутиказоном пропіонатом. У цих дослідженнях в основних групах значення ІАГ майже не відрізнялося від такого в групі плацебо; з огляду на об'єднану оцінку результатів метааналізу вчені дійшли висновку про відсутність вірогідних відмінностей в ефективності монотерапії різними ІнКС, імовірно, через короткочасний позитивний вплив на індекс десатурації та SpO₂ у дітей. Висловлено припущення, що регулярні контрольні огляди можуть знадобитися для виявлення рецидиву СОАС після успішного лікування [51].

ІнКС притаманна короткострокова ефективність у лікуванні легких і неускладнених форм СОАС, про що свідчать послаблення симптомів і покращення полісомнографічних показників [52]. З іншого боку, довготривалий вплив ІнКС на розмір мигдаликів і аденоїдів залишається остаточно невизначеним. У 2007 р. в одному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному за участю 178 дітей з АГ, аналізували ефективність 8-тижневого

лікування інтраназальним флунізолідом і фізіологічним розчином: доведено вірогідне зменшення АГ у 72,6% дітей, яким призначили ІнкС, порівняно з 30,7% дітей, які отримували плацебо. Зокрема, в цих дітей розмір аденоїдів зменшився з VI до III ступеня, що дало можливість уникнути хірургічного лікування [52]. Цей ефект може бути зумовлений протизапальним механізмом і лімфоцитарною дією ІнкС у ВДШ.

АЛТР

ЛТ являють собою медіатори запалення, що виробляються тучними клітинами, еозинофілами, базофілами, моноцитами та макрофагами [60]. Встановлено, що ЛТ-шляхи сприяють проліферативній і запальній сигналізації. Вони виконують імунну функцію, стимулюючи акумуляцію лейкоцитів, знищення патогенів, синтез хемокінів і цитокінів унаслідок активації NF-κB [60]. ЛТ діють шляхом зв'язування з рецепторами, розташованими на клітинах-мішенях, якими можуть бути лейкоцити, епітеліальні клітини, гладком'язові або ендотеліальні клітини, взаємодіючи з одним або обома відповідними класами рецепторів. Після зв'язування ЛТ ці рецептори взаємодіють із G-білками в цитоплазмі, що призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату [61].

У дітей із СОАС ЛТ беруть участь у запальних процесах у ВДШ. Доведено, що в пацієнтів із СОАС ЛТ та їхні рецептори надмірно експресуються в аденотонзиллярній тканині й конденсаті, що видно [62, 63]. *In vitro* ЛТ збільшують проліферацію аденотонзиллярних клітин, але ця проліферація зменшується під впливом АЛТР, як і концентрація медіаторів запалення (фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-12) [62, 63]. Основним механізмом, за допомогою якого АЛТР покращують СОАС, є зменшення запалення у ВДШ, верхніх відділах травного тракту та фармакологічне переривання ЛТ-шляху, задіяного в проліферативних і запальних сигнальних шляхах в аденотонзиллярній тканині дітей із СОАС [12].

Монтелукаст широко застосовується для лікування алергічних захворювань, як-от астма та риніт, котрі часто співіснують у дітей із СОАС; він розглядається як терапевтичний засіб для лікування легкого СОАС у дітей завдяки своїй протизапальній активності [12, 22]. Dayyat і співавт. порівнювали три різні препарати (монтелукаст, зилейтон й антагоністи цистеїнілових ЛТ-рецепторів 1 і 2, BAY u9773): всі три молекули знижували вміст ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-12, забезпечували селективні зміни ІЛ-8 і не впливали на ІЛ-10; монтелукаст виявився найефективнішим, тоді як зилейтон мав меншу

протизапальну активність, що потребувало застосування високих концентрацій препарату для забезпечення однакового впливу на клітинну проліферацію в мигдаликах і аденоїдах [64]. Монтелукаст являє собою антагоніст цистеїнілових ЛТ-рецепторів, перорально біодоступний, із короточасним, сприятливим і клінічно значущим впливом на СОАС у здорових дітей без ожиріння й хірургічних втручань в анамнезі шляхом зменшення кількості апное, гіпопное та збуджень під час сну, а також покращення SpO_2 під час сну [51]. Монтелукаст покращує ІАГ на 55% і зменшує АГ, ІАГ порівняно з плацебо (з $9,2 \pm 4,1$ до $4,2 \pm 2,8$ на годину порівняно з відсутністю змін у групі плацебо) [2]. Монтелукаст варто призначати 3-місячним курсом [65]. Зменшення розміру аденотонзиллярних утворень після 12-тижневого лікування продемонстрували Shokouhi та співавт., ґрунтуючись на даних назальної ендоскопії та рентгенографії шиї, виконаних перед і після курсу терапії [15].

ІнкС і монтелукаст

Порівняно з монотерапією комбінація ІнкС і АЛТР найефективніша в зменшенні апное та нічних симптомів із невеликими перевагами в пацієнтів із тяжкою АГ [39, 70-73]. Ретроспективне дослідження продемонструвало, що 62% дітей із легким перебігом СОАС мали нормальні результати полісомнографії після застосування ІнкС і монтелукасту, особливо пацієнти молодшого віку та без ожиріння [39]. У метааналізі Liming і співавт. підкреслюється [70], що монотерапія монтелукастом і його комбінація з ІнкС покращували ІАГ, показники сатурації. Найвища ефективність комбінованої терапії продемонстрована в обсерваційному дослідженні Da-Zhi Yang [71], у якому порівнювали 12-тижневу монотерапію пероральним монтелукастом, назальним спреєм мометазону фуорату та їх комбінацією. Найкращу відповідь зафіксували в дітей, які отримували комбіновану терапію: такі респіраторні симптоми, як хропіння, апное, неспокійний сон, на тлі комбінації монтелукасту й ІнкС зникли за короткий час, аніж у разі монотерапії кожним препаратом.

З огляду на більшу ефективність комбінованої терапії монтелукастом та ІнкС цю терапевтичну комбінацію рекомендовано застосовувати протягом 1-6 місяців у дітей з АГ і легким/помірним перебігом СОАС [72], зокрема в малюків віком до 7 років без ожиріння [73].

ВИСНОВКИ

Підхід до терапії першої лінії СОАС у педіатричній популяції узагальнено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Медикаментозна терапія СОАС

Коли?	Хто?	Що?	Навіщо?
Легкий і неускладнений перебіг СОАС. Коли хірургічне втручання не може бути виконано	Діти віком понад 2 роки з АГ	- ІнКС - АЛТР - ІнКС і АЛТР - Зниження маси тіла	Із метою зниження запалення й інфекції в лімфоїдних тканинах; також задля зниження спадання глотки
Як проміжна або міст-терапія («bridge-терапія») перед проведенням хірургічного втручання за тяжкого перебігу СОАС		Системні КС	Терапія спасіння
Під час СРАР-терапії	Усім пацієнтам із СОАС, які потребують вентиляційної терапії	ІнКС	Із метою зниження закладеності носа та ринореї
Резидуальні форми після хірургічного лікування	Діти та підлітки, які перенесли хірургічне лікування черепно-лицьової мальформації або АТ	- ІнКС - АЛТР - ІнКС і АЛТР - Зниження маси тіла	Із метою нівелювання симптомів, як-от назальна обструкція. Зменшення спадання глотки

На рисунку узагальнено алгоритм ведення СОАС залежно від віку дитини та тяжкості захворювання.

При легкому перебігу СОАС доцільно розглянути можливість проведення 1-6-місячної монотерапії ІнКС або в комбінації з монтелукастом. Клініко-інструментальний моніторинг пацієнтів, які отримують медикаментозну терапію, має вирішальне значення для оцінки ефективності та потреби призначення інших варіантів лікування. Полісомнографію слід повторити через 12 тижнів із метою моніторингу ефективності медикаментозної терапії.

Якщо полісомнографія недоступна, для моніторингу результатів лікування слід використовувати поліграфію, нічну оксиметрію або капнографію. Потрібні подальші дослідження для розроблення алгоритму, що дасть змогу відібрати дітей із СОАС, які отримають переваги від хірургічного втручання, та виявлення тих пацієнтів, які можуть мати кращі результати від виконання аденоїдектомії або АТ, визначити оптимальну міст-терапію перед операцією, оцінити віддалені наслідки застосування ІнКС ± АЛТР, а також порівняти вплив стандартизованих підходів до зниження маси тіла.

Легкий СОАС

- АТ або спостереження протягом 6 місяців
- ІнКС
- Зниження маси тіла, якщо є надлишкова вага / ожиріння

Помірний перебіг СОАС

- Консультація суміжних спеціалістів (сомнолог, оториноларинголог)
- АТ
- СРАР-терапія
- Зниження маси тіла, якщо є надлишкова вага / ожиріння

Тяжкий перебіг СОАС

- Консультація суміжних спеціалістів (сомнолог, оториноларинголог)
- Кардіологічне обстеження
- АТ з нічним спостереженням
- СРАР-терапія
- Зниження маси тіла, якщо є надлишкова вага / ожиріння

Рис. Алгоритм лікування СОАС залежно від віку дитини та тяжкості захворювання

Література

Mussi N., et al. The first-line approach in children with obstructive sleep apnea syndrome. J. Clin. Med. 2023 Nov 14; 12 (22): 7092. doi: 10.3390/jcm12227092.



МІЛУКАНТ

Монтелукаст

Таблетоване лікування БА та АР шляхом блокування лейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів¹

- Знижує кількість еозинофілів та частоту застосування β -агоністів за потребою¹
- Покращує респіраторну функцію і клінічний контроль бронхіальної астми¹
- Поліпшує ранкові показники ОФВ₁ та пікової швидкості видиху¹



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), кросповідон, заліза оксид червоний (Е 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (Е 951), тальк, магнію стеарат. 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармеллоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистоючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також за недостатнього клінічного контролю астми за допомогою агоністів β -адренорецепторів короткої дії, які застосовують у разі необхідності. Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів у пацієнтів з персистоючою астмою легкого ступеня, у яких протягом останнього часу не відзначали тяжких нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також у пацієнтів, які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного й цілорічного алергічного риніту.

Побічні реакції: загалом Мілукант добре переноситься. У клінічних дослідженнях тривалого лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки. З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія, напади, головний біль. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом.

РП № UA/10397/01/01, № UA/10397/01/02, № UA/10397/02/01 від 06.02.2020.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Мілукант в Україні.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб.

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду.

БА – бронхіальна астма, АР – алергічний риніт.

1. Інструкція для медичного застосування препарату.

2. Митна вартість 2-х упаковок

препарату МІЛУКАНТ №28 відповідає митній

вартості упаковки препарату МІЛУКАНТ №84

відповідного дозування.

P-MIL-36-022023

Представництво «Адамед Фарма С. А.» в Україні: 01133, м. Київ, бул. Лесі Українки, 23, оф 2. Тел.: +38 044 374 67 55


ADAMED
Для Родини





ГОСТРИЙ І ХРОНІЧНИЙ ВПЛИВИ ТЕПЛОВОГО СТРЕСУ НА ЗДОРОВ'Я ПЛАНЕТИ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Збільшення викидів парникових газів через посилення людської діяльності (спалювання викопного палива, сучасні методи сільського господарства, вирубка лісів тощо) призвело до зміни клімату та глобального потепління [1].

Теплові хвилі зростають за інтенсивністю, частотою та тривалістю, зумовлюючи значний тепловий стрес у всіх живих організмів. Натомість адаптивні механізми, які мають пом'якшувати деякі з біологічних наслідків теплового стресу, можуть виявитися неадекватними з подальшим підвищенням глобальної температури. Глобальне потепління негативно відбивається на здоров'ї людей, особливо тих, хто страждає на хронічні захворювання, й алергія не є винятком.

Глобальне потепління, спричинене діяльністю людини, нині приблизно на 1 °C вище, ніж у доіндустріальний час, і очікується, що воно зростатиме як у середньорічних температурах, так і в інтенсивності, частоті та тривалості теплових хвиль [3]. Всесвітня метеорологічна організація визначає події теплового стресу як епізоди ≥ 5 безперервних днів із температурою повітря понад 5 °C вище добових максимальних температур [4].

Хвилі спеки в усьому світі стають дедалі частішими й інтенсивнішими. Прогнозується, що кількість спекотних днів зросте в більшості сухопутних регіонів, причому найбільше зростання відбудеться в тропіках [1]. Європа також стала гарячою точкою хвиль спеки, демонструючи висхідні тенденції, які є в 3-4 рази швидшими порівняно з рештою північних середніх широт за останні 42 роки. У період із 2000 по 2016 рік кількість людей, які зазнали впливу хвиль спеки, зросла приблизно на 125 мільйонів [7].

Підвищення глобальної температури негативно впливає на здоров'я планети, яке охоплює здоров'я всіх рослин, тварин і людей на Землі. Зокрема, це призвело до збільшення інтенсивності та масштабності лісових пожеж і посух, втрати біорізноманіття, змін у географічному розподілі рослин і тварин, зниження врожайності сільського господарства та негативного впливу на здоров'я тварин. Окрім підвищення температури довкілля, інші кліматичні

чинники, як-от відносна вологість повітря, сонячна радіація та швидкість вітру, збільшують ризик теплового стресу в рослин і тварин [8].

Ступінь майбутнього зростання глобального потепління та впливу на здоров'я планети залежить від того, як ми рухаємося вперед як глобальна екосистема [9]. Вчені змоделювали майбутні сценарії зміни клімату й визначили соціально-економічні шляхи, кожен з яких представляє різне майбутнє соціально-економічне прогнозне та політичне середовище (зростання населення, нерівність усередині й між країнами, соціально-економічний розвиток, використання енергії, технологічні зміни та стан довкілля).

У кращому разі підвищення глобальної температури оцінюється близько 1,4 °C до 2100 року. Це найоптимістичніший сценарій, який відповідає меті Паризької угоди щодо утримання глобального потепління приблизно на 1,5 °C вище доіндустріальних температур до кінця століття. У цьому сценарії глобальні викиди вуглекислого газу (CO_2) скоротяться до нуля приблизно до 2050 року. У гіршому разі, зі швидким і необмеженим економічним виробництвом, використанням енергії та глобальною нерівністю, глобальна температура зросте приблизно на 4,4 °C [13]. У цьому сценарії, якого вкрай важливо уникнути, поточний рівень викидів CO_2 подвоїться до 2050 року.

Наслідки теплового стресу в рослин

Тепловий стрес загрожує сільському господарству та тропічним лісам у всьому світі. Дослідження вологих тропічних лісів Австралії показало, що щорічний ризик загибелі дерев приблизно подвоївся за останні 35 років через глобальне потепління [17]. Тепловий стрес має численні негативні наслідки для рослин, впливаючи на фотосинтез, дихання, ріст, розвиток і розмноження, а також призводить до змін екосистеми через втрату біорізноманіття [18]. Він може підвищити сприйнятливість рослин до зараження патогенами та знизити харчову цінність зерна злаків [21-23]. Підвищення температури на 1 °C «коштує» 6% зниження врожайності пшениці [25].

Рослини, які зазнають впливу високих температур, мають низку механізмів для уникнення

теплового стресу (рис. 1). Проте, коли ці адаптаційні засоби є неадекватними й терморегуляційні можливості рослини перевищені, виникає тепловий стрес, що призводить до зниження фотосинтезу, нестабільності мембрани та збільшення вироблення активних форм кисню (АФК).

Наслідки теплового стресу у тварин

Тепловий стрес впливає на всіх тварин, від дрібних комах до великих ссавців. У багатьох комах глобальне потепління сприяло розширенню ареалу існування та створенню й поширенню інвазивних чужорідних видів [29].

