

- Холодова кропив'янка: сучасне розуміння, принципи діагностики та лікування
- Локальний алергічний риніт як новий ендотип хронічного риніту: огляд літератури
- Оновлена інформація щодо останніх нововведень і досягнень у сфері харчової алергії

Кларитин® — оригінальний лоратадин,



неседативний антигістамінний засіб, що допомагає пацієнтам боротися з симптомами алергічного риніту та кропив'янки



**Один прийом
на добу**



**Тривалість
ефекту — 24 години**



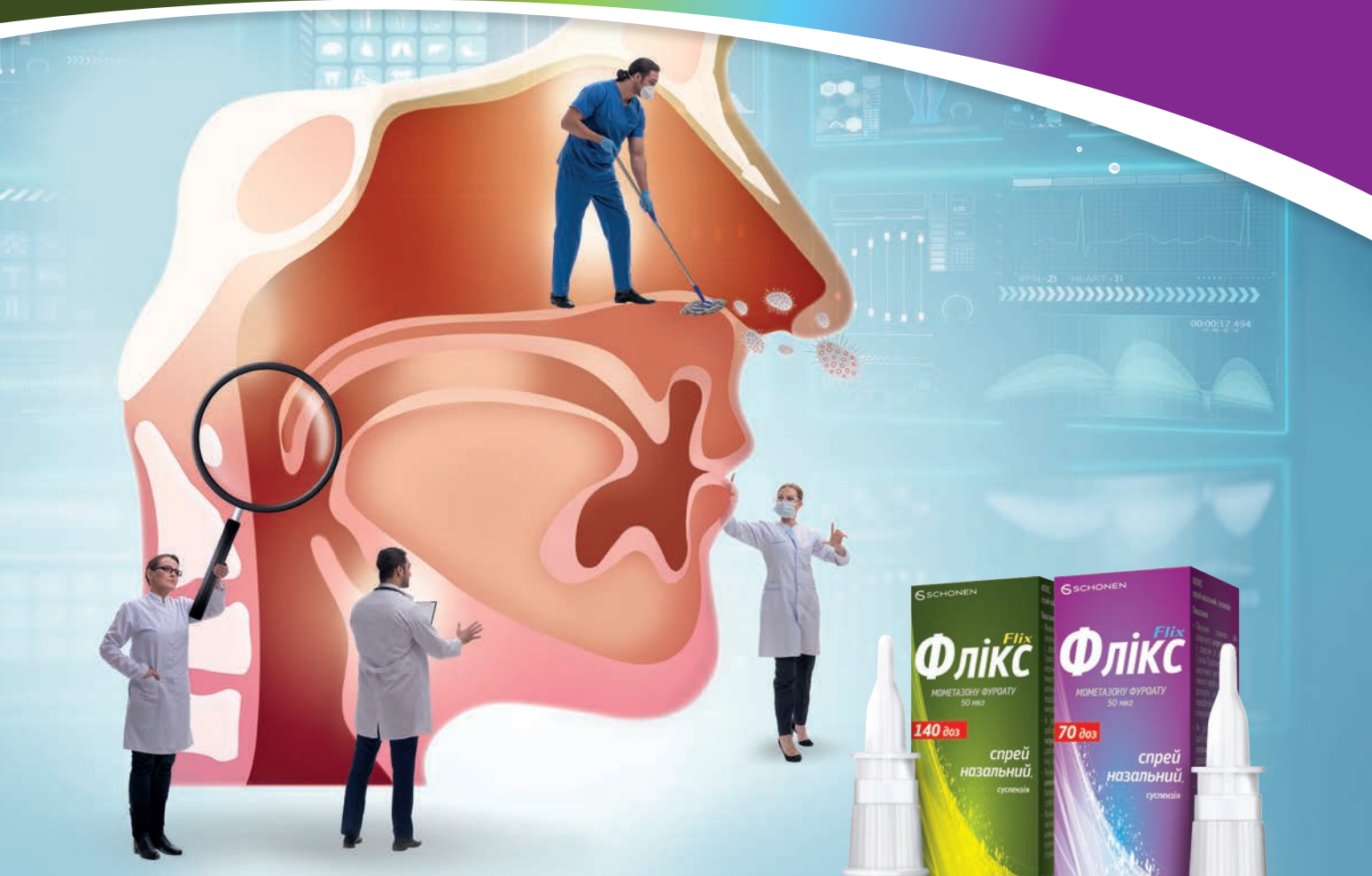
**Не викликав сонливості
у 98,8% користувачів¹**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кларитин®, таблетки по 10 мг. РПН:UA/10060/01/01. <http://www.drhz.com.ua/>
Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Кларитин® таблетки РПН:UA/10060/01/01 від 08.05.2019. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією, що додається до лікарського засобу.
ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал 4-Б

- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – від 2 років**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – від 12 років**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – від 18 років¹**

МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ 50 мкг
спрей назальний, суспензія

Флікс^{Flix}



ПОТУЖНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ
ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ²
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ³



1. Вікові рекомендації для застосування, згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 3. Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів. Інформація про лікарський засіб, ФЛІКС спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз). Склад: діюча речовина: мометазону фуруат; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуруату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуруату. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Фармакологічні властивості. Мометазону фуруат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуруату виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. Умови відпуску. За рецептом. Виробник: «АБДІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Р.П. МОЗ України: №UA/13463/01/01. Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • DMUA.Flix.20.09.01.

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 24.11.2023 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!

Супрастин®

хлоропірамін

ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ

максимум терапевтичного ефекту в межах першої години після прийому
виражена протисвербіжна дія



*Розчин для ін'єкцій Супрастин® можуть вводити лікар або медична сестра. Розчин Супрастин® вводять внутрішньом'язово. При гострих, тяжких алергічних реакціях рекомендовано розпочинати лікування з внутрішньовенного введення Супрастину®, потім переходити на внутрішньом'язове або пероральний прийом таблеток. Тривалість лікування визначає лікар. Діюча речовина — хлоропірамін. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТС R06A C03. Супрастин таблетки Р.П. № UA/9251/01/01, Супрастин ампули Р.П. № UA/0322/01/01. Умови відпуску: ампули — за рецептом, таблетки — без рецепта. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.
Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



У номері:

ALLERGYREVIEW

- 6 Локальний алергічний риніт як новий ендотип хронічного риніту: огляд літератури
- 29 Бактеріальні лізати при алергічних захворюваннях: доцільність і безпека застосування
- 59 Медикаментозна алергія: практичне оновлення 2022 р. Хіміотерапевтичні засоби для лікування раку

ІЗ ПРАКТИКИ ЛІКАРЯ-АЛЕРГОЛОГА

- 11 Алергічний риніт і вагітність. Як діагностувати та лікувати? Розбір клінічного випадку

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 17 Холодова кропив'янка: сучасне розуміння, принципи діагностики та лікування
- 40 Пробіотик для профілактики антибіотик-асоційованої діареї: вибір згідно з даними доказової медицини та положеннями міжнародних настанов

КЛІНІЧНА ТЕРАПІЯ

- 34 Оновлена інформація щодо останніх нововведень і досягнень у сфері харчової алергії

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 46 Тактика ведення пацієнтів із постінфекційним кашлем

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 51 Кліщі як причина розвитку коморбідної алергопатології: клінічний випадок

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

- 54 Інтеграція результатів тесту на алергію *in vitro* й аналіз співвідношень цих результатів у діагностиці та лікуванні пацієнтів з алергією (INTEGRA)



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 X09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою 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 середніми або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин слід застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. Менаріні Фарма ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Лімітед енд Сервісес С.р.Л. Місцезаходження. Рейнгольцштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Взаємодія з їжею. 67100 Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® заведеної Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М.П.УА/13866/01/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та 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, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відомо, що діти (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, були порівнянні з відомими пацієнтами, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). 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 помірними 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 повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Лімітед енд Сервісес С.р.Л. Місцезаходження. В'я Калло ді Піце, 67100 Італія (АК). Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 № 68 РП. М.П.УА/13866/02/01. 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг заведена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 68 РП. М.П.УА/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® заведена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М.П.УА/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата виходу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1. М.П.УА_0027-2023_V1_Print. Затверджено 31.10.2023.