Наслідки теплового стресу включають зниження швидкості росту та репродуктивної продуктивності свійської птиці й худоби. Імунні реакції пригнічуються, і тварини вразливіші до інфекцій або стають

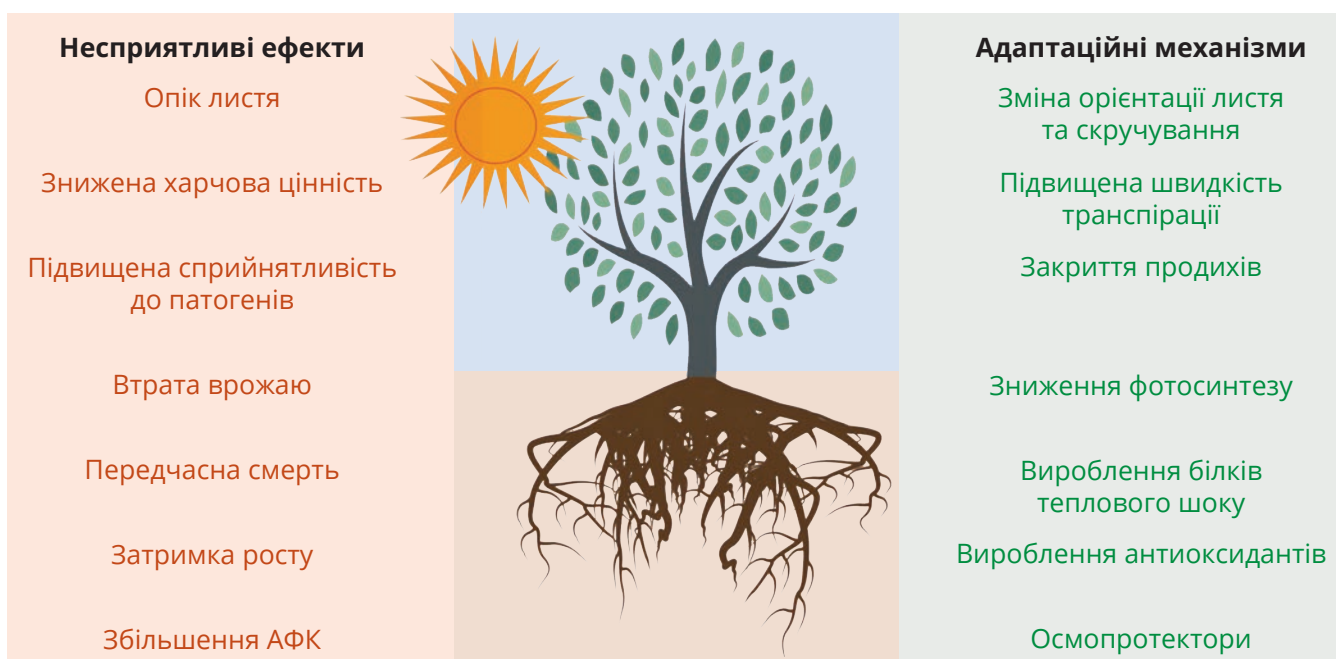


Рис. 1. Тепловий стрес: несприятливі ефекти й адаптаційні механізми в рослин



Рис. 2. Вплив теплового стресу на ссавців

переносниками захворювань. У птахів-бройлерів після теплового стресу спостерігалася вища поширеність сальмонельозу [41].

Тепловий стрес також впливає на поведінку, фізіологію, клітинні та молекулярні механізми тварин (рис. 2). Смерть настає після того, як механізм терморегуляції тварини не в змозі впоратися з підвищеним тепловим стресом. За оцінками, хвиля спеки 2003 року спричинила відносну надмірну смертність великої рогатої худоби на 24% [31].

Молекулярні механізми боротьби з тепловим стресом у рослин і тварин

Під час теплового стресу високий рівень АФК відзначається як у рослин, так і у тварин. АФК зумовлюють окисне пошкодження й деградацію біомолекул, як-от білки, ліпіди, вуглеводи та ДНК, що призводить до клітинної смерті. Однак АФК також діють як сигнальні молекули, що зрештою призводить до вироблення білків теплового шоку, антиоксидантів та інших метаболітів, а також проти запальних цитокінів [42, 43]. Білки теплового шоку також відіграють важливу роль у розвитку теплостійкості в рослин, які мають більшу кількість цих білків, аніж хребетні. Після епізоду теплового стресу рослини зберігають термопам'ять – клітинну «пам'ять» про тепловий стрес, що дає їм змогу краще протистояти наступним тепловим подіям.

Рослини та тварини також розвинули системи антиоксидантного захисту. Інші реакції включають вироблення месенджерних рибонуклеопротейнових гранул («стресових гранул») і убіквінацію, яка є важливою для розбирання стресових гранул, готуючи клітину до відновлення після теплового стресу [54].

Тепло також активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову та симпатно-адреналово-медулярну вісь, що вивільняє кортизол, який пригнічує вироблення прозапальних цитокінів.

Тепловий стрес у людини

Тепловий стрес має серйозний вплив на поведінку та фізіологію людини: він пов'язаний із серцево-судинними й респіраторними наслідками, а також із психічним здоров'ям [59]. У процесі адаптації до теплового стресу відбувається низка молекулярних змін (рис. 3).

Є переконливі докази того, що хвилі спеки призводять до значного збільшення кількості смертей. Зокрема, хвиля спеки, яка вразила Західну Європу в серпні 2003 року, спричинила 70 тисяч смертей [60-62].

Кліматичні моделі передбачають, що частота найспекотніших днів зростає на 50% до середини століття [67, 68]. Дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) оцінює збільшення щорічної смертності, пов'язаної зі спекою,

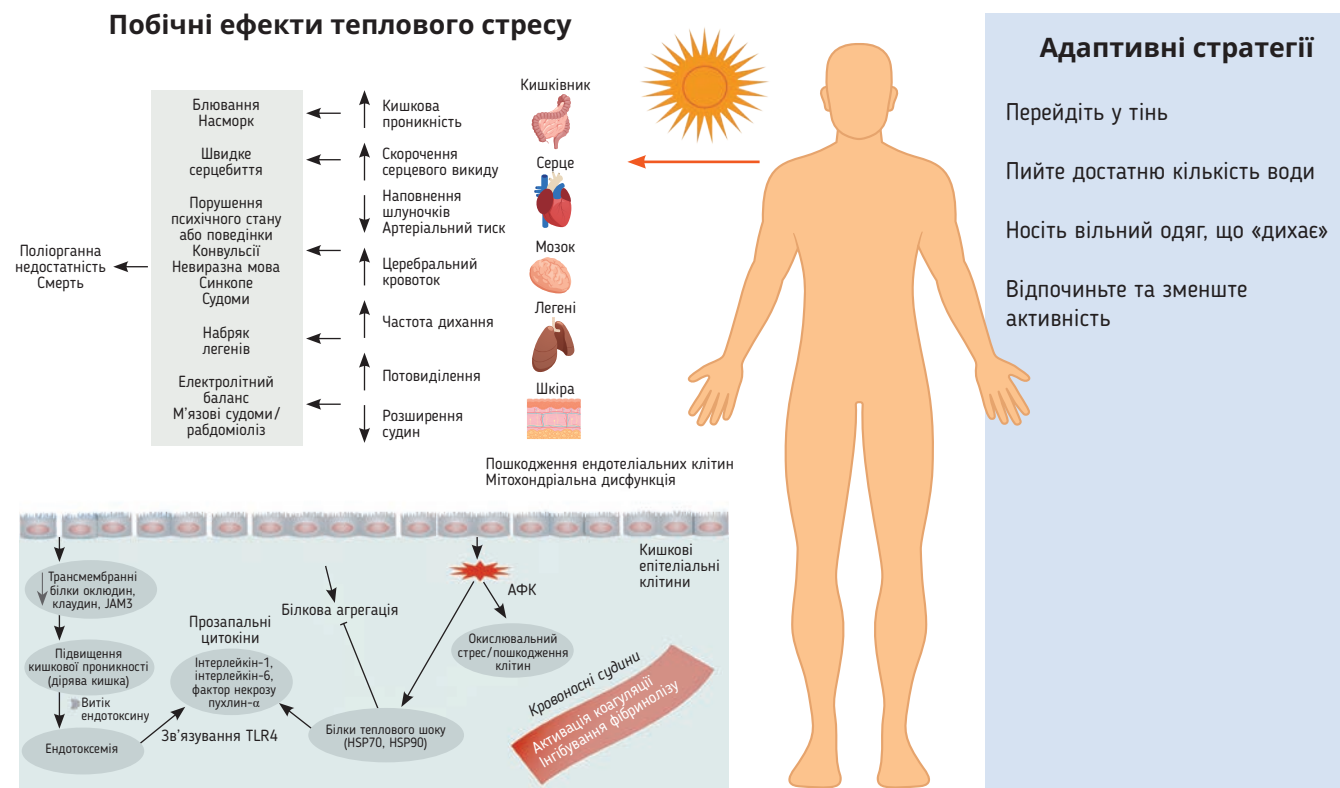


Рис. 3. Вплив теплового стресу на людину й адаптація до нього

на 15 280 додаткових смертей у 2030 році та 32 152 додаткові смерті у 2050 році серед населення віком понад 65 років у Європейському регіоні ВООЗ (включаючи Центральну Азію), якщо стратегії адаптації не будуть реалізовані [69].

Під час хвиль спеки збільшується навантаження на відділення невідкладної допомоги. Наприклад, пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень демонструють збільшення частоти загострень під час хвиль спеки (особливо з інфарктом міокарда в анамнезі та курці) [72].

● **Терморегуляція, теплове виснаження та тепловий удар**

У людей реакція на тепло змінюватиметься залежно від екологічних, соціально-економічних, фізіологічних та інших чинників. Люди похилого віку й пацієнти із супутніми захворюваннями, як-от ожиріння, гіпертензія, захворювання легень, серцево-судинна патологія або діабет, мають підвищений ризик розвитку зневоднення та захворювань, що пов'язані зі спекою (теплові судоми, теплове виснаження й тепловий удар) [75-77]. Немовлята та діти також є вразливішими до сильної спеки, оскільки проводять більше часу на вулиці й мають незрілу терморегуляційну здатність [78].

Терморегуляція є життєво важливою функцією підтримки внутрішньої температури тіла в межах одного або двох градусів від 37 °C. Вироблення й розсіювання тепла залежать від узгодженого набору реакцій вегетативної та центральної нервової системи.

Гіпертермія може проявлятися пітливістю, почервонінням, tachкардією, втомою, запамороченням, головним болем і парестезією, що прогресує до слабкості, м'язових судом, олігурії, нудоти, збудження, гіпотензії, синкопе, сплутаності свідомості, марення, судом і коми [73].

Теплове виснаження характеризується гіперфузією тканин і ректальною внутрішньою температурою до 40 °C без центральної нервової дисфункції.

Тепловий удар може бути наслідком тривалого впливу високих температур або фізичного навантаження за високих температур, обидва з яких призводять до надмірного вироблення тепла, яке долає механізми втрати тепла в організмі [80, 81]. Тепловий удар – патологічний стан, за якого температура всередині прямої кишки становить 40,6 °C або вище. Через поліорганне ураження внаслідок гіперфузії та дисфункції центральної нервової системи пацієнти потребують невідкладної медичної допомоги,

зокрема негайного охолодження всього тіла. Загальновизнаними чинниками схильності до поганого результату є тривалі або інтенсивні фізичні вправи, відсутність теплової акліматизації, дефіцит сну, зневоднення, зловживання алкоголем, уживання наркотиків, хронічні захворювання, літній вік, прийом нестероїдних протизапальних препаратів тощо.

● **Вплив на серцево-судинну систему**

Одними з найкраще описаних наслідків теплового стресу для здоров'я людини є загострення вже наявної серцево-судинної патології. Під час хвиль спеки в групі ризику перебувають люди похилого віку та пацієнти з хронічними серцево-судинними захворюваннями [83-85]. Хвилі спеки спричиняють збільшення гострих захворювань серця, як-от декомпенсація серцевої недостатності й інфаркт міокарда, що призводить до збільшення кількості відвідувань відділень невідкладної допомоги [86-88]. Підвищується ризик ішемічної хвороби серця на 7% у день сильної спеки, а також ризик гіпертензії (4%) та серцевих аритмій (6%) на 5-й і 6-й дні сильної спеки відповідно [90].

● **Вплив на легеневу систему**

Низка досліджень підтверджує зв'язок між підвищенням температури та респіраторною смертністю, захворюваністю, госпіталізацією й нелетальними наслідками [93].

Аналіз метеорологічних змінних і даних про 1 368 648 смертей в 11 містах Китаю в період із 2014 по 2017 рік виявив, що респіраторні захворювання становлять 12,79% смертності від усіх причин під час спеки, причому більшість через загострення хронічного обструктивного захворювання легень (79,95%) [94]. В іншому дослідженні кожне підвищення добової температури на 5,6 °C асоціювалося зі збільшенням на 4,3% кількості екстрених госпіталізацій у той самий день із приводу респіраторних захворювань [95].

Отже, відомо, що зміна клімату негативно впливає на здоров'я органів дихання, що також може сприяти розвитку алергічних респіраторних захворювань та астми. По-перше, це асоційовано з тим, що у відповідь на високі рівні CO₂ в атмосфері алергенні рослини демонструють посилений фотосинтез і репродуктивний ефект та виробляють більше пилку, при цьому його алергенні властивості можуть збільшуватись. Очікується, що сезони пилку стануть більш тривалими та інтенсивними.



По-друге, зміна клімату впливає на екстремальні атмосферні явища, такі як теплові хвилі, посухи, грози, повені, циклони та урагани. Зокрема, грози в сезон пилку можуть збільшити інтенсивність нападів астми у хворих на поліноз, тоді як повені та дощові шторми сприяють розповсюдженню цвілі, що є причиною важкої астми. Нарешті, передбачають, що глобальне потепління може вплинути на патогенетичні аспекти гіперчутливості до пилової алергії.

● Вплив на психічне здоров'я

Тепловий стрес також пов'язують із поведінкою та різними проблемами психічного здоров'я. Вищі температури пов'язані зі збільшенням насильства й конфліктів – як міжособистісних, із вищими показниками насильницьких і сексуальних насильств [103-105], так і між групами, зі зростанням громадянських конфліктів та організованої злочинності [106-110]. Також було показано, що хвилі спеки зумовлюють самогубства: очікується, що підвищення температури в США й Мексиці до 2050 року призведе до зростання рівня самогубств на 1,4 та 2,3% відповідно [111]. У ретроспективному дослідженні, проведеному в США між 2007 і 2017 роками, кожне підвищення середньодобової температури на 5 °C асоціювалося зі збільшенням кількості сексуальних злочинів на 4,5% протягом наступних 0-8 днів [112].

Людство має визнати, що здоров'я людини залежить від здоров'я планети

та взаємозв'язку тварин, рослин і довкілля. Також потрібно вивчити поточні прогалини в розумінні механізмів, які лежать в основі несприятливих ефектів, спричинених тепловим стресом, і розробити способи запобігання цим ефектам та їх пом'якшення як у рослин, так і у тварин.

Було запропоновано низку рішень для теплового стресу з використанням механізмів пом'якшення й адаптації. Наприклад, збільшення лісового покриття до 30% охолодить міста на в середньому 0,4 °C і дасть змогу запобігти близько 1,84% усіх смертей у літній період [120]. Також є важливою готовність лікарень, відділень невідкладної допомоги та закладів первинної медичної допомоги до збільшення притоку пацієнтів унаслідок екстремальної спеки.

Отже, можна говорити про те, що існує термінова потреба в діях щодо обмеження підвищення глобальної температури, відновлення біорізноманіття та захисту здоров'я живих організмів. Зі збільшенням глобального потепління очікується збільшення ризику теплового стресу для рослин і тварин. У людей тепловий стрес пов'язаний зі збільшенням смертності й захворюваності, що впливає на серцево-судинне, респіраторне та психічне здоров'я. Надзвичайно важливо



розуміти механізми, які лежать в основі теплового стресу, та знаходити способи створення жаростійких рослин, а також запобігати й лікувати наслідки підвищення глобальних температур у людей і тварин.

Література

Sampath V., et al. Acute and chronic impacts of heat stress on planetary health. *Allergy*. 2023; 78 (8): 2109-2120. doi: 10.1111/all.15702.

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

СТВОРЮЄМО
ЕКСКЛЮЗИВНІ
ПРОЄКТИ

НАМ КОМФОРТНО
ПРАЦЮВАТИ З ЛІДЕРАМИ

ДОПОМАГАЄМО У ПРОСУВАННІ
ФАРМПРОДУКЦІЇ ТА ПРОМОМАТЕРІАЛІВ



ПРАЦЮЄМО
НАД ІДЕЯМИ ЗІ СМАКОМ

МИ ЗАВЖДИ
ЗА ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД

ПАМ'ЯТАЄМО ПРО КРЕАТИВНІСТЬ
ТА ТВОРЧІ Й ЦІКАВІ ІДЕЇ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

**МИ РОБИМО
СКЛАДНЕ ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!**

КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ: ДОКАЗОВИЙ ПІДХІД

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Атопічний дерматит (АД) є поширеним захворюванням, яке трапляється приблизно у 20% дітей раннього віку та 3-5% дорослих [1]. Основними симптомами АД є свербіж, болючість шкіри та проблеми зі сном, які призводять до погіршення якості життя пацієнтів [2].