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

ЛОКАЛЬНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ ЯК НОВИЙ ЕНДОТИП ХРОНІЧНОГО РИНІТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хронічний риніт (ХР) поділяється на алергічний (АР) і неалергічний (НАР). АР зумовлюється реакцією на алергени, опосередкованою імунoglobulinом E (IgE), тоді як НАР характеризується відсутністю алергічної сенсibilізації. У літературі описано випадки незвичного перебігу АР із наявністю локального IgE в слизовій оболонці носа та позитивною відповіддю на назальний провокаційний алергенний тест, але без атопії в анамнезі. Цей стан нещодавно було визначено як локальний АР (ЛАР), який, імовірно, є новим різновидом ХР. ЛАР визначають як фенотип АР, що характеризується локалізованою назальною алергічною реакцією, а також негативними результатами шкірного алергенного прик-тесту та відсутністю специфічного IgE в сироватці крові. Діагноз ЛАР ґрунтується на позитивній відповіді на назальний алергенний тест. У цьому огляді літератури представлено новітні дані про патофізіологію, епідеміологію, клінічний перебіг, діагностику та лікування ЛАР, а також його місце в класифікації ринітів як незалежного ендотипу ХР.

Визначення риніту та його підтипів

Риніт – це загальний термін, який описує назальні симптоми, що виникають унаслідок запалення слизової оболонки носа. ХР є поширеним захворюванням із двома основними фенотипами – АР і НАР. АР асоціюється з назальними проявами риніту, котрі зумовлені опосередкованою IgE реакцією на вплив алергенів, тоді як НАР – це гетерогенна група назальних симптомів без алергічної сенсibilізації.

АР може бути діагностований за допомогою шкірних або сироваткових тестів (зокрема, визначення IgE) та має чітко зрозумілу патофізіологію, тоді як НАР не має доступних діагностичних інструментів і чітких терапевтичних протоколів лікування й зазвичай є діагнозом виключення. Крім того, в пацієнтів із діагнозом АР може спостерігатися супутній НАР.

ЛАР – це новий ендотип АР, що характеризується виробленням специфічних назальних IgE-антитіл. В основі ЛАР лежить місцева назальна запальна реакція 2 типу (Т2) з участю тучних клітин, еозинофілів,

IgE, В- і Т-клітин. Пацієнти з ЛАР демонструють позитивну відповідь на назальний провокаційний алергенний тест у вигляді продукції назального IgE, триптази та катіонного білка еозинофілів після контакту з аероалергенами, але не мають ознак системної атопії.

Згідно з останніми дослідженнями ЛАР може бути діагностований у понад 45% пацієнтів, яким раніше було встановлено діагноз НАР (Rondón et al., 2011). ЛАР, подібно до АР, за різними класифікаціями поділяється на сезонний і цілорічний, інтермітентний і персистивний, а також легкий, середньотяжкий і тяжкий.

Як окремий ендотип ХР, ЛАР демонструє й симптоми, характерні для АР (назальна обструкція, ринорея, чхання, свербіж), і негативні результати шкірних прик-тестів та/або тестів на сироватковий IgE, наявність локального IgE та катіонного білка еозинофілів після контакту з аероалергенами, а також позитивний результат назального провокаційного алергенного тесту (рис.).



Рис. Назальні симптоми при ХР

Епідеміологія ЛАР

За даними літератури, поширеність ЛАР становить близько 25,7%. Він трапляється переважно в жінок і асоціюється з міським способом життя й обтяженим сімейним анамнезом з atopії (Rondón et al., 2012). Зокрема, в дослідженні, проведеному Hamizan і співавт. за участю 3400 осіб, повідомляється про 24,7% імовірність позитивного назального провокаційного алергенного тесту в пацієнтів із ринітом і негативними результатами шкірних прик-тестів і тестів на визначення сироваткового IgE. В іншому дослідженні тих самих авторів повідомляється про 10,2% частоту виявлення назального IgE серед 648 осіб із НАР (Hamizan et al., 2017, 2019).