АД нерідко асоційований з атопічними та не-атопічними супутніми захворюваннями, наявність або ризик виникнення котрих можуть істотно впливати на тактику лікування пацієнтів. До найчастіших коморбідних станів, асоційованих з АД, окрім атопічних захворювань (бронхіальна астма, алергічний риніт і харчова алергія), належать офтальмологічні, психіатричні, інфекційні, ендокринні, автоімунні та серцево-судинні хвороби, а також онкологічні захворювання. Деякі методи лікування АД можуть покращити перебіг супутніх захворювань, тоді як інші здатні негативно вплинути на їхній перебіг чи підвищити ризики для пацієнта. У цій оглядовій статті подано сучасну інформацію про коморбідні стани, які можуть супроводжувати АД, засновану на результатах свіжих систематичних оглядів, метааналізів і клінічних рекомендацій.



Атопічні захворювання

Результати численних нещодавно опублікованих систематичних оглядів і метааналізів свідчать про значний перетин між АД й іншими атопічними станами. Наприклад, у пацієнтів з АД загальна поширеність алергічного риніту, бронхіальної астми й обох захворювань становить 40,5; 25,7 та 14,2% відповідно [22, 23]. Серед дорослих пацієнтів з АД 28,6 та 24,1% мають харчову гіперчутливість і харчову алергію відповідно, а серед дітей з АД ці показники є ще вищими [Christensen і співавт., неопубліковані дані, 2022]. Пацієнти з АД мають підвищений у 3-4 рази ризик розвитку атопічних станів [Christensen і співавт.,

неопубліковані дані, 2022; 22, 23], що частково пояснюється спільними генетичними чинниками схильності до цих захворювань [24]. Окрім того, тяжкий перебіг АД асоціюється з підвищеною ймовірністю атопічних супутніх захворювань, включно з бронхіальною астмою [Christensen і співавт., неопубліковані дані, 2022; 22, 23, 25]. Важливо зазначити, що наявність АД асоціюється з підвищеними ризиками як алергічних, так і неалергічних форм астми й риніту, диференційну діагностику між якими можна провести за допомогою визначення титрів специфічних IgE та шкірних прик-тестів [22, 23]. Менш поширені в загальній популяції атопічні стани, як-от назальний поліпоз й еозинофільний езофагіт, достовірно частіше трапляються у хворих на АД [26, 27].

Зважаючи на значну поширеність атопічних супутніх захворювань серед пацієнтів з АД, клініцисти мають бути настороженими щодо наявності шлунково-кишкових і респіраторних атопічних проявів у таких пацієнтів, оскільки ці коморбідні стани можуть вплинути на вибір методу лікування.



Офтальмологічні захворювання

Передня субкапсулярна катаракта, кератоконус і рецидивний кон'юнктивіт є другорядними критеріями АД згідно з Hanifin і Rajka; тож очні прояви є частиною синдрому АД [28]. З іншого боку, використання інгібіторів сигналіну інтерлейкіну-13 (IL-13) та IL-4 у терапії АД часто супроводжується офтальмологічними побічними явищами, в тому числі кон'юнктивітом і блефаритом [29]. За даними

систематичного огляду Ravn, Ahmadzay та співавт., загальна поширеність кон'юнктивіту серед пацієнтів з АД становила 31,7%, а в контрольній групі цей показник становив 13,3%. Найпоширенішим підтипом кон'юнктивіту в пацієнтів з АД був алергічний кон'юнктивіт, тоді як атопічний кератокон'юнктивіт й інфекційний кон'юнктивіт траплялися значно рідше [30]. Блефарит спостерігався у 22,0% пацієнтів, сухість очей – у 9,1%, кератит – в 1,4%, а кератоконус – менш ніж у 1%.

З огляду на поширеність очних симптомів і супутніх офтальмологічних захворювань у хворих на АД, рекомендується під час опитування й огляду пацієнтів звертати увагу на скарги та симптоми з боку очей і в разі потреби проводити відповідні клінічні обстеження. Важливо розуміти також, що деякі офтальмологічні коморбідні стани можуть опосередковано погіршувати перебіг АД. Наприклад, свербіж очей при алергічному кон'юнктивіті може призводити до постійного тертя шкіри навколо очей і вторинної екзематизації.



Психіатричні захворювання

Враховуючи характерні для перебігу АД порушення сну та погіршення якості життя, вплив цієї патології на психічне здоров'я пацієнтів може бути суттєвим. Ризик виникнення психіатричної коморбідності є високим як у дітей, так і в дорослих пацієнтів з АД [31].

Серед розглянутих у цьому матеріалі систематичних оглядів і метааналізів зв'язок АД з депресією, суїцидальністю та/або тривогою вивчався у двох публікаціях [31, 32]. Систематичний огляд, проведений Rønnstad і співавт., включав 23 клінічні дослідження в пацієнтів із депресією, 13 – серед пацієнтів із тривожними розладами та 6 – серед пацієнтів із суїцидальними нахилами. За підсумками цього огляду було показано, що АД достовірно частіше трапляється в дорослих із депресією та тривожністю, в дітей із депресією, а також у дорослих і підлітків із суїцидальними нахилами [32]. У пацієнтів з АД ризик депресії та тривожності був збільшений у 2 рази порівняно із загальною популяцією, а ризик суїцидальних думок був вищий у 4 рази [32]. У систематичному огляді й метааналізі Patel, Immanneni та співавт., які включали в себе дані з 36 досліджень, було встановлено, що 20,1% учасників з АД мали депресивні прояви порівняно з 14,8% у контрольній групі [31]. Дорослі пацієнти з АД мали значно вищі показники

поширеності клінічної депресії (14,9% проти 12,6% у контрольній групі), використання антидепресантів (29,3% проти 20,3%) і частоти суїцидальних нахилів (12,2% проти 6,4%) [31]. Депресія особливо часто траплялася в пацієнтів із тяжким і середньотяжким перебігом АД [31].

У нещодавніх систематичних оглядах було продемонстровано, що у хворих на АД ризик виникнення суїцидальних думок підвищується в 1,5 раза, а також значно збільшується кількість суїцидальних спроб [33, 34]. У багатьох публікаціях було встановлено асоціацію між АД та наявністю синдрому дефіциту уваги / гіперактивності, а також ступенем виразності цього стану [35, 39, 40]. У чотирьох дослідженнях, використаних у вищезгаданому систематичному огляді [31], було виявлено, що застосування різних схем місцевого, перорального системного або біологічного лікування АД асоційоване з полегшенням перебігу депресії [41-44]. Ці дані свідчать про те, що депресивні симптоми в пацієнтів з АД можуть бути безпосередньо пов'язані з його тяжкістю та скореговані належним лікуванням і полегшенням перебігу АД.

Згідно з рекомендаціями Американської академії дерматології (AAD) 2022 року щодо менеджменту АД та його супутніх станів, наявність АД у дорослих асоціюється з клінічно діагностованими депресивними та тривожними розладами (докази середньої якості) й може бути асоційована з підвищеним ризиком учинення самогубства (докази низької якості) [17].



Автоімунні захворювання

Співвідношення шансів розвитку вогнищевої алопеції (ВА) в пацієнтів з АД збільшується до 10 разів; подібно до атопічних коморбідних захворювань, ця асоціація є двоспрямованою, тобто наявність ВА також підвищує ризик виникнення АД [46, 47]. ВА може мати тяжкий перебіг на тлі АД, особливо за наявності мутацій гена філагрину [48]. У масштабних клінічних дослідженнях було показано підвищений ризик розвитку ВА в пацієнтів з атопічними станами, причому цей ризик зростає з кожним додатковим атопічним станом [49, 50]. Інші автоімунні захворювання (більшою мірою вітиліго, проте також хронічна кропив'янка, целиакія, неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона, системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит) теж у 1,5-2 рази частіше

трапляються в пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою, що частково пояснюється спільними генетичними чинниками ризику [40, 47, 52-58]. За даними данського реєстрового дослідження, ризик аутоімунних захворювань підвищений у пацієнтів з АД, які палять чи палили в анамнезі [55]. Популяційне анкетування, проведене в США, виявило вищі шанси повідомлення про ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак серед дорослих з АД, особливо в тих, хто має інші atopічні супутні захворювання [59]. Масштабне дослідження серед стаціонарних пацієнтів, проведене в США, показало, що поширеність аутоімунних захворювань була вищою в дорослих з АД (7,9% проти 5,7% у групі контролю) та дітей з АД (2,0% проти 1,0%) [60]. Зв'язок між цукровим діабетом (ЦД) 1 типу й АД є малодослідженим, але обмежені докази вказують на зниження ризику ЦД 1 типу в осіб з АД [61].



Серцево-судинні захворювання та їх чинники ризику

Питання про те, чи є АД, подібно до псоріазу, чинником підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і чи пояснюється цей ризик наявністю системного запалення або факторами способу життя, є предметом численних дискусій [28, 62, 63]. Систематичні огляди, що вивчали фактори способу життя, вказують на асоціацію АД з палінням [64], надмірною вагою й ожирінням (у популяціях Азії та Північної Америки, але не в європейській популяції) [65], проте не демонструють асоціації АД зі вживанням алкоголю [66]. За підсумками систематичного огляду даних щодо асоціації між АД та гіпертензією було виявлено позитивний зв'язок між цими станами, особливо в пацієнтів із тяжким перебігом АД [67]. Крім того, було показано, що прийом циклоспорину підвищує серцево-судинний ризик. Зв'язок між АД та ЦД 2 типу поки що мало вивчений, але не виключено, що підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу принаймні частково можна пояснити тривалим та інтенсивним застосуванням місцевих кортикостероїдів [68]. Нещодавно було проведено три метааналізи, які вивчали зв'язок АД та ССЗ [69-71]. Вони показали невелике підвищення ризику несприятливих серцево-судинних наслідків [17]. На підставі результатів експериментальних досліджень, які продемонстрували підвищені рівні біомаркерів ССЗ у пацієнтів із середньотяжким

і тяжким АД [72, 73], а також даних масштабного британського реєстрового дослідження, що свідчать про підвищений ризик ССЗ у пацієнтів із тяжким АД [18], можна зробити висновок, що запалення при АД може впливати на серцево-судинний ризик, але цей вплив є невеликим. Результати свіжого систематичного огляду Chen, Lee та співавт. свідчать про те, що ризик виникнення венозної тромбоемболії в пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою не є підвищеним [74].

З огляду на значну поширеність і зростання частоти ССЗ у загальній популяції, дерматологи й інші спеціалісти в разі потреби можуть діагностувати й усувати чинники ризику ССЗ у своїх пацієнтів з АД.



Інфекційні захворювання

АД призводить до порушення клітинного імунітету, через що в пацієнтів підвищується ризик розвитку вірусних шкірних інфекцій. Відповідно, АД асоційований із такими коморбідними станами, як герпес, оперізувальний лишай, папіломи та контагіозний молюск [75]. Деякі дослідження вказують на невелике підвищення ризику коронавірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, у хворих на АД, тоді як інші дослідження свідчать про аналогічний із популяційним ризик інфікування [76-80].

Пацієнти з АД мають до 20 разів підвищений ризик колонізації *Staphylococcus aureus*, причому сила цієї асоціації залежить від ступеня тяжкості АД [81]. Також АД підвищує ризик розвитку інфекцій, спричинених метицилінорезистентними штамми стафілококу [82]. Підвищена чутливість осіб з АД до хвороботворних мікроорганізмів призводить до збільшення частоти виникнення шкірних інфекцій, як-от бешиха й імпетиго, але в рідкісних випадках у таких пацієнтів можливий розвиток остеомієліту, сепсису, енцефаліту й ендокардиту [75, 82, 83].

У систематичному огляді, проведеному Serrano та співавт., було виявлено підвищені в 1,3-2 рази ризики вушних інфекцій, стрептококової інфекції й інфекцій сечовивідних шляхів у пацієнтів з АД [84]. В окремих дослідженнях у дітей і дорослих з АД також спостерігалось збільшення ризиків інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів [83, 85]. У ході дослідження Narla та Silverberg, проведеного в США, було продемонстровано 1,5-разове підвищення ризику туберкульозу в пацієнтів з АД [82].



Контактний дерматит і екзема рук

АД асоційований із підвищеним ризиком виникнення екземи рук, зважаючи на можливу локалізацію уражень АД на руках, а також підвищений ризик алергічного й іритантного контактного дерматиту. Ruff, Engebretsen і співавт. у своєму дослідженні продемонстрували зростання точкової частоти екземи рук у пацієнтів з АД у 2 рази та поширеності цього стану протягом життя у хворих на АД у 4 рази; ризик професійної екземи рук також був підвищений [86]. Інший систематичний огляд, який досліджував зв'язок АД з алергічним контактним дерматитом, показав, що в осіб із легкими формами АД, тобто пацієнтів із загальних популяційних досліджень, ризик алергічного контактного дерматиту збільшується в 1,5 раза, тоді як у клінічних популяціях, що включають пацієнтів, які зазвичай спостерігаються в стаціонарах, а отже, мають тяжкий перебіг захворювання, цей ризик істотно зменшується [87]. Це спостереження підтверджується експериментальними дослідженнями, згідно з результатами яких активний тяжкий перебіг АД знижує здатність шкіри до розвитку контактної сенсibiliзації [88]. Існують

переконливі докази того, що проникнення в шкіру хімічних речовин, у тому числі шкірних іритантів, підсилюється при АД [93].



Остеопороз

АД асоціюється з чинниками ризику остеопорозу, як-от тютюнопаління, недостатня фізична активність, дефіцит вітаміну D, застосування кортикостероїдів або нейролептиків. Отож особи з АД мають підвищений ризик остеопорозу та великих остеопоротичних переломів (ВОП) [64, 94]. Найбільшим цей ризик є в пацієнтів старшого віку, осіб із тяжким перебігом АД та в тих, хто отримує системні кортикостероїди [95-97]. Ще одним чинником ризику виникнення коморбідних станів, у тому числі остеопорозу, у хворих на АД виступає системне запалення [98, 99]. За результатами систематичного огляду, проведеного Wu та співавт., було виявлено 2-разове підвищення ризику остеопорозу й остеопенії та невелике підвищення ризику ВОП у пацієнтів з АД [100]. У систематичному огляді Mukovozov і співавт. також було виявлено збільшення ризику ВОП залежно від ступеня тяжкості АД [101]. Вплив топічної кортикостероїдної

ПОТРІБНА ДІЯ ПРИЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ШКІРИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ:

ДАРНИЦЯ
це наше

ТРИМІСТИН®-ДАРНИЦЯ



- ✓ **ПРОТИЗАПАЛЬНА**
- ✓ **ПРОТИАЛЕРГІЧНА**
- ✓ **ПРОТИМІКРОБНА**

КОМБІНАЦІЯ ТОПІЧНОГО ГКС (ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДУ) З ПОМІРНОЮ АКТИВНІСТЮ ТА АНТИСЕПТИКУ З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДІЇ.

Інформація, зазначена в даному матеріалі, призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної та фармацевтичної тематики
www.darnitsa.ua

терапії на ризик розвитку кісткових захворювань у пацієнтів з АД наразі є малодослідженим [102]. Згідно з останніми рекомендаціями AAD наявність АД у дорослих асоційована з остеопорозом (докази високої якості) та переломами кісток (докази помірної якості) [17].



Онкологічні захворювання

Існує постійний інтерес щодо можливої асоціації АД з підвищеним ризиком певних онкологічних захворювань. Теоретично цей зв'язок пояснюється тим, що хронічне запалення, протизапальна терапія й інші методи лікування АД можуть підвищити ризик розвитку раку.

За даними систематичних оглядів, імовірність злоякісних новоутворень кератиноцитарного походження (в тому числі базальноклітинних і плоскоклітинних карцином) у пацієнтів з АД збільшується приблизно в 1,3-1,5 рази, тоді як ризик онкологічних захворювань центральної нервової системи та підшлункової залози парадоксально знижується [103, 104]. Ризик онкологічних захворювань шкіри може зростати через зниження рівнів філагрину та його продукту деградації – уроканової кислоти, яка виконує фотопротекторну функцію та запобігає UVB-індукованому пошкодженню ДНК [106]. За результатами численних досліджень, проведених у Данії, особи з АД мають підвищений ризик розвитку передракових станів шкіри, як-от актинічний (старечий сонячний) кератоз, і кератиноцитарних раків шкіри; іншим чинником ризику шкірних онкологічних процесів є наявність гомозиготних мутацій гена філагрину (як у хворих на АД, так і в осіб без цього захворювання) [106-109]. Лікування АД за допомогою фототерапії, циклоспорину

та місцевих інгібіторів кальциневрину також може бути причиною зв'язку між АД і раком шкіри [111, 112]. У нещодавньому метааналізі Legendre та співавт. було продемонстровано невелике зростання ризику виникнення лімфом серед учасників проспективних і ретроспективних когортних досліджень, хворих на АД [110].