ЛАР є поширенішим у середземноморських і західних країнах порівняно з країнами Північної та Східної Європи (Vardouniotis et al., 2020). ЛАР часто описують у дорослих, тоді як опис цього ендотипу в дітей трапляється рідко (Arasi et al., 2016). Проте поширеність ЛАР у дитячій популяції є вищою в західних країнах (36,7-66,6%) порівняно зі східними. За даними найбільшого дослідження ЛАР у педіатричній популяції (за участю 121 дитини зі встановленим діагнозом НАР і симптомами сезонного риніту) було описано ЛАР із сенсibiliзацією до декількох видів пилку (*Phleum spp.*, *Artemisia spp.* і берези) та позитивними назальними провокаційними тестами в 17 (16,6%), 6 (5,9%) та 9 (8,9%) пацієнтів відповідно (Krajewska-Wojtyś et al., 2016).

Клінічні прояви ЛАР

Відповідно до останніх досліджень клінічна картина ЛАР характеризується назальними

симптомами (свербіж, водяниста ринорея тощо), виразність і перебіг яких подібні до таких АР. Пацієнти з ЛАР зазвичай страждають на ХР із супутніми захворюваннями, проте не було відзначено асоціації ЛАР із тютюнопалінням (Rondón et al., 2012).

Найчастішим алергеном, асоційованим із ЛАР, є пиловий кліщ *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) (Powe et al., 2010; Rondón et al., 2014). За даними Tantilipikorn і співавт., Dp-асоційований ЛАР було виявлено у 24,2% дорослих учасників дослідження, що мали діагноз ХР і негативний результат шкірних прик-тестів (Tantilipikorn et al., 2021). Перебіг ЛАР описують як помірно тяжкий і персистивний, головним симптомом цього підтипу риніту є чхання, що відзначається частіше, ніж у разі НАР (Tantilipikorn et al., 2021). Існують докази можливого прогресування ЛАР до АР (Arasi et al., 2016; Becker et al., 2016). Перебіг ЛАР із часом має тенденцію до погіршення, з негативним впливом на якість життя пацієнта, появою персистивного риніту щораз вищого ступеня тяжкості, а також приєднанням кон'юнктивіти й астми (Rondón et al., 2017). Перші 5 років захворювання є критичним періодом із погляду розвитку ускладнень.

Ендотипи ХР

● ЛАР і АР

АР і ЛАР мають багато спільних клінічних ознак, як-от позитивна відповідь на назальний провокаційний алергенний тест, наявність маркерів локальної запальної реакції T2 (в тому числі IgE в назальному секреті), а також значна частота розвитку астми (Campro et al., 2019). Попри те що існує багато

подібностей між цими станами, згідно з даними сучасної літератури ЛАР не є першою стадією АР; утім, його слід розглядати як диференційний діагноз у пацієнтів будь-якого віку із симптомами, що вказують на АР, але без ознак системної atopії. Для ЛАР характерний прогресивний перебіг із погіршенням якості життя та підсиленням виразності назальних симптомів; також описано випадки приєднання ураження бронхів і нижніх дихальних шляхів (Bozek et al., 2020), появи позитивних результатів шкірних прик-тестів і виявлення сироваткового IgE протягом декількох років спостереження за пацієнтами з ЛАР (Rondón et al., 2009; Smurthwaite et al., 2009; Kato et al., 2014).

Незважаючи на щораз більший масив даних, що відокремлює ЛАР як самостійну клінічну одиницю, система класифікації АР і його впливу на астму (ARIA) не розглядає ЛАР як окреме захворювання (Bousquet et al., 2008).

● ЛАР і НАР

НАР – це гетерогенна група захворювань із хронічними назальними симптомами. Діагноз НАР встановлюється після виключення ендоназальної інфекції й ознак АР і ЛАР (Jacobs et al., 1981). ЛАР не можна вважати «ідіопатичним ринітом» у межах групи НАР, оскільки в його основі лежить IgE-опосередкована реакція, що спричиняється добре відомими алергенами (Rondón et al., 2012). Імовірно, пацієнти з ЛАР являють собою підгрупу пацієнтів, у яких раніше було встановлено діагноз неалергічного риніту з еозинофілією – NARES (Hellings et al., 2017).