Вплив АД на показники мультиморбідності та смертності

Індекс коморбідності Чарльсона (ІКЧ) – це зважений показник, який прогнозує ризик смерті протягом 1 року після госпіталізації для пацієнтів із певними коморбідними станами [113]. У данському дослідженні, проведеному Thyssen, Skov і співавт., показник ІКЧ у дорослих пацієнтів з АД був вищий, аніж у контрольній групі, але тільки для осіб, які палили [114]. У США показник ІКЧ у дорослих пацієнтів із псоріазом був подібний до такого в дорослих пацієнтів з АД [75]. У дітей і підлітків з АД показник ІКЧ був достовірно вищий, аніж у контрольній групі [115].

Індикатор хронічної коморбідності проекту Healthcare Cost and Utilization є модифікованим показником, який більше підходить для педіатричних досліджень. Цей показник також був значно підвищений у американських дітей і підлітків з АД [115].

Дослідження, проведене в Данії, показало, що в осіб з АД смертність від усіх причин дещо перевищувала показник у контрольній групі; зростання смертності було спричинене переважно ССЗ, інфекціями й урогенітальними захворюваннями [116]. У британському реєстровому дослідженні теж було виявлено підвищений ризик смертності від усіх причин, який залежав від ступеня тяжкості АД. Збільшення смертності пояснювалося здебільшого інфекційними, шлунково-кишковими та сечостатевиими захворюваннями [117].

Висновки

Останніми роками з'явилося багато доказових даних, які свідчать про взаємозв'язок між АД та широким спектром супутніх захворювань. Традиційно АД найчастіше асоціюється з іншими atopічними станами, офтальмологічними та шкірними захворюваннями, а також автоімунними процесами; проте з'являється дедалі більше доказів щодо наявності асоціації АД із частотою виникнення й тяжкістю перебігу психіатричних, серцево-судинних, інфекційних хвороб, остеопорозу/остеопенії й онкологічної патології. Отже, дерматологам та іншим клініцистам важливо знати про можливі взаємозв'язки між АД і переліченими групами захворювань, а також бути обізнаними про позитивні й негативні ефекти різних засобів лікування АД на ризики виникнення коморбідної патології та перебіг уже наявних у пацієнта хвороб. На потребі комплексного підходу до лікування АД і супутньої патології наголошується в свіжих клінічних рекомендаціях: наприклад, у настанові AAD 2022 року щодо менеджменту АД і його коморбідних станів.

Література

Thyssen J.P., Halling A.S., Schmid-Grendelmeier P., Guttman-Yassky E., Silverberg J.I. Comorbidities of atopic dermatitis – what does the evidence say? J. Allergy Clin. Immunol. 2023 May; 151 (5): 1155-1162. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.002.

Життя Без Алергії

International

Шановні колеги!

Із вірою в Перемогу Асоціація алергологів України й освітня платформа «МедЛіга» запрошують вас узяти участь у

Міжнародному міждисциплінарному конгресі

«ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО СПЕЦИФІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»

за участю провідних світових і вітчизняних експертів.
Конференція відбудеться в рамках проєкту «Життя без алергії»
в сучасному технологічному цифровому онлайн-форматі.

Дата проведення: 13-14 вересня 2024 року. Початок: 09:45.

Усі слухачі отримають сертифікати 20 балів за конференцію.

Цільова аудиторія: всі лікарські спеціальності.

Дякуємо за наукову підтримку:

- Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України.
- Національному інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України.

Безкоштовна реєстрація: <https://medleague.org>

Після завершення трансляції та проходження онлайн-тестування (анкета із запитаннями з'явиться під вікном плеєра – треба буде оновити сторінку) з 23 по 29 вересня 2024 року електронний сертифікат буде надіслано на електронну пошту, яку вказано в тестовій анкеті. Якщо Ви не побачите сертифікат 30 вересня 2024 року, перевірте папку «Спам» і напишіть листа на адресу: info@medleague.org, вказавши свої ПІБ, телефон, дату та назву конференції.



Асоціація
алергологів
України





*С.В. ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор,
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ)*



*І.В. ГОГУНСЬКА, докторка медичних наук, професорка,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ)*



*Т.Р. УМАНЕЦЬ, докторка медичних наук, професорка,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ)*

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ МОНТЕЛУКАСТУ НАТРІЮ В БАЗИСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВІРУС-ІНДУКОВАНОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Бронхіальна астма (БА) традиційно належить до найважливіших медико-соціальних проблем у всіх країнах [22]. У світі сьогодні налічується 350 млн хворих на астму, а згідно з прогнозами фахівців до 2025 р. їх кількість може сягнути 400 млн [6, 11].

Незважаючи на наявність і доступність сучасних засобів терапії, що контролює БА, відсутність її контролю чи частковий контроль, на жаль, є звичним явищем серед пацієнтів з астмою в усьому світі [46]. З-поміж численних причин, що обмежують досягнення контролю, обтяжуючи перебіг астми (спричиняючи її загострення), виокремлюють респіраторні вірусні інфекції (РВІ) [24, 28, 32]. За даними епідеміологічних і клінічних досліджень, найпоширенішою причиною загострень БА у 85% випадків у дітей і 75% – у дорослих є гострі РВІ [63].

Загострення БА, що зумовлюються вірусами, зазвичай супроводжуються вираженішими респіраторними симптомами [12], оскільки РВІ порушують різні ланки локального захисту легень, негативно впливають на мукоциліарний кліренс, призводячи до посилення алергічного й інфекційного запалення, бактеріальної колонізації слизових

оболонки і таким чином істотно збільшуючи ризик розвитку загострення астми [34]. Саме тому, незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні пацієнтів із БА, загострення цього захворювання трапляються досить часто та спричиняються вірусною інфекцією у 80-85% дітей і 60-75% дорослих [28, 32, 42, 70].

Асоціюються з розвитком загострення БА в дітей переважно риновіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус, віруси грипу та парагрипу, коронавіруси, адено- й бокавіруси. У дорослих і дітей старшого віку також найчастіше спричиняють загострення БА риновіруси (до 80% випадків), віруси грипу (близько 15%), ентеровіруси (4%), а також метапневмовірус і респіраторно-синцитіальний вірус (до 2% випадків усіх вірус-індукованих загострень захворювання). Також причиною посилення бронхообструкції

при астмі можуть бути аденовіруси, віруси паратифу типів 1-3, коронавіруси [32, 56, 70, 72].

Дійсно, респіраторні віруси є вкрай важливими тригерами запалення дихальних шляхів, механізми якого в осіб із БА є складними. Респіраторний епітелій відіграє головну роль у реплікації вірусів як у верхніх, так і в нижніх дихальних шляхах, ступінь ураження котрого змінюється залежно від типу вірусу, а також активації вродженої протівірусної імунної відповіді. Розвиток РВІ традиційно асоціюється з деструкцією бронхіального епітелію, підвищенням проникності слизової оболонки дихальних шляхів, порушеннями мукоциліарного транспорту та нейрогенною регуляцією тону гладкої мускулатури бронхів, посиленням продукції прозапальних цитокінів і додатковим розвитком гіперреактивності дихальних шляхів [53, 55, 57, 59]. При цьому РВІ не тільки є тригером загострення астми, але й негативно впливають на її подальший перебіг, значно ускладнюючи та пролонгуючи його. У пацієнтів із БА на тлі РВІ спостерігають тяжчий ступінь порушення вентиляційної функції легень. Окрім того, виявлено безпосередній зв'язок між РВІ та летальним результатом унаслідок загострення БА, зокрема в тих випадках, коли пацієнт не отримує необхідної терапії [31, 37].

Респіраторний епітелій є також головною детермінантою запальної відповіді з продукцією прозапальних цитокінів і хемокінів із залученням до запального процесу багатьох ефекторних клітин, зокрема еозинофілів (Еоз), базофілів, мастоцитів, нейтрофілів, дендритних клітин, моноцитів, макрофагів, Т- і В-лімфоцитів [54, 55]. Ці клітини також продукують певну кількість медіаторів запалення, результатом чого є його посилення та додаткове загострення алергічного запалення, пригнічення протівірусної відповіді, яка в осіб із БА й так порушена внаслідок недостатньої продукції інтерферону (INF β та INF λ) у відповідь на дію вірусних антигенів [20]. Окрім того, порушення протівірусної імунної відповіді в пацієнтів з астмаю можна пояснити дефіцитом CD56 bright (натуральних кілерів) клітин, які продукують INF γ й інтерлейкін-10, оскільки активація цих клітин пригнічує алергічне запалення та має протівірусний ефект [23, 35, 47, 49]. Також слід зазначити, що респіраторні віруси підвищують чутливість пацієнтів з астмаю й до бактеріальної інфекції, що може додатково призводити до інвазивних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів й асоціюватися з низькими показниками легеневої функції, довшим періодом і більшою тяжкістю загострення астми, а також розвитком її ускладнень [56, 73].

Національні й міжнародні настанови рекомендують для осіб із БА та її загостреннями терапію,

яка ґрунтується на використанні протизапальних препаратів, насамперед інгальційних кортикостероїдів (ІКС) у поєднанні з бронхолітиками (інгальційними β_2 -агоністами короткої або пролонгованої дії), теофілінами, модифікаторами лейкотрієнів тощо [7, 8, 22]. При цьому обсяг лікувальних заходів визначається лише ступенем тяжкості перебігу астми та її загострення, без урахування етіологічних чинників. Але за наявності інфекційної етіології, насамперед вірусної, загострення БА може пролонгувати лікування, знижувати його ефективність, зумовлювати виникнення ускладнень. Ці обставини потребують пошуку додаткових терапевтичних рішень щодо лікування хворих із вірус-індукованим загостренням астми [16].

Хоча механізми, що лежать в основі вірус-індукованих загострень БА, досі до кінця не встановлені, роль багатьох молекулярних факторів і запальних клітин у цьому процесі є безсумнівною [67]. Одними з найважливіших ефекторів запалення виступають цистеїнілові лейкотрієни, які зв'язуються з відповідними рецепторами CysLT1 і реалізують бронхоспазм, активацію виділення мокротиння, підвищення проникності судин, збільшення кількості Еоз. Показано, що під час спровокованих РВІ загострень БА кількість цистеїнілових лейкотрієнів у дихальних шляхах значно зростає [15, 21, 52]. Ефективно усунути вплив цистеїнілових лейкотрієнів на пацієнтів із БА й алергічним ринітом можливо завдяки використанню специфічних антагоністів їхніх рецепторів, зокрема монтелукасту. Саме ця група лікарських засобів здатна підсилити протизапальні ефекти ІКС, які не гальмують продукцію лейкотрієнів, і знижувати побічні ефекти останніх завдяки зменшенню їх кумулятивної дози [62].

У реальній клінічній практиці доведено, що селективний антагоніст лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) монтелукаст запобігає вірус-індукованим загостренням БА в дітей і дорослих [5, 10, 33, 60]. За даними N.W. Johnston і співавт. (2007), додавання монтелукасту до комплексного лікування БА в дітей сприяло дворазовому зниженню кількості днів із симптомами астми порівняно з плацебо та значному зменшенню кількості незапланованих відвідувань лікаря з приводу БА (4 відвідування в групі монтелукасту проти 18 – у групі плацебо). Переваги монтелукасту було зафіксовано як у осіб, які вживали ІКС, так і в пацієнтів, які не лікувалися ними. Навіть короткий курс монтелукасту (в межах 7 днів), розпочатий одразу після появи симптомів РВІ чи ознак загострення БА, здатен зменшити кількість відвідувань лікаря та госпіталізацій, тривалість захворювання, застосування β -агоністів і пероральних кортикостероїдів (преднізолону) [5, 60].

Масштабне дослідження PREVIA продемонструвало, що монтелукаст запобігає вірус-індукованим загостренням БА в дітей віком 2-5 років з інтермітивною астмою. Спостереження за учасниками протягом 12 місяців дало змогу встановити, що в групі осіб, які приймали перорально монтелукаст (4 або 5 мг залежно від віку), відзначалося зменшення частоти загострень БА на 31,9% порівняно з групою осіб, які приймали плацебо. Середня кількість загострень на тлі прийому монтелукасту становила 1,6 епізоду на рік, натомість у разі застосування плацебо – 2,34 епізоду. Монтелукаст також відтерміновував час настання першого загострення астми та зменшував потребу пацієнтів у ІКС. Автори відзначили хорошу переносимість монтелукасту [10]. Подібні результати нещодавно отримали й О. Keskin і співавт. [36], які виявили, що порівняно з плацебо призначення монтелукасту дітям віком до 3 років дає змогу зменшити кількість днів без симптомів астми, вираженість у них свистячих хрипів, а також кількість інгаляцій салбутамолу.

Поєднане застосування АЛТР та ІКС є дієвішим у лікуванні вірус-індукованих загострень, ніж монотерапія ІКС [50]. Метааналіз 11 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1097 дітей із кашльовим варіантом БА продемонстрував, що порівняно з монотерапією будесонідом призначення комбінації ІКС і монтелукасту забезпечувало вищі показники відповіді на лікування, вираженіше зменшення частоти епізодів БА та покращення функції легень, у тому числі зростання об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁). Частота побічних ефектів у групах монотерапії та комбінованого лікування не відрізнялася [71].

Терапія АЛТР асоціюється з меншою частотою виникнення симптомів РВІ не тільки в дітей з астмою, але й у дорослих із БА [29]. Автори цього дослідження встановили, що АЛТР достовірно зменшують частоту РВІ незалежно від уживання ІКС (0,3±0,7 випадку на рік у групі осіб, що приймали АЛТР, проти 1,6±4,2 випадку на рік у групі пацієнтів, які їх не приймали; $p < 0,05$). У групі осіб, які лікувалися АЛТР, також фіксувалася достовірно менша частота загострень БА та випадків госпіталізації пацієнтів.

У дослідженні Н. Matsuse та співавт. [51] вивчався профілактичний вплив АЛТР на вірус-індуковані загострення БА. Критеріями РВІ виступала наявність щонайменше двох із таких симптомів: чхання, кашель, закладеність носа, гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$); а критеріями загострення БА були посилення свистячих хрипів, відчуття стискання грудної клітки, задишка чи свистячі хрипи під час обстеження. Вірус-індуковані загострення БА визначались як поєднання симптомів РВІ та БА. При аналізі даних 321 учасника було з'ясовано, що в групі пацієнтів, які приймали АЛТР,

у тому числі монтелукаст, виявлялося достовірно менше випадків як РВІ, так і загострень БА. Крім того, прийом АЛТР значно скорочував як тривалість РВІ, так і загострення астми. На підставі цього автори зробили висновок, що профілактика РВІ за допомогою АЛТР може бути ефективною тактикою в тих пацієнтів із БА, в яких у стабільній фазі хвороби визначається підвищений рівень лейкотриєнів у дихальних шляхах.

В іншому дослідженні ефективності монтелукасту в пацієнтів із БА після експериментальної інокуляції їм людського риновірусу-16 [40] узяли участь хворі з нетяжким перебігом БА. Аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що застосування монтелукасту здатне ефективно запобігати зменшенню показників функції легень і підвищенню вмісту Еоз у мокротинні пацієнтів із гострим респіраторним захворюванням на тлі вірусної інфекції. Крім того, в дослідженні *in vitro* доведено, що монтелукаст може впливати саме на нейтрофільне запалення за механізмом, який не пов'язаний із блокадою цистеїнілових лейкотриєнових рецепторів, завдяки неспецифічному інгібуванню циклічних нуклеотидних фосфодієстераз, результатом якого є цАМФ-залежне пригнічення прозапальної активності нейтрофілів [58].

Загалом монтелукаст є добре вивченим і найширше застосовуваним АЛТР у низці європейських і азійських країн [9, 27, 44]. Селективний АЛТР монтелукаст призначається для лікування БА, в тому числі її кашльового варіанта [14, 38, 64, 66], а також алергічного риніту в дорослих і дітей [43, 69]. Ефективність монтелукасту засвідчена багатьма світовими рекомендаціями, зокрема Ініціативи «Алергічний риніт і його вплив на астму» (ARIA) та Глобальної ініціативи з БА (GINA). Важливо також те, що монтелукаст не лише чинить негайну протизапальну та протиалергійну дію, але й запобігає ремоделюванню дихальних шляхів, як було підтверджено достовірним зниженням одного з маркерів такого ремоделювання – С-кінцевого пептиду проколагену 1-го типу. Монтелукасту властиві також плейотропні ефекти, як-от блокування Еоз-індукованої трансформації епітеліальних клітин у мезенхімальні, зменшення маси непосмугованої м'язової тканини дихальних шляхів, зниження рівнів прозапальних цитокінів у бронхіальному дереві, протидія фіброзу легень [26, 30, 39, 61].

Отже, АЛТР монтелукаст має широкий спектр фармакологічних властивостей, що дає йому змогу в пацієнтів із БА знижувати частоту виникнення РВІ та загострень астми. Виражене гальмування еозинофільного запалення в нижніх дихальних шляхах під дією монтелукасту зумовлює доцільність його застосування в профілактиці та лікуванні епізодів

ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ І АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ⁴

ТАБЛЕТКА НА ДОБУ
СІНГУЛЯР®⁺
(монтелукаст натрію)

**НЕПОВТОРНА
КОМПОЗИЦІЯ
БРЕНДУ В УКРАЇНІ**

- Зареєстрований в 108 країнах світу²
- 26 років на світовому ринку²
- Більше ніж 200 глобальних клінічних досліджень³

 **ORGANON**

PRO PHARMA

СІНГУЛЯР® (SINGULAIR®). Реєстраційне посвідчення UA/10208/01/01, UA/10208/01/02, UA/10208/01/03. **Склад.** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить монтелукасту натрію 10,4 мг (еквівалент монтелукасту 10 мг). 1 таблетка жувальна містить монтелукасту натрію 4,16 мг (еквівалент монтелукасту 4 мг) або 5,2 мг (еквівалент монтелукасту 5 мг). **Характеристика.** Монтелукаст з високою вибірковістю і спорідненістю блокує лейкотриєнові (CysLT1) рецептори. **Показання.** Як додаткове лікування при бронхіальній астмі у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня, яка недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою агоністів β-адренорецепторів короткої дії, які застосовують при необхідності. У пацієнтів з астмою, які приймають Сінгуляр®, цей лікарський засіб також полегшує симптоми сезонного алергічного риніту. Профілактики астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Ризики виникнення психоеневрологічної симптоматики у пацієнтів з алергічним ринітом можуть перевищувати користь від застосування Сінгуляр®, тому Сінгуляр® необхідно застосовувати в якості препарату резерву у пацієнтів з неадекватною відповіддю або непереносимістю альтернативної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Дитячий вік до 15 років (для дози 10 мг). **Побічні реакції.** Часті побічні реакції (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у клінічних дослідженнях: головний біль, абдомінальний біль. У постмаркетинговий період повідомляли про такі побічні реакції: інфекції верхніх дихальних шляхів, тенденція до посилення кровоточивості, тромбоцитопенія, реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки, порушення сну, у тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривожність, ажитація, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор), порушення уваги, погіршення пам'яті, тик, галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), обсесивно-компульсивні розлади, дисфемія, запаморочення, млявість, парестезія/гіпостезія, судороги, пальпітація, носова кровотеча, синдром Чарга-Стросс, легенева еозинофілія, діарея, нудота, блювання, сухість у роті, диспепсія, підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки), висип, гематома, кровив'яння, свербіж, ангіоневротичний набряк, вузликова еритема, мультиформна еритема, артралгія, міалгія, включаючи м'язові судороги, енурез у дітей, пірексія, астения/втома, недомагання, набряк. Повідомлялося про виникнення психоеневрологічних реакцій, таких як зміна поведінки, депресія та суїцидальність, у пацієнтів усіх вікових груп, які приймали монтелукаст. Прояви можуть бути серйозними і тривати, якщо лікування не припинити. Тому застосування монтелукасту слід припинити, якщо виникають психоеневрологічні симптоми. Пацієнти та/або доглядачі повинні бути уважними до психоеневрологічних реакцій і повідомляти свого лікаря про виникнення змін у поведінці. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Сінгуляр® можна призначати разом з іншими препаратами, що зазвичай застосовуються для профілактики або тривалого лікування астми. Оскільки монтелукаст метаболізується CYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад феноїтоном, фенобарбіталом і рифампіцином. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Сінгуляр® слід застосовувати в період вагітності лише за явної потреби. Сінгуляр® можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним. **Діти.** Таблетки жувальні по 4 мг застосовують дітям віком від 2 до 5 років. Таблетки жувальні по 5 мг застосовують дітям віком від 6 до 14 років. Таблетки по 10 мг застосовують дітям віком від 15 років. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 15 років застосовують таблетки 10 мг (1 таблетка) на добу, увечері. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально. Таблетки жувальні по 4 мг застосовують дітям віком від 2 до 5 років. Таблетки жувальні по 5 мг застосовують дітям віком від 6 до 14 років. За докладною інформацією зверніться до інструкції із застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

†Сінгуляр® – зареєстрована торгова марка групи компаній Органон. 1. РП препаратів з діючою речовиною монтелукаст, зареєстрованих в Україні: UA/13872/01/02, UA/13872/01/01, UA/17072/01/01, UA/12439/01/02, UA/12439/01/01, UA/15649/01/01, UA/10397/01/01, UA/10397/01/02, UA/14000/01/01, UA/10397/02/01, UA/15178/01/03, UA/15178/01/02, UA/17104/01/01, UA/17072/02/01, UA/10555/01/01, UA/16297/02/01, UA/16297/02/02, UA/16297/01/01, UA/14663/01/02, UA/10511/02/01, UA/10511/01/01, UA/15178/01/01, UA/15737/01/01, UA/14663/01/03, UA/14341/01/01, UA/14663/01/01. 2. Внутрішні дані групи компаній ОРГАНОН. 3. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=singulair+AND+MK0476> дата останнього доступу 25.04.2023. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Сінгуляр® 4 мг – р/п №UA/10208/01/01, Сінгуляр® 5 мг – р/п №UA/10208/01/02, Сінгуляр® 10 мг – р/п №UA/10208/01/03.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. ТОВ «А «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. ©2024 ТОВ «А «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. ТОВ «Органон Україна», Бізнес-центр "Авеніу 53", Проспект Перемоги, 53, Київ 03067, Україна, тел. +38 044 392 21 44. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти групи компаній ОРГАНОН, напишіть нам: dproc.ukraine.cis@organon.com. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів групи компаній Органон зателефонуйте нам +38 044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено до розповсюдження: 01.2024. Матеріал придатний до: 19.01.2026. UA-SNG-11011

БА різного походження, в тому числі різноманітних сезонних загострень, опосередкованих як пилом рослин, так і РВІ [29, 45]. При цьому слід підкреслити, що основний масив доказових даних щодо ефективності та безпечності застосування монтелукасту натрію було отримано при використанні оригінального препарату Сингуляр.

Оскільки монтелукаст є перспективним препаратом для лікування пацієнтів із вірус-індукованими загостреннями БА, **метою нашого дослідження** стала оцінка ефективності та переносимості оригінального препарату монтелукасту натрію Сингуляр у пацієнтів із вірус-індукованою БА. Відповідно до мети було сформульовано такі завдання дослідження:

1. Оцінити денні та нічні симптоми БА (кількість на тиждень) у пацієнтів із вірус-індукованою БА з додаванням до терапії Сингуляру з оцінкою лабораторних даних:

- показники функції зовнішнього дихання (ФЗД);
- концентрація фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (FeNO);
- кількість Еоз у периферичній крові та концентрація еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у сироватці крові.

2. Комплексна оцінка ефективності застосування Сингуляру (визначається наприкінці лікування) на підставі аналізу таких показників:

- частота випадків РВІ (за 6 місяців до лікування та за 6 місяців спостереження);
- тривалість епізоду РВІ;
- частота загострень БА (за 6 місяців до лікування та за 6 місяців спостереження);
- тривалість загострення БА;
- частота потреби в засобах «швидкої допомоги» (на тиждень на початку та наприкінці дослідження);
- частота потреби в системних кортикостероїдах (за 6 місяців до лікування та за 6 місяців спостереження);
- частота звернень у відділення невідкладної допомоги (за 6 місяців до лікування та за 6 місяців спостереження);
- частота госпіталізацій (за 6 місяців до лікування та за 6 місяців спостереження);
- значення ОФВ_1 (на початку та наприкінці дослідження);
- значення пікової швидкості видиху – ПШВ (на початку та наприкінці дослідження);
- концентрація FeNO (на початку та наприкінці дослідження);
- кількість Еоз (на початку та наприкінці дослідження);
- концентрація ЕКБ (на початку та наприкінці дослідження);

- оцінка контролю БА до лікування з використанням Сингуляру та після (контрольований перебіг, частковий контроль, неконтрольований перебіг) – на початку та наприкінці дослідження.

3. Комплексна оцінка переносимості Сингуляру (визначається наприкінці лікування) на підставі аналізу випадків небажаних проявів побічної дії препарату, змін у зв'язку із цим режиму терапії, а також оцінки переносимості лікування пацієнтом і лікарем.

■ Матеріали та методи

Це було спостережне одноцентрове відкрите проспективне дослідження пацієнтів із БА тривалістю 6 місяців, у яке увійшло 60 пацієнтів із вірус-індукованими загостреннями БА. Усі пацієнти отримали консультацію й амбулаторне лікування на клінічній базі кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, що розташована в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ).

Дизайн дослідження:

1. Група пацієнтів із вірус-індукованими загостреннями БА ($n=30$), які у складі базисної терапії отримували АЛТР (АЛТР+) Сингуляр, таблетки 10 мг 1 раз на день (вечірній прийом).
2. Група пацієнтів із вірус-індукованими загостреннями БА ($n=30$), які отримували базисну терапію без включення АЛТР (АЛТР-).
3. Ефективність і безпечність лікування пацієнтів із вірус-індукованою БА оцінювалася протягом 6 місяців на 4 візитах до лікаря таким чином: 1-й візит – рандомізація, включення пацієнта в дослідження; 2-й візит – через 1 місяць від початку спостереження; 3-й візит – через 3 місяці спостереження; 4-й візит – через 6 місяців спостереження.

Критерії включення в дослідження:

- ознайомлення пацієнта з протоколом дослідження та підписання ним форми поінформованої згоди на участь;
- вік пацієнта ≥ 18 років;
- діагноз БА, встановлений відповідно до критеріїв Наказу № 868 Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при БА» та поточної редакції міжнародної настанови GINA (2023), не менш ніж за 1 рік до початку дослідження;
- значення показника $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ від належного;
- зворотність показника ОФВ_1 у пробі з 400 мкг сальбутамолу $\geq 12\%$ (або ≥ 200 мл);

- частково контрольований або неконтрольований перебіг БА: денні симптоми БА понад 2 рази на тиждень, нічні – понад 1 раз на 2 тижні; потреба в бронхолітиках швидкої дії понад 2 рази на тиждень, можливе обмеження фізичної активності внаслідок захворювання;
 - перебування пацієнта на 2-4-му кроці лікування БА згідно з рекомендаціями GINA (2023);
 - анамнестичний зв'язок попередніх загострень БА в пацієнта під час епідемії/спалаху РВІ;
 - критерії РВІ: наявність щонайменше двох із таких симптомів, як чхання, кашель, закладеність носа, ринорея, біль у горлі, гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$);
 - критерії загострення БА: посилення свистячих хрипів, відчуття стискання грудної клітки, задишка чи свистячі хрипи під час обстеження;
 - критерії РВІ-індукованих загострень БА: поєднання симптомів РВІ та БА.
- Критерії виключення з дослідження:
- вагітність, період лактації;
 - наявність у пацієнта інших захворювань легень, які могли би вплинути на результати дослідження;
 - прийом системних кортикостероїдів, інших протизапальних препаратів, антибіотиків, противірусних засобів в останні 3 місяці перед початком дослідження;
 - використання алергеноспецифічної імунотерапії, біологічної терапії в процесі дослідження;
 - зміни в базисній терапії БА в останні 4 тижні перед початком дослідження;
 - тяжкі неконтрольовані супутні захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок, неврологічні, психіатричні, алкоголізм, наркоманія;
 - медикаментозна алергія на препарат, що досліджується, або його складові;
 - відмова від участі в дослідженні;
 - порушення режиму лікування;
 - розвиток серйозної непередбачуваної побічної дії досліджуваного препарату.

Отже, відповідно до мети дослідження пацієнти були розподілені на дві репрезентативні групи: дослідження – 30 осіб, які отримували лише стандартну терапію (пацієнти групи АЛТР-), і порівняння – 30 осіб, які поряд зі стандартною терапією додатково отримували лікування АЛТР Сингуляр (пацієнти групи АЛТР+), таблетки 10 мг 1 раз на день (вечірній прийом). Діагноз БА встановлювався за загальноприйнятими критеріями згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при БА» [4]. Тяжкість і контрольованість БА визначено за критеріями, що ґрунтуються на міжнародних рекомендаціях (GINA, 2014) і наведені в Уніфікованому

клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» й адаптованій клінічній настанові з БА [8, 22]. Усі пацієнти отримували стандартну терапію: базисну – ІКС (будесонід або флутиказон) у низьких або середніх дозах у комбінації з β_2 -агоністами (формотерол або салметерол) тривалої дії (БАТД) [22, 48, 68].

Серед обстежених обох груп дещо переважали жінки (56,7% проти 43,3% у групі дослідження та 60,0% проти 40,0% у групі порівняння). Середній вік обстежених в обох групах становив $38,92 \pm 7,51$ та $41,43 \pm 8,34$ року відповідно. Тривалість періоду від моменту встановлення діагнозу БА становила $11,45 \pm 5,32$ року в групі дослідження та $13,16 \pm 4,91$ року в групі порівняння. Серед супутніх захворювань у обстежених переважали хронічний риносинусит (у 16,7 та 33,3% осіб) і алергічний риніт (у 20,0 та 26,7% осіб), із метою лікування котрих пацієнти отримували назальні іригації сольовими розчинами й антигістамінні препарати. Ніколи не курили 56,7% осіб із групи дослідження та 50,0% осіб із групи порівняння, продовжують курити на момент дослідження 10,0 та 16,7% обстежених. Індекс курця людини в обстежених становив $13,82 \pm 3,74$ пачка-року в групі дослідження та $11,26 \pm 3,63$ пачка-року в групі порівняння. Переважна більшість пацієнтів в обох групах перебувала на 2-3-му кроці лікування БА (76,7 та 80,0% спостережень відповідно), інші обстежені (23,3 та 20,0% випадків) – на 4-му кроці. Частково контрольований перебіг БА мали 63,3% осіб із групи дослідження та 60,0% обстежених із групи порівняння, а неконтрольований її перебіг – 36,7 та 40,0% пацієнтів відповідно. Отже, за статеві-віковим складом, тяжкістю перебігу, характером лікування до початку дослідження, рівнем контролю астми, індексом курця людини, супутньою патологією, тривалістю періоду встановлення діагнозу БА групи обстежених осіб були репрезентативними ($p > 0,05$ для всіх випадків).

Результати лікування пацієнтів обох груп оцінювали за динамікою даних клініко-функціонального й лабораторного обстежень. Було враховано верифіковані діагнози та дані консультацій суміжних спеціалістів, наявні результати загальноклінічних, функціональних і лабораторних обстежень. Дослідження проведені за згодою хворих, а методика їх виконання відповідала перегляду Гельсінської декларації 1983 р. Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, учасники були ознайомлені з погоджувальним листом і підписали його при включенні в дослідження, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Усім пацієнтам виконувалася спірометрія з аналізом основних показників ФЗД, які характеризують

наявність і вираженість бронхообструкції, а саме: форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), ОФВ₁, максимальної об'ємної швидкості видиху при 25%, 50%, 75% ЖЕЛ (FEV25, FEV50, FEV75), ПШВ. Дослідження проводилося зранку, після 12-14-годинної перерви в прийманні ліків із використанням апарату Master Screen PFT (SN 675125, 2008 р.) фірми Cardinal Health (Німеччина) [1, 2].

Концентрація FeNO визначалася неінвазивним методом за допомогою портативного пристрою NIOX VERO® FeNO. За норму була прийнята величина до 25 ppb. Визначення концентрації ЕКБ проводилося за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу. Показники вважалися нормальними, якщо концентрація ЕКБ становила 0,2-24,0 нг/мл. Кількість Еоз у периферичній крові визначали традиційним методом і виражали у відсотках. За норму була прийнята така їх кількість, яка дорівнювала 0,5-5% усіх лейкоцитів у формулі крові.

Для моніторингу перебігу астми хворі щодня заповнювали щоденники індивідуального спостереження [13, 25]. Враховувалися такі показники: задишка, нічні пробудження через симптоми БА, ранкова скутість (відчуття стискання в грудній клітці зранку), денні симптоми захворювання, загальний астмарахунок, додаткова потреба в короткотривалих β_2 -агоністах або комбінації будесонід/формотерол, а також побічна дія комбінації препаратів у вигляді шлунково-кишкових, шкірних проявів і симптомів загострення БА. Ступінь вираженості симптомів оцінювався пацієнтами за 5-бальною шкалою (GINA, 2002): 0 – відсутність симптомів; 1 – легкий ступінь прояву; 2, 3 – помірний; 4, 5 – виражений [25]. Також проводився облік числа збільшення використання дози β_2 -агоністів короткої дії або комбінації будесонід/формотерол

за потреби, системних кортикостероїдів, загострень та їхньої тяжкості, в тому числі пов'язаних із PBI, викликів швидкої медичної допомоги з приводу астми, госпіталізацій з її приводу за період спостереження та днів перебування хворого в стаціонарі [13].