● ЛАР і астма

За даними Terada та співавт., ЛАР був асоційований із супутніми симптомами астми у 20-47% пацієнтів; також 50% пацієнтів із ЛАР продемонстрували позитивний результат метахолінового тесту. Ці самі автори описують позитивні результати бронхіального провокаційного алергенного тесту у 28,8% пацієнтів із ЛАР та 83,3% пацієнтів з АР, але в пацієнтів із НАР і здорових осіб бронхіальний провокаційний тест був негативним (Terada et al., 2022). У 83,3% пацієнтів з АР та 57,9% пацієнтів із НАР було діагностовано бронхіальну астму.

● ЛАР і кон'юнктивіт

У деяких пацієнтів із ЛАР можуть спостерігатися офтальмологічні симптоми, як-от почервоніння, свербіж, слъозотеча та печіння після контакту з алергенами. За даними літератури, особи, сенсibilізовані до алергенів пилюк, є більш схильними до появи очних симптомів, аніж ті, хто реагує на пилових кліщів. В останніх літературних джерелах

описано офтальмологічний аналог ЛАР у неатопічних пацієнтів, що характеризується кон'юнктивітом і наявністю IgE в слъозі (Beken et al., 2020).

Діагностика ЛАР

Діагноз ХР встановлюється на підставі клінічного анамнезу й оцінки за допомогою передньої риноскопії й ендоскопії носа, які завжди треба проводити для виключення назальної інфекції, утворення кірок та/або анатомічних деформацій. Результати шкірних прик-тестів і титри алергеноспецифічного IgE в сироватці крові є визначальними для діагностики АР (Altıntoprak et al., 2017; Hellings et al., 2017).

Назальний провокаційний алергенний тест і вимірювання рівнів IgE в назальному секреті мають найбільше значення для диференційної діагностики ЛАР і НАР, тоді як назальне цитологічне дослідження або біопсія можуть допомогти відрізнити запальну етіологію від нейрогенної (Hellings et al., 2017). Еозинофільне запалення за відсутності системної алергії може бути спричинене ЛАР, НАР з еозинофілією (NARES) або непереносимістю ліків (Hellings et al., 2017). Отже, назальний провокаційний тест є вкрай важливим для оцінки в клінічних умовах гіперчутливості пацієнта до алергенів, розрізнення різних ендотипів риніту (АР, ЛАР, НАР, професійний риніт та ін.) і точної ідентифікації ЛАР, а також визначення тактики терапевтичного менеджменту, в тому числі складу алергеноспецифічної імунотерапії (ACIT). Позитивним результатом назального провокаційного алергенного тесту є індукція алергічних симптомів, як-от чхання, свербіж у носі, ринорея та назальна обструкція, після введення антигену в порожнину носа. Недоліками цього діагностичного методу є його невисока доступність і складність у застосуванні, потреба в спеціальному обладнанні та навчанні медичного персоналу, а також обмежена безпечність і відтворюваність, особливо в дітей (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

За відсутності системної atopії наявність назального sIgE та позитивної відповіді на назальний алергенний тест підтверджує діагноз ЛАР. За даними Colavita та співавт., вимірювання IgE в назальній промивній рідині є простим і швидким методом діагностики ЛАР у дітей (Colavita et al., 2017). IgE зазвичай визначають у рідині назального лаважу під час природної експозиції алергену або після проведення назального провокаційного тесту (Rondón et al., 2007, 2008).

Тест активації базофілів є ще одним методом діагностики ЛАР, який має чутливість 50-66% і специфічність >90% у визначенні сенсibilізації



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



ТАБЛИЦЯ. Диференційна діагностика ХР. Діагностичні маркери ендотипів риніту

ХР	Шкірний прик-тест	Сироваткові IgE	IgE носових виділень	Назальний провокаційний алергенний тест	Тест активації базофілів
АР	+	+ (-)	+ (-)	+	+
НАР	-	-	-	-	-
ЛАР	-	-	+ (-)	+	+ (-)

до алергенів пилового кліща та пилку. На відміну від вимірювання рівнів IgE порожнини носа тест активації базофілів не потребує попереднього проведення назального алергенного тесту для підвищення чутливості (Eguiluz-Gracia et al., 2020; Gómez et al., 2013).