Статистична обробка виконувалася за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel із використанням методу дисперсійного аналізу, F-критерію, а також t-критерію Стюдента. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності між групами (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05 [3].

■ Результати та їх обговорення

Важливим критерієм оцінки ефективності лікування пацієнтів із БА є оцінка основних її клінічних проявів, які дають змогу судити про наявність або відсутність контролю цього захворювання. Відповідні дані в динаміці спостереження наведено в таблиці 1.

Дані, наведені в таблиці 1, демонструють, що в обох групах терапія з використанням комбінації ІКС і БАТД із/без АЛТР виявила позитивну динаміку проявів астми в обстежених, що проявилася зниженням частоти денних і нічних симптомів астми, а також використання β_2 -агоністів на вимогу. У процесі терапії пацієнтів обох груп позитивна динаміка клінічних проявів БА визначилася вже через 1 місяць, але в групі дослідження вона виявилася достовірно кращою за показником «нічні симптоми БА (кількість на тиждень)». Указана позитивна динаміка клінічних симптомів астми виявилася ще показовішою в обох групах обстежених через 3 та 6 місяців лікування, проведення котрого дало змогу досягти контролю над перебігом БА

ТАБЛИЦЯ 1. Динаміка клінічних проявів захворювання в обстежених осіб (M+m)

	Вихідні дані (візит 1)	Через 1 місяць лікування	Через 3 місяці лікування	Через 6 місяців лікування
Пацієнти з групи АЛТР+ (n=30)				
Денні симптоми БА (кількість на тиждень)	8,60±2,07	5,70±2,0*	1,20±0,10***	1,10±0,07
Нічні симптоми БА (кількість на тиждень)	2,70±0,39	1,30±0,12*	0,20±0,03***	0***
Використання β_2 -агоністів (кількість на тиждень)	8,61±1,34	7,13±1,28*	1,36±0,20***	1,01±0,14
Пацієнти з групи АЛТР- (n=30)				
Денні симптоми БА (кількість на тиждень)	7,90±2,12	6,50±2,11*	2,50±0,18***	2,10±0,15
Нічні симптоми БА (кількість на тиждень)	2,90±0,44	2,10±0,16#	0,80±0,16***	0,50±0,09***
Використання β_2 -агоністів (кількість на тиждень)	9,15±1,29	7,68±1,22*	2,45±0,24***	1,78±0,22

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі до лікування та через 1 місяць після його початку ($p < 0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 1 і 3 місяці лікування ($p < 0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 3 та 6 місяців лікування ($p < 0,05$); # вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 1 місяць лікування ($p < 0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p < 0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 6 місяців лікування ($p < 0,05$).

в переважній кількості пацієнтів. При цьому ефективнішим за оцінкою клінічної симптоматики виявилося лікування пацієнтів із групи дослідження через 3 місяці за всіма 3 критеріями, що оцінювалися, а через 6 місяців – за критерієм «нічні симптоми БА (кількість на тиждень)». Слід окремо зауважити, що на тлі лікування монтелукастом у осіб із групи дослідження більшою мірою, ніж у пацієнтів із групи порівняння, відбулася й регресія симптомів алергічного риніту.

Для об'єктивної оцінки ефективності обраних режимів терапії в обстежених пацієнтів було вивчено динамічні показники легеневої функції. У всіх із них перед початком терапії відзначалися обструктивні порушення ФЗД (значення показника ОФВ_1 <80% від належного) зі зворотним характером бронхообструкції (зворотність показника ОФВ_1 у пробі з 400 мкг сальбутамолу $\geq 12\%$, або ≥ 200 мл), що характерно для перебігу БА в дорослих осіб молодого та середнього віку. Відповідні дані наведено в таблиці 2.

Дані, наведені в таблиці 2, також демонструють, що в обох групах обстежених проведена терапія з використанням комбінації ІКС із БАТД у поєднанні з АЛТР і без них виявила позитивну динаміку показників ФЗД. Через 1 місяць лікування вже простежувалася тенденція до покращення показників ФЗД в обох групах обстежених, причому достовірно кращою стала прохідність бронхів різного калібру за даними FEV₇₅-50-25. Ця тенденція стала ще вираженішою через 3 та 6 місяців лікування пацієнтів із БА. Причому якщо через 3 місяці терапії показники ФЗД у групі дослідження були потенційно кращі, то через 6 місяців спостереження ця тенденція стала ще вираженішою, особливо за показниками прохідності бронхів дрібного та середнього калібру за даними FEV₇₅-50. Варто відзначити також

той факт, що наприкінці 6-місячного курсу терапії вказані параметри ФЗД зберігалися на достатньо високому рівні, а деякі з них навіть демонстрували тенденцію до подальшого покращення. Важливо, що під впливом монтелукасту в обстежених зростала прохідність бронхів дрібного та середнього калібру більшою мірою, ніж в осіб у групі порівняння.

Отже, за результатами дослідження в динаміці клінічної симптоматики та вентиляційних показників у пацієнтів із вірус-індукованою астмою можна відзначити, що застосування монтелукасту в базовій терапії дає змогу надійно контролювати бронхіальну прохідність, а за рівнем дії на показники ФЗД він здатний потенційно посилювати відповідний ефект комбінації ІКС із БАТД. Функціональні показники легень зростали під впливом терапії монтелукастом уже після першого місяця його використання, досягаючи максимального значення через 3-6 місяців, і зберігалися на цьому рівні протягом подальшого спостереження.

Вимірювання концентрації FeNO відіграє важливу роль у дослідженні респіраторних симптомів за довготривалого кашлю невістановленого генезу, визначення еозинофільного фенотипу БА, оцінювання ефективності протизапальної терапії ІКС, моніторингу динаміки стану пацієнта з персистивною БА, а також для визначення потреби в зміні дози протизапальних препаратів, для контролю за виконанням пацієнтом рекомендацій щодо лікування, оцінювання ступеня алергічного запалення при супутніх захворюваннях тощо; тому з 2011 р. вимірювання FeNO рекомендоване Американським торакальним товариством як складова діагностичного алгоритму при астмі [17, 74]. Рівень Еоз периферичної крові та концентрація ЕКБ також вважаються важливими маркерами алергічного запалення, що дають змогу непрямим шляхом

ТАБЛИЦЯ 2. Динаміка показників ФЗД (у % від належних) в обстежених осіб (М+м)

Показник	Вихідні дані (візит 1)		Через 1 місяць лікування		Через 3 місяці лікування		Через 6 місяців лікування	
	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-
ФЖЕЛ	71,7+9,1	74,3+9,9	78,4+10,8	77,3+10,2	91,5+10,2**	84,6+9,3	93,7+10,5	89,6+9,8
ОФВ ₁	68,9+10,6	66,7+9,6	78,9+11,0	77,4+10,1	94,4+11,7**	86,5+9,0	99,1+11,9	91,3+9,2
FEV ₇₅	46,8+6,8	48,3+7,0	61,8+7,8*	60,3+7,0*	76,2+8,8**	71,3+7,8	96,2+8,4***	81,1+8,1****
FEV ₅₀	49,6+7,9	51,4+8,2	59,4+9,0*	59,8+8,7*	79,6+7,0**	75,4+8,5**	99,1+7,3***	85,8+8,5###
FEV ₂₅	44,5+8,5	47,3+8,0	62,5+9,2*	60,3+8,4*	77,5+8,8	77,2+8,1**	90,4+9,1***	87,3+9,0
ПШВ	64,5+10,1	66,2+10,8	71,5+11,1	70,2+10,5	94,4+11,6**	90,4+11,1**	99,5+10,6	95,5+11,0

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі до лікування та через 1 місяць після його початку ($p < 0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 1 і 3 місяці лікування ($p < 0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 3 та 6 місяців лікування ($p < 0,05$); * вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 1 місяць лікування ($p < 0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p < 0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 6 місяців лікування ($p < 0,05$).

оцінювати його тяжкість у разі БА, алергічного риніту, IgE-опосередкованого atopічного дерматиту. Зокрема, рівень ЕКБ корелює з клінічними симптомами астми та показниками функції дихання (спірометрія), даючи змогу оцінити ступінь запальних процесів у дихальних шляхах бронхіального дерева та корегувати лікування пацієнтів [18]. Результати вимірювання в обстежених осіб концентрації FeNO, а також кількості Еоз периферичної крові та концентрації ЕКБ сироватки крові наведено в таблиці 3.

Динаміка маркерів алергічного запалення (табл. 3) в осіб із БА під впливом лікування в обох групах обстежених мала односпрямований характер. У всіх пацієнтів простежувалися відсутність вірогідних змін умісту Еоз периферичної крові й поступове зниження показників концентрації FeNO та рівня ЕКБ сироватки крові вже через 1 місяць після початку дослідження. Через 3 та 6 місяців ця тенденція набула ще показовішого характеру, оскільки вказані показники або знизилися до норми, або наблизилися до неї. Проте вагомий ефект на вказані показники мала терапія із застосуванням комбінації ІКС із БАТД і монтелукастом. Цей факт став особливо помітним через 3 місяці (за показниками FeNO й ЕКБ) і 6 місяців (за показником FeNO). Отже, швидша та вираженіша позитивна динаміка маркерів алергічного запалення спостерігалася на тлі використання ІКС у комбінації з БАТД і монте лукастом.

Важливе значення в оцінці результатів лікування пацієнтів із БА має оцінка ефективності лікування з боку пацієнта та лікаря, що проводилася

за допомогою критеріїв, які наведені в таблиці 4. Слід зазначити, що переважна кількість пацієнтів в обох групах обстежених наприкінці дослідження, на їхню думку, почувалися набагато краще: 21 із 30 (70,0%) у групі дослідження та 17 із 30 (56,7%) у групі порівняння. Значно менше число пацієнтів почувалися ненабагато краще: 8 із 30 (26,7%) у групі дослідження та 11 із 30 (36,7%) у групі порівняння. Лише 1 пацієнт із групи дослідження та 2 особи з групи порівняння відзначили, що відчувають так, як було. При цьому жоден пацієнт з обох груп не став почуватися гірше або набагато гірше. На думку ж лікарів, значне покращення відзначено у 23 із 30 (76,7%) осіб із групи дослідження та у 20 з 30 (66,7%) обстежених із групи порівняння. Незначне покращення стану відзначили лікарі в 6 з 30 (20,0%) осіб і в 7 з 30 (23,3%) пацієнтів відповідно. Стан «без змін» відзначено лише в 1 пацієнта з групи дослідження та в 3 осіб із групи порівняння. Незначне або значне погіршення стану обстежених не відзначено лікарями в жодному випадку. Отже, результати лікування в обох групах пацієнтів були подібними, але все ж таки простежувалася тенденція до кращих його результатів у групі осіб, що додатково отримували монтелукаст.

Наприкінці дослідження було проведено комплексну оцінку ефективності обох режимів терапії пацієнтів із вірус-індукованою БА, результати якої відображено в таблиці 5. При такій комплексній оцінці результатів лікування пацієнтів обох груп з'ясувалося, що обидва режими терапії були

ТАБЛИЦЯ 3. Динаміка показників FeNO, кількості Еоз периферичної крові та концентрації ЕКБ сироватки крові в обстежених осіб із БА (М+м)

Показник	Вихідні дані (візит 1)		1-й місяць лікування		3-й місяць лікування		6-й місяць лікування	
	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-
FeNO (ppb)	53,42+5,67	58,73+7,01	40,42 +4,78*	48,27 +4,11*	28,32+3,18***	38,24+4,02***	23,46+2,89###	32,74+3,28###
Кількість Еоз у крові (%)	6,89+0,87	7,15+0,91	5,43+0,42	5,89+0,61	4,54+0,36	4,94+0,43	4,05+0,24	4,42+0,28
Концентрація ЕКБ (нг/мл)	38,22+4,23	40,11+5,07	25,16+4,23*	32,45+5,67	16,78+4,13***	25,45+4,12	14,36+3,16	18,43+3,78

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі до лікування та через 1 місяць після його початку ($p<0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 1 і 3 місяці лікування ($p<0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 3 та 6 місяців лікування ($p<0,05$); * вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 1 місяць лікування ($p<0,05$); ## вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p<0,05$); ### вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 6 місяців лікування ($p<0,05$).

ТАБЛИЦЯ 4. Оцінка ефективності лікування з боку пацієнта та лікаря

На думку пацієнта	Я почувуюся набагато краще	На думку лікаря	Значне покращення
	Я почувуюся ненабагато краще		Незначне покращення
	Я почувуюся так, як було		Без змін
	Я почувуюся дещо гірше		Незначне погіршення
	Я почувуюся набагато гірше		Значне погіршення

ефективними за клінічними, функціональними та лабораторними даними, але все ж таки додаткове призначення монтелукасту дало змогу досягти кращих результатів за такими показниками: частота випадків РВІ (зменшення у 2,8 раза в групі дослідження проти 1,4 раза в групі порівняння), частота загострень БА (зменшення у 2,5 раза проти 1,3 раза), частота госпіталізацій (зменшення з 5,32±0,45 до 0 проти з 6,13±0,53 до 2,13±0,34), результати вимірювання концентрації FeNO (зниження у 2,3 раза в групі дослідження проти 1,8 раза в групі порівняння). При цьому слід підкреслити, що в пацієнтів обох груп відзначено зменшення вираженості симптомів коморбідної патології – хронічного риносинуситу й алергічного риніту.

Оскільки однією з найважливіших цілей ведення пацієнта з БА є досягнення контролю захворювання, нами проведено його оцінку наприкінці періоду дослідження. Відповідні результати представлено в таблиці 6. Наведені в ній дані показують, що додавання до режиму терапії пацієнтів із вірус-індукованою БА монтелукасту дає змогу в більшому числі випадків досягти часткового й особливо повного контролю захворювання.

Важливе значення в оцінці результатів лікування пацієнтів із БА має оцінка не лише ефективності, але й переносимості з боку пацієнта та лікаря, що проводилася за допомогою критеріїв, які наведені в таблиці 7. Оцінка переносимості лікування пацієнтами обох груп з акцентом на переносимість саме монтелукасту була проведена за весь період дослідження та катамнестичного спостереження. Добра (дуже хороша) або задовільна (хороша) переносимість лікування, на думку пацієнтів, була у 28 з 30 (93,3%) осіб із групи дослідження та у 29 з 30 (96,7%) осіб із групи порівняння. На думку лікарів, добра переносимість лікування була у 27 з 30 (90,0%) та у 28 з 30 (93,3%) пацієнтів відповідно. Побічні дії монтелукасту (тимчасові болі в животі в перші 1-2 дні лікування) відзначили лише 2 пацієнти, проте це не стало перешкодою для подальшого прийому препарату ними, оскільки надалі на такі прояви вони вже не скаржилися. Усі пацієнти відзначили простоту та зручність користування монтелукастом (пероральний прийом препарату 1 раз на день) порівняно з інгаляційними засобами, що забезпечило високий рівень комплаєнсу.

ТАБЛИЦЯ 5. Комплексна оцінка ефективності терапії пацієнтів із БА

Показники	Група АЛТР+ (n=30)		Група АЛТР- (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Частота випадків РВІ	5,82±0,47	2,06±0,13*#	6,04±0,58	4,35±0,31#
Тривалість епізоду РВІ (дні)	10,61±1,33	5,47±0,48*	9,93±1,12	6,08±0,99**
Частота загострень БА	5,74±0,78	2,27±0,24*#	5,52±0,65	4,22±0,31#
Тривалість загострення БА (дні)	7,84±0,78	4,24±0,58*	8,12±0,90	5,37±0,73**
Частота потреби в засобах «швидкої допомоги» (на тиждень)	8,61±1,34	1,01±0,14*	9,15±1,29	1,78±0,22**
Частота потреби в системних кортикостероїдах	6,45±1,11	0,98±0,10*	7,22±1,23	1,43±0,35**
Частота звернень у відділення невідкладної допомоги	8,28±1,24	1,45±0,32*	9,06±1,44	1,97±0,46**
Частота госпіталізацій	5,32±0,45	0*#	6,13±0,53	2,13±0,34**#
Значення ОФВ ₁	68,9±10,6	99,1±11,9*	66,7±9,6	91,3±9,2**
Значення ПШВ	64,5±10,1	99,5±10,6*	66,2±10,8	95,5±11,0**
Концентрація FeNO (ppb)	53,42±5,67	23,46±2,89*#	58,73±7,01	32,74±3,28**#
Кількість Еоз (%)	6,89±0,87	4,05±0,24*	7,15±0,91	4,42±0,28**
Концентрація ЕКБ (нг/мл)	38,22±4,23	14,36±3,16*	40,11±5,07	18,43±3,78**

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі дослідження до та після лікування ($p<0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі порівняння до та після лікування ($p<0,05$); # вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 6 місяців лікування ($p<0,05$).

ТАБЛИЦЯ 6. Оцінка контролю БА

Оцінка контролю БА	До лікування (n=30)		Після лікування (n=30)	
	Група АЛТР+	Група АЛТР-	Група АЛТР+	Група АЛТР-
Контрольований перебіг	–	–	21 (70,0)	17 (56,7)*
Частковий контроль	19 (63,3)	18 (60,0)	8 (26,7)	11 (36,7)
Неконтрольований перебіг	11 (36,7)	12 (40,0)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примітки: в дужках указаний %; * вірогідність відмінностей між показниками в групах до та через 6 місяців лікування ($p<0,05$).

ТАБЛИЦЯ 7. Оцінка переносимості лікування з боку пацієнта та лікаря

На думку пацієнта	Дуже хороша	На думку лікаря	Дуже хороша
	Хороша		Хороша
	Погана		Погана
	Дуже погана		Дуже погана

Слід зауважити, що отримані нами дані стосовно ефективності застосування монтелукасту натрію (оригінальний препарат Сингуляр) у лікуванні пацієнтів із вірус-індукованою БА загалом відповідають даним інших дослідників. Зокрема, в рандомізованому контрольованому дослідженні PREVIA доведено ефективність Сингуляру в зменшенні вірус-індукованих загострень БА в дітей 2-5 років [10]. Окрім того, порівняно з плацебо препарат дав змогу знизити в обстежених частоту використання ІКС на 39,8%, а системних кортикостероїдів – на 17,5%. У дослідженні MOSAIC за участю дітей із легкою астмою Сингуляр протягом 12 місяців продемонстрував таку саму ефективність, як й інгаляційний флутиказон, за клінічними даними та показниками легеневої функції [19]. У відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні з порівняння ефективності інгаляційного будесоніду (суспензія 0,5 мг) і монтелукасту (Сингуляр 4 або 5 мг) у дітей раннього віку з легкою персистивною астмою протягом 52 тижнів показано зіставні результати терапії пацієнтів [65]. У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні в паралельних групах продемонстровано зіставні результати щодо позитивної дії на клінічну симптоматику БА в дітей при застосуванні Сингуляру й інгаляційного флутиказону протягом 3 місяців [41]. Подібні результати аналогічної, а за деякими показниками

навіть вищої ефективності Сингуляру порівняно з інгаляційним флутиказоном щодо впливу на клінічні, функціональні та лабораторні показники дітей з астмою наведено в роботі О.М. Охотнікової [5].

■ Висновки

1. Одними з найбільш значущих тригерів загострень астми та втрати її контролю є РВІ.
2. Використання АЛТР монтелукасту завдяки впливу на лейкотрієновий шлях розвитку запалення дає змогу покращити клінічний перебіг, функцію легень, зменшити запалення в дихальних шляхах, частоту загострень астми й епізодів РВІ, потребу в β_2 -агоністах і системних кортикостероїдах.
3. Монтелукаст особливо показаний у разі вірус-індукованих загострень астми, переважання нічних ознак хвороби, при астмі фізичного та психоемоційного навантаження, поєднанні цього захворювання з алергічним ринітом, ожирінням, тютюновою залежністю.
4. У комбінації з ІКС монтелукаст дає змогу знизити їх дози, досягти в переважної кількості пацієнтів контролю астми та підтримувати його надалі.
5. Монтелукаст за тривалого прийому демонструє не лише ефективність, але й добру переносимість.



СПІВПРАЦЯ «ЛІКАР – ЛАБОРАТОРІЯ – ПАЦІЄНТ»: НОВІ МОЖЛИВОСТІ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

У діагностиці та лікуванні алергічних захворювань (АЗ) лікарі й пацієнти стикаються з цілою низкою перешкод і проблем. Серед них:

- висока поширеність симптомів, схожих на алергію;
- обмежений доступ до спеціалістів-алергологів;
- неефективні або неточні методи тестування;
- відсутність надійних джерел інформації для пацієнтів;
- потреба в тривалому поясненні результатів складних обстежень;
- брак знань про специфічні алергени серед лікарів загального профілю;
- недотримання пацієнтом рекомендацій лікаря;
- відсутність довіри до медицини загалом.

Часто пацієнти не повністю довіряють медичним порадам через нерозуміння результатів обстежень, що призводить до недотримання планів лікування та, відповідно, відсутності терапевтичного результату. Крім того, «конкурентом» лікаря в боротьбі за пацієнта є Google, оскільки пацієнти нерідко намагаються знайти інформацію про свій стан і оптимальне лікування самостійно. Іншими ненадійними джерелами інформації виступають поради та досвід лікування інших пацієнтів,

висловлювання блогерів, неінформативні й малочутливі діагностичні тести.

Відповідно до результатів нещодавнього опитування в соціальних мережах 5,9% респондентів купують ліки, рекламу яких бачать у засобах масової інформації, 17,6% займаються самолікуванням, 39,2% консультуються з провізором аптеки й лише 37,3% йдуть за рецептом чи консультацією до лікаря.

Із метою подолання описаних вище перешкод у діагностиці та лікуванні АЗ всесвітньо відомий бренд ImmunoCAP і лабораторія DILA розпочинають інноваційний проєкт (рис. 1), покликаний допомогти лікарю якнайшвидше встановити правильний діагноз АЗ, а пацієнту – якнайшвидше й назавжди позбутися симптомів алергії (в себе або своєї дитини). Цей проєкт пропонує реальну співпрацю між лікарем-алергологом, лабораторією та пацієнтами з алергією. Мета співпраці бренду ImmunoCAP і лабораторії DILA – надати пацієнту не просто результати аналізів, а повне розуміння про причинно-значущий алерген.

Докладний звіт щодо результатів обстеження включатиме інформацію про сам алерген, про те, де можна його знайти, про загальні симптоми АЗ, асоційованих із цим алергеном, про інші алергени,



Рис. 1. Шлях пацієнта з алергією сьогодні та в ідеальних умовах

до яких може виникати чутливість; базові поради щодо елімінаційних заходів; прогнозування асоційованих з АЗ тяжких ускладнень; рекомендації щодо полегшення симптомів і план дій у невідкладній ситуації.

● **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК:**
ДІВЧИНКА МАРІЯ, 8 МІСЯЦІВ

Зі слів мами, під час уведення в прикорм вареного яйця в дитини виникли набряк губ, почервоніння щік, висипання на шкірі обличчя. Дитина народжена від першої вагітності, перебуває на грудному вигодовуванні, досі проявів алергічних реакцій не було. Батько має сезонну алергію навесні (на пилок дерев), а в дитинстві в нього спостерігався atopічний дерматит.

За рекомендацією сімейного лікаря мама одразу дала дитині сироп з антигістамінним засобом, усунула з раціону дитини яйця та звернулася до алерголога для вирішення питання алергії на білки яйця.

Після проведення обстеження ImmunoCAP було отримано не лише аналіз щодо конкретних алергенів (табл.), а й докладну інформацію про ці алергени.

● **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АЛЕРГЕН**

Забезпечуючи організм людини білком, основними мінералами та вітамінами, яйця є дешевим і легкодоступним джерелом їжі, яке їдять і включають у безліч оброблених харчових продуктів у більшості

частин світу. Яйця використовують у харчових продуктах як емульгатори, зв'язувальні речовини та коагулянти, а також часто наносять на випічку, щоб надати їй блиск. У США та Європі переважно вживають курячі яйця, але в багатьох європейських країнах також їдять гусячі яйця, а в деяких частинах Європи й Азії споживають качині яйця. Люди з алергією на курячі яйця також можуть мати алергію на яйця інших птахів (перепелині, індичі, качині, гусячі), що робить вищезазначені різновиди яєць небезпечними для більшості людей, які мають алергію на яйця.

Яйця є одними з восьми найпоширеніших харчових алергенів у США, а також другою за поширеністю причиною харчової алергії (після коров'ячого молока) в немовлят і дітей. Загальносвітові дані свідчать, що алергія на яйця вражає 0,5-2,5% маленьких дітей. Хороша новина полягає в тому, що приблизно 70% дітей переростають свою алергію до 16,5 років.

Чи потрібно уникати всіх форм яєць? Яйце складається з різних типів білків, які мають різні характеристики та можуть бути пов'язані з різним ризиком спричинення серйозних алергічних реакцій. Тоді як деякі люди мають алергію на всі види яєць (сирі, варені та запечені), високий відсоток дітей, які страждають на алергію, можуть переносити термічно оброблені яйця, наприклад у випічці, оскільки висока температура руйнує білки, що зумовлюють алергію. Для інших пацієнтів слід уникати яєць у всіх формах, оскільки це потенційно може спричинити серйозну реакцію (анафілаксію). Специфічний профіль ризику залежить від білків,

ТАБЛИЦЯ. Результати досліджень ImmunoCAP

Пацієнт:	Марія	Лаб. № замовлення:		
Дата народження:	2023	Код замовлення:		
Стать:	жіноча	Дата замовлення:		
Коментарі:				
Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення	Коментарі
Молекулярний пакет «Яйце»				
Первинна проба: венозна кров				
Специфічні IgE, яєчний жовток (f75)	0,01 Клас 0	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено				
Алергокомпонент яйця nGal d 1, яєчний овомукоїд, IgE (f233)	4,2 Клас 3	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Виявлено сенсибілізацію				
Алергокомпонент яйця nGal d 4, яєчний лізоцим, IgE (k208)	0,02 Клас 0	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено				
Алергокомпонент яйця nGal d 3, яєчний кональбумін, IgE (f323)	0,01 Клас 0	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено				
Алергокомпонент яйця nGal d 2, яєчний овальбумін, IgE (f232)	0,01 Клас 0	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсибілізації не виявлено				

на які є алергія. Знання про білки або компоненти кожного алергену, які спричиняють симптоми алергії, може допомогти скласти відповідний план лікування. Зважаючи на ці знання й анамнез, лікар може запропонувати тест на специфічний компонент IgE, який може допомогти виявити потенційний профіль ризику.

Тяжкість алергії на яйця може коливатися від легкої до значної та здатна змінюватися з часом, що призводить до легких симптомів під час одного епізоду й серйозних симптомів – під час іншого. Незважаючи на те що симптоми харчової алергії можуть виникнути впродовж кількох хвилин – кількох годин після прийому їжі, більшість із них з'являються протягом 2 годин. Симптоми можуть уражати шкіру, шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну систему та дихальні шляхи. Серед них:

- біль у животі, діарея, нудота, блювання, спазми в животі;
- кропив'янка (алергічна кропив'янка), свербіж, екзема;
- хрипи, закладеність носа, задишка, повторюваний кашель;
- шок, колапс;
- стиснення в грудях, осиплість голосу, проблеми з ковтанням;
- блідість або синюшність шкіри;
- запаморочення, непритомність, слабкий пульс;
- анафілаксія (потенційно небезпечна для життя реакція).

У дітей алергія на яйця нерідко спричиняє атопічний дерматит (екзему). Повідомлялося про алергічні реакції, в тому числі кропив'янку, навіть при доторках до яйця.

Як дізнатися, чи має пацієнт алергію? У поєднанні з анамнестичними даними шкірний прик-тест або специфічний аналіз крові ImmunoCAP може допомогти визначити, чи має пацієнт алергію на певний алерген. Оскільки деякі діти з алергією на яйця можуть перерости свою алергію, їжу, що містить цей алерген, можна буде знову ввести. Тому для відстеження будь-яких змін на шляху до переростання алергії на яйця рекомендуються періодичне повторне тестування й оральні провокаційні проби.

Чи може пацієнт бути чутливим до інших алергенів? Деякі люди з алергією на яйця також можуть мати симптоми алергії при вживанні інших, здавалося би, не пов'язаних з яйцями продуктів. Це називається перехресною реакцією, що виникає, коли імунна система організму ідентифікує білки або компоненти різних речовин як структурно схожі чи біологічно споріднені, таким чином спричиняючи реакцію. Найпоширенішою перехресною реакцією при алергії на курячі яйця є алергія

на яйця інших птахів (перепілки, індички, качки, гуски, чайки). Перехресна реактивність до курячого м'яса трапляється рідко.

У чому містяться алергени яйця? Хоча люди, які страждають на алергію, можуть мати алергію лише на одну частину яйця, тобто жовток або білок, неможливо повністю відокремити їх без перехресного зараження. Тож люди з алергією на яйця мають бути обережними з усіма частинами яйця. Особам з алергією на яйця слід також уникати таких компонентів, як альбумін, аповітелін, заміниники яєць без холестерину, коагулянт, сухі яєчні речовини, яєчний порошок, яєчний білок, яєчний жовток, яєчна піна, яєчний лікер, емульгатор, заміниники жиру, глобулін, лецитин, ліветин, лізоцим, порошок для меренги, овальбумін, овоглобулін, овомуцин, овомукоїд, овотрансферин, овотелін, кремнієвий альбумінат, симплекс, сурімі, вітелін. До продуктів, які можуть містити яйця, належать хлібобулочні вироби, суміші для випікання, тісто, деякі соуси, бульйон, сухі сніданки, борошно для тортів, цукерки, печиво, вершкові начинки, заварний крем, яєчна локшина, яєчний лікер, французькі тости, морозиво, лимонний курд, макарони, какао-напої, зефір, майонез, меренги, кекси, локшина, омлети, млинці, оброблені м'ясні продукти (болоньєзе, м'ясний рулет, фрикадельки, сосиски), пудинги, салатні заправки, шербети, суфле, супи, солодощі (помадки, трюфелі), рахат-лукум, вафлі та вина. Яєчні білки також можна знайти в шампунях, косметичці та фармацевтичних препаратах (наприклад, проносних засобах). Окрім того, ризик перехресного зараження можуть становити поверхні для смаження. Наприклад, якщо яйця смажать на сковороді в ресторані, то гамбургер, смажений на тій самій поверхні, може бути забруднений яєчним білком, якщо поверхня не була належним чином очищена.

Уже маєте результати тесту ImmunoCAP на специфічний IgE до компонентів яйця? Результати тестування на компоненти включатимуть назву компонентів (серію літер і цифр та/або назву), а також коротку інформацію, котру можна використовувати як довідковий матеріал. Наприклад:

nGal d 1 (овомукоїд):

- стійкий до нагрівання, ризик реакції на всі форми яєць;
- високий рівень IgE може вказувати на те, що алергія навряд чи мине;

nGal d 2 (овальбумін):

- чутливий до високої температури, можна вживати інтенсивно приготовані яйця;
- ризик клінічної реакції на сире або злегка варене яйце та певні вакцини;

nGal d 3 (кональбумін):

- чутливий до нагрівання, термічно оброблені яйця (запечені) можуть нормально переноситися;



 **ImmunoCAP**
Is it allergy?

nGal d 4 (лізоцим):

- чутливий до нагрівання, термічно оброблені яйця (запечені) можуть нормально переноситися;
- зверніть увагу, що лізоцим може використовуватись як добавка в деяких фармацевтичних продуктах.

Слід зауважити, що лікар повинен інтерпретувати результати тесту в контексті анамнезу хвороби.

Тестування ImmunoCap дає змогу встановити ймовірність тяжкої алергічної реакції. Оскільки харчові алергічні реакції непередбачувані, а симптоми варіюють від місцевих реакцій до системних, рекомендується розглянути можливість призначення адреналіну всім пацієнтам з IgE-опосередкованою харчовою алергією. Яйце є тригером 7-12% усіх випадків анафілаксії в дітей. За наявності бронхіальної астми ризик тяжкої реакції є вищим. Порівняно зі вживанням добре зварених яєць споживання сирих або недоварених яєць може спричинити серйозніші реакції.

Отже, рекомендації для пацієнта будуть такими:

- уникнення контакту з алергеном;
- уважне ставлення до етикеток (у тому числі написів «може містити») продуктів та уникнення всіх харчових і нехарчових продуктів, що містять будь-яку форму алергену. Якщо список інгредієнтів невідомий, безпечніше уникати цього продукту;
- уникнення перехресного зараження під час приготування їжі шляхом використання двох комплектів кухонного посуду, один з яких слугує виключно для алергіків. Між використаннями весь посуд і приладдя слід мити в гарячій воді з милом;
- складання покрокового плану дій на випадок ненавмисного вживання алергену. Друковану версію плану слід завжди носити із собою;
- обговорення з шеф-кухарями ресторанів своєї алергії та замовлення просто приготовленої їжі, яка не містить жодної форми алергену;
- уникнення десертів, оскільки вони часто містять харчові алергени або контактували з ними;

- завчасне планування поїздок із забезпеченням керованості алергії в дорозі;
- носіння медичного браслета із зазначеними алергенами;
- носіння із собою ліків, рекомендованих лікарем, і ліків для екстреної допомоги.