Огляд методів лабораторної діагностики, що використовуються для диференційної діагностики ендотипів ХР, подано в таблиці.

Лікування ЛАР

Терапією першої лінії при ЛАР є назальні кортикостероїди або антигістамінні препарати в якості монотерапії, або в комбінації між собою (Eguiluz-Gracia et al., 2020, 2019). Результати рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували, що АСІТ допомагає досягти контролю над назальними й офтальмологічними симптомами, зменшити потребу в медикаментозному лікуванні та покращити якість життя в пацієнтів із ЛАР (Eguiluz-Gracia et al., 2020, 2019; Wojas et al., 2020). Також застосування АСІТ може покращити назальні та бронхіальні симптоми, зменшити необхідність симптоматичного лікування в пацієнтів із ЛАР і астмою (Cantone et al., 2022; Hoang et al., 2022; Bozek et al., 2022).

Коли АСІТ не дає змоги досягти очікуваного терапевтичного ефекту, можливе додаткове використання препаратів біологічної терапії. За даними нещодавніх досліджень, комбінація біологічних препаратів й АСІТ може сприяти кращому клінічному ефекту та довготривалому стану толерантності до специфічних алергенів (Bozek et al., 2022).

Зокрема, в ході дослідження, проведеного Bozek і співавт., було показано, що біологічні препарати можуть підвищити ефективність АСІТ у пацієнтів із тяжким перебігом ЛАР. У цьому дослідженні оцінювалася ефективність омалізумабу в пацієнтів із цілорічним тяжким ЛАР у поєднанні з АСІТ або без неї. За даними авторів, цей терапевтичний протокол достовірно знижував рівень назального й сироваткового IgE та клінічну відповідь на назальний провокаційний алергенний тест (Bozek et al., 2022).

Висновки

ЛАР – це запальне захворювання, спричинене локальною алергічною реакцією 2 типу з виділенням IgE в слизовій оболонці носа. ЛАР характеризується відсутністю системних проявів атопії, а також негативними результатами шкірного алергенного прик-тесту та відсутністю специфічного IgE в сироватці крові. Діагноз ЛАР ґрунтується на позитивній відповіді на назальний алергенний тест. Дані літератури поки що не є однозначними у визначенні ЛАР як самостійного ендотипу ХР, попри те що більшість нещодавніх публікацій виділяють ЛАР як самостійну клінічну одиницю.

Із клінічного погляду ЛАР, АР і НАР – це різновиди ХР, що характеризуються подібними клінічними симптомами, як-от ринорея, чхання, свербіж і назальна обструкція. Разом із тим існують деякі відмінності між цими трьома підтипами. Тоді як риносинусит, середній катаральний отит, порушення сну та зниження якості життя є характерними для всіх підтипів ХР, коморбідні алергічні захворювання, як-от астма та кон'юнктивіт, частіше асоціюються з АР і ЛАР. Також повідомляється про підсилення симптомів із боку бронхів і нижніх дихальних шляхів, появу позитивних результатів шкірних прик-тестів і виявлення сироваткового IgE протягом декількох років спостереження за пацієнтами з ЛАР.

Золотим стандартом діагностики ЛАР залишається назальний провокаційний тест з алергенами. Іншими методами діагностики є визначення титру IgE в секреті слизової оболонки носа, а також тест активації базофілів.

Оскільки АР і ЛАР мають багато спільних клінічних і патофізіологічних особливостей, можна екстраполювати досвід лікування АР на ЛАР. Першою лінією терапії ЛАР є назальні кортикостероїди або антигістамінні препарати в якості монотерапії, або в комбінації між собою. Також існують дані про позитивний вплив АСІТ разом з фармакотерапією на виразність назальних та очних симптомів і покращення якості життя в пацієнтів із ЛАР. Коли АСІТ не демонструє очікуваних клінічних результатів, можливе додаткове використання препаратів біологічної терапії, зокрема омалізумабу.

Література

Cantone E., Detoraki A., De Corso E. Local allergic rhinitis: a different rhinitis endotype? Literature overview. Appl. Sci. 2022; 12: 11141. doi: 10.3390/app122111141.

О.О. Наумова, кандидат медичних наук, Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ)

В.І. Опришко, доктор медичних наук, професор кафедри загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету

А.В. Прохач, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету, лікар-онколог першої кваліфікаційної категорії

АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ І ВАГІТНІСТЬ. ЯК ДІАГНОСТУВАТИ ТА ЛІКУВАТИ? РОЗБІР КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

На сьогодні алергічні захворювання є одними з найпоширеніших хвороб. Вони вражають від 18 до 30% жінок дітородного віку. У підлітковому віці спостерігається зсув ризику алергічних захворювань у бік жінок, хоча в дитинстві він вищий у чоловіків. Для діагностики алергії під час вагітності слід застосовувати переважно анамнестичне дослідження, а також тестування *in vitro*, тоді як шкірні або провокаційні тести варто відкласти до народження дитини. Лікування алергічного риніту (АР) під час вагітності не відрізняється від такого в загальній популяції. Уникнення тригерів є першим найважливішим кроком для лікування АР у вагітних. Основними засобами лікування є назальні кортикостероїди, пероральні антигістамінні препарати та їх комбінації.

На алергічні захворювання страждають від 18 до 30% жінок дітородного віку [1]. Близько 20% вагітних страждають на алергію, особливо на риніт і астму. Ці два стани часто присутні в однієї пацієнтки [2, 3]. Іншими захворюваннями, що часто ускладнюють вагітність, є алергічний кон'юнктивіт, гостра кропив'янка, анафілаксія, харчова алергія й алергія на ліки.

Найчастіше ми можемо діагностувати алергічні захворювання, зокрема АР, у жінок іще до вагітності, але можливий варіант, коли АР розвивається й під час вагітності, що накладає відбиток на його клінічний перебіг і зумовлює специфічні підходи до діагностики та лікування [4]. Оптимальне лікування цих розладів під час вагітності є життєво важливим для забезпечення добробуту матері й дитини.

До алергоцентру в серпні звернулася жінка 29 років на 6-му місяці вагітності зі скаргами на висипання на кшталт кропив'янки, які виникли в неї після того, як вона готувала варення із зелених волоських горіхів. Від початку серпня турбує закладеність носа. Під час ретельнішого збору анамнезу з'ясувалося, що цьогогоріч вона сильно обмежила себе у фруктах, бо почала помічати, що з'явилися неприємні відчуття в роті (свербіж піднебіння, відчуття припухлості) після вживання персика.

3 АНАМНЕЗУ ЗАХВОРЮВАННЯ

До вагітності симптоми АР були вже 3 роки й починалися в серпні у вигляді закладеності носа, нежитю, чхання. Виражені симптоми АР були також під час контакту з котами. Проходила обстеження в алергоцентрі у 2020 р., виявлено сенсibiliзацію до амброзії й епідермісу котів. Пацієнтці запропоновано алергеноспецифічну імунотерапію,



Для докладнішого висвітлення діагностики та лікування АР у вагітних пропонуємо розібрати клінічний випадок.

але вона відмовилася від лікування, оскільки планувала вагітність.

Центр алергічних захворювань, вересня 2016 року

Державна установа «Інститут алергології ім. проф. О.С. Козьмичевська НАМІ України»
03680, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 тел: (044)943-15-39

АРКУШ АЛЕРГОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

№ _____ Прізвище _____

Шкірна тестування алергенами (проб-тест, скарифі, пік)

Гістамін 515 мм Тест-контроль _____ мм Тест-сенсибілізатор _____ мм

Мікети дерева _____ трави _____ осес. сенсибілізатори _____

категорія	позит.	позит. біомат.	позит. біомат. (сенсибілізатори)			
Побутові	мм	Палісони	мм	Палісони	мм	
D/Far	3	Верба	—	Тополь	—	
D/Pter	4	Каша	—	Дуб	—	
Ascaris	—	Дуб	—	Береза