Для полегшення симптомів лікар може призначити:

- автоін'єктор адреналіну для застосування при гострій тяжкій реакції (анафілаксії);
- антигістамінні препарати для полегшення легких симптомів (наприклад, свербіжу);
- бронходилататор (сальбутамол) як додаткову терапію респіраторних симптомів (особливо в пацієнтів із бронхоспазмом або астмою в анамнезі). План невідкладної допомоги за алергічної реакції й ознак шоку є таким:

- викличте швидку допомогу;
- переконайтеся, що постраждалий лежить із піднятими ногами;
- при будь-яких явних ознаках анафілаксії негайно введіть адреналін;
- перевірте пульс і дихання постраждалого та, якщо потрібно, проведіть серцево-легеневу реанімацію або інші заходи першої допомоги.

Отже, завдяки ImmunoCAP пацієнт матиме дійсно достовірний кількісний результат тесту та додаткові переваги:

- знання про алерген;
- пацієнт не звертається до Google;
- зменшення тривоги (пацієнт не шукає лікаря в месенджерах для заспокоєння до візиту);
- чітко сформований список питань, які потрібно уточнити;
- готовність до подальшого обстеження та призначення алергеноспецифічної імунотерапії.

Загалом поєднання точності ImmunoCAP і всебічних знань про алергени є першим кроком на шляху пацієнта до життя без алергії, для успішного подолання котрої лікар, пацієнт і лабораторія мають бути партнерами. Отримані в лабораторії роз'яснення щодо алергенів допомагають лікарям і пацієнтам знайти швидке взаєморозуміння та сприяють ефективному лікуванню.

КОНСЕНСУС ВСЕСВІТНЬОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ АЛЕРГІЇ (WAO) ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖКОСТІ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ



Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Харчова алергія (ХА) – це вагома проблема громадського здоров'я, поширеність якої становить близько 10% загальної популяції світу. Цей патологічний стан асоціюється зі значним емоційним, соціальним і фінансовим тягарем, а також із надмірним навантаженням на систему охорони здоров'я. ХА включає широкий спектр фенотипів і ступенів тяжкості, що відображається в значній варіабельності спричинених харчовими алергенами клінічних проявів і доз цих алергенів, достатніх для провокації реакції.

Діагностика ХА є складною. Найчастіше застосовуються шкірний прик-тест і визначення специфічних імуноглобулінів E (IgE), але золотим стандартом залишається пероральна провокаційна проба, хоча цей метод і має низку обмежень (ризик тяжких реакцій, висока вартість, низька відтворюваність). Оскільки результати сенсibilізаційних тестів не корелюють із тяжкістю реакції під час провокаційних проб, існує потреба в надійних біомаркерах, здатних допомогти передбачити ризик алергеноспецифічних реакцій та їхню тяжкість.

Повноцінне визначення ХА як багатогранної хвороби дотепер відсутнє, що перешкоджає наданню оптимальної медичної допомоги. У зв'язку із цим Всесвітня організація алергії започаткувала проєкт створення міжнародної системи визначення та класифікації тяжкості ХА (DEfinition of Food Allergy SEverity, DEFASE). Із цією метою робоча група з 54 експертів сформувала основні положення консенсусу й узгодила їх шляхом голосування. Зокрема, для оцінки тяжкості ХА запропоновано враховувати бальну оцінку за різними доменами (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Оцінка тяжкості ХА

Домен	Незначної тяжкості (1 бал за кожен домен)	Помірної тяжкості (2 бали за кожен домен)	Тяжка (3 бали за кожен домен)
Симптоми/ознаки найтяжчої з попередніх реакцій ^{1,2}	Лише шкірні (генералізований свербіж, припливи жару, кропив'янка, ангіонабряк) та/або помірні шлунково-кишкові (свербіж чи поколювання слизової оболонки порожнини рота, незначний набряк губ, нудота чи 1-3 епізоди блювання, незначний біль у животі) симптоми та/або ринокон'юнктивіт	Ларингеальні симптоми та/або симптоми з боку нижніх дихальних шляхів та/або шлунково-кишкові (стійкий колькоподібний біль у животі, ≥4 епізоди блювання та/або діареї) чи кардіоваскулярні симптоми й ознаки	Дихальна недостатність та/або недостатність кровообігу
Мінімальна терапія, потрібна для лікування ¹ найтяжчої з попередніх реакцій	Потреби в адреналіні раніше не було*. Застосовувалася лише симптоматична терапія (місцеві та системні антигістамінні засоби)	Реакція (-і) завжди видимо відповідала (-и) на щонайбільше 2 дози внутрішньом'язового адреналіну*	Для лікування реакції призначався щонайменше один наведений нижче вид лікування: • понад 2 дози адреналіну (відповідно до потреби)* • інтенсивна терапія (вентиляція під позитивним тиском, інтубація, внутрішньовенне застосування вазопресорів, екстракорпоральна мембранна оксигенація)*

Доза, яка спричинила реакцію ¹	>ED20	ED05-ED20	≤ED05
Якість життя наразі, асоційована з ХА ² (потреба в уникненні алергенів, дієтичні обмеження, емоційний вплив, ризик випадкового контакту з алергеном, стан здоров'я, асоційований із ХА, соціальні обмеження)	Відсутність / мінімальний вплив (0-1,99 за 6-бальною шкалою)	Помірний вплив (2-3,99 за 6-бальною шкалою)	Значний вплив (≥4 за 6-бальною шкалою)
Вплив тяжкості ХА на стан здоров'я й економічний її вплив наразі (безпосередні витрати на охорону здоров'я й інші економічні сектори, непрямі витрати)	Відсутність / мінімальний вплив (ES ≤30)	Помірний вплив (ES 31-60)	Значний вплив (ES ≥61)

Примітки. Сумарна оцінка ≤6 балів свідчить про легку ХА, 7-12 балів – про помірно тяжку, ≥12 балів – про тяжку. ED05 і ED20 – дози, які очікувано спричиняють об'єктивні алергічні симптоми в 5 та 20% популяції осіб з алергією відповідно. ES – оцінка економічного тягаря (див. нижче).

¹ Показники, які слід оцінювати в середньому за останні 3 роки (або менше, якщо анамнез ХА є коротким).

² Для пацієнтів із множинними симптомами тяжкості реакції слід оцінювати за найтяжчим симптомом.

* При індукованій харчовими продуктами анафілаксії.

Перед тим як оцінювати тяжкість ХА, слід виключити ситуації, які складно контролювати:

- неможливість визначити тригерні харчові алергени;
- відсутність підтримки щодо самоконтролю пацієнта, його батьків або родини (тобто відсутність навчання та підтримувальних заходів, які медичний персонал проводить для підвищення впевненості й покращення навиків пацієнта стосовно контролю свого алергічного захворювання, в тому числі регулярної оцінки прогресу та проблем, установлення цілей і допомоги у вирішенні проблем);
- невдача самоконтролю, відсутність підготовки до менеджменту алергічних реакцій (відсутність плану дій на випадок їх виникнення), неможливість уникнення тригерних алергенів, неможливість пролікувати реакцію належним чином, неспроможність пацієнта чи його батьків/родини ефективно контролювати алергічне захворювання, включаючи симптоми, реакції, їхні фізичні

й соціальні наслідки, неспроможність проводити лікування та впроваджувати зміни способу життя (уникати алергенів, читати підписи на упаковках харчових продуктів, носити із собою адреналін тощо).

Якщо наведені вище чинники відсутні, алергічні реакції пацієнта можна поділяти на легкі, помірно тяжкі й тяжкі. Натомість, якщо наявний будь-який із цих чинників, тяжкість алергічної реакції можна визначати лише після його усунення.

Пацієнти, в яких спостерігалася близька до фатальної алергічна реакція, що потребувала лікування у відділенні інтенсивної терапії, протягом життя вважаються особами з тяжкою ХА.

Окрема робоча група, яка включала фахівців із 15 країн, працювала з економічним аспектом оцінки тяжкості ХА, сформувавши шкалу тяжкості економічного впливу ХА (табл. 2). Для оцінки економічного тягаря ХА значення кожного показника слід помножити на кількість таких випадків протягом останнього року.

ТАБЛИЦЯ 2. Розрахунок економічного тягаря ХА

Показник	Бали	Кількість таких випадків	Сума
Амбулаторний візит до алерголога протягом минулого року	2,5		
Інший амбулаторний візит, пов'язаний із ХА (дієтолог, психолог)	1		
Візит до сімейного лікаря чи педіатра, пов'язаний із ХА	1,2		
Проведені сироваткові тести з екстрактами алергенів протягом минулого року	1,5		
Проведені молекулярні діагностичні тести протягом минулого року	3		
Проведені шкірні тести протягом минулого року	1		
Проведені тести <i>in vivo</i> (пероральні провокаційні проби) протягом минулого року	6,5		
Відвідування відділення невідкладної терапії, пов'язані з ХА, протягом минулого року	8,5		
Госпіталізації до відділення невідкладної терапії, пов'язані з ХА, протягом минулого року	20		
Виклики швидкої медичної допомоги, пов'язані з ХА, протягом минулого року	5		
Дні, проведені у відділенні інтенсивної терапії у зв'язку з ХА, протягом усього життя	33		
Кількість призначених автоін'єкцій адреналіну у зв'язку з ХА протягом минулого року	2,5		

◆ Висновки

Цей консенсус являє собою першу спробу узгодження визначення тяжкості ХА в дорослих і дітей на підставі симптомів й аспектів, не пов'язаних із симптомами. Незважаючи на обмеження, асоційовані зі складністю питання, це визначення буде корисним для встановлення меж необхідних діагностичних і лікувальних заходів у разі ХА.

Запропонована шкала ґрунтується на наявній доказовій базі й експертних поглядах і може

виступати основою для визначення тягаря ХА, хоча для встановлення методів вибору пацієнтів – кандидатів для специфічних лікувальних підходів потрібні подальші дослідження. Ця шкала також потребує зовнішньої валідації й адаптації до різних харчових алергенів, різних популяцій і різних умов. Удосконалення та стандартизація визначень і підходів до класифікації ХА разом зі спільним прийняттям рішень у співпраці з пацієнтами та їхніми сім'ями дадуть змогу прицільніше допомагати особам із ХА, мінімізуючи тягар хвороби.

Література

Arasi S., et al. WAO consensus on DEfinition of Food Allergy SEverity (DEFASE). *World Allergy Organization Journal*. 2023; 16: 100753. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100753.

АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ХА

Як було вказано в консенсусі, важливим завданням лікаря є навчання пацієнта самостійному менеджменту алергічних реакцій. Із цією метою доцільно скласти разом із пацієнтом план дій і оформити його в письмовому вигляді. Наприклад, нетяжкі ХА пацієнт може долати самостійно, приймаючи антигістамінні препарати (АГП).

Відомим АГП II покоління є цетиризин, який було схвалено Управлінням із контролю продовольства та медикаментів США (FDA) як рецептурний препарат у 1995 р. і як безрецептурний – у 2007 р. Цетиризин схвалено для лікування цілорічного алергічного риніту та кропив'янки в дорослих і дітей віком понад 6 місяців (у відповідній дитячій формі) та для лікування сезонних алергій у дорослих і дітей віком понад 2 роки (Naqvi A., Gerriets V., 2023). Відповідно до рекомендацій Американської академії алергії, астми й імунології / Американського коледжу алергії, астми й імунології (AAAAI/ACAAI, 2015) цетиризин може застосовуватися при анафілаксії як доповнення до адреналіну.

Цетиризин являє собою антагоніст периферичних гістамінових H_1 -рецепторів швидкої дії, який є одним із найселективніших у своєму класі (Gillard M. et al., 2003). Цетиризину притаманний малий обсяг розподілу, що є вагомою перевагою для АГП, оскільки препарати з малим обсягом розподілу протягом тривалого часу перебувають поблизу клітин, а це дає змогу активно впливати на позаклітинні рецептори та реалізувати антигістамінний ефект (Tillement J.-P., 2000). Висока афінність і селективність до H_1 -рецепторів забезпечують цетиризину швидкий початок дії, потужний ефект і більшу тривалість дії порівняно з іншими АГП (Gillard M. et al., 2003). Завдяки антагонізму до H_1 -рецепторів цетиризин протидіє реалізації ефектів гістаміну та зменшує проникність судин, запобігаючи виходу рідини з капілярів у тканини. Продемонстровано також протизапальні властивості цетиризину та його здатність запобігати міграції нейтрофілів й еозинофілів (Naqvi A., Gerriets V., 2023).

Концентрація цетиризину сягає піку приблизно через 1 годину після вживання, а його ефекти розвиваються через 20-60 хвилин після прийому таблетки та зберігаються протягом 24 годин. Важливо, що цетиризин не є субстратом системи цитохрому P450, що мінімізує ймовірність міжлікарських взаємодій для цього препарату. На біодоступність цетиризину не впливає вживання їжі (Naqvi A., Gerriets V., 2023), тому цей препарат можна вживати одразу після того, як продукт, що спровокував алергічну реакцію, потрапив у шлунок.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 64 пацієнтів із ХА порівнювалися ефективність і безпека цетиризину та дифенгідраміну. Середній час до зникнення висипки та свербіж, які виникали після пероральної провокаційної проби, на тлі застосування цетиризину становив $40,8 \pm 22,11$ та $31,3 \pm 20,07$ хвилини відповідно; для дифенгідраміну результати були подібними. На відміну від профілю ефективності профіль побічних ефектів порівнюваних препаратів відрізнявся: в групі дифенгідраміну седацію відзначали 28,6% учасників, а в групі цетиризину – лише 17,1%. Автори дійшли висновку, що в лікуванні гострих ХА цетиризин має перевагу над дифенгідраміном, оскільки має такі переваги, як довша тривалість дії та менша ймовірність седативного впливу (Park J.H. et al., 2011).

Підсумовуючи вищесказане, можна дійти висновку, що основою лікування всіх алергічних захворювань лишаються модифікація способу життя з уникненням алергенів і застосування АГП. Одним із найширше застосовуваних ефективних АГП II покоління є цетиризин.

ЦЕТРИН® ДІЄ В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*

З ЦЕТРИН® Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії³



- Максимальна концентрація цетиризину поблизу H1-рецепторів^{1,2}
- Біодоступність цетиризину не залежить від прийому їжі⁵
- Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій⁴



1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology, 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). <https://www.karger.com/Article/FullText/351843>, дата звернення: 11.08.2022. 2. J.-P. Tillement. Пріоритетні переваги H1-блокаторів з низьким об'ємом розподілення. [http://kiai.com.ua/wp-content/uploads/2014/4/20\(73\)/86076599.pdf](http://kiai.com.ua/wp-content/uploads/2014/4/20(73)/86076599.pdf), дата звернення: 11.08.2022. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину настає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антипірином, псевдофедрин, кетоназол, еритромином, азитромином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою <https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html>, дата звернення: 11.08.2022. 5. Згідно інструкції до медичного застосування таблеток Цетрин, яка не впливає на повноту його всмоктування. * Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на H1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічна імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ, 2006. С. 713. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Форма випуску: таблетки вкриті оболонкою по 10мг №20 (2х 10), №30 (3х10) в блистерах. РС № UA/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії – необмежений. Виробник «Др.Реддіс Лабораторіс Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др.Реддіс Лабораторіс» 03131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Відпускається без рецепта. Реклама лікарського засобу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів або матеріалах, які розповсюджуються на спеціалізованих заходах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. На фото зображено дитину старше 6 років. СЕІ-29-01-2024-6-2-01С.



НІКСАР®

Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,*, 2, ++, 3}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



**1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹**

**1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²**



від 6 до 11 років¹



з 12 років²

Біластин «Уособлює еволюцію досліджень антигістамінних препаратів стосовно їхньої як ефективності, так і безпеки»⁴

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної (ідиопатичної) кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середнім або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з новими переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Лімітсдс енд Сервісес С.р.Л. Місцезаходження. Лейпциг-штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Каліто ді Піве, 67100 П'Авіліа (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® за твердженням Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М. UA/13866/01/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначеної в розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідиопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,3%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із порушеннями або тяжкими порушеннями функцій нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з новими переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. А. Менаріні Мануфактурінг Лімітсдс енд Сервісес С.р.Л. Місцезаходження. Віа Каліто ді Піве, 67100 П'Авіліа (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг від 16.05.2022 № 814 РП. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 814 РП. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. NPUA/13866/01/01. 3. <https://biolastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата входу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

UA_NIK-027-2023_V1_Пит. Затверджено 31.10.2023.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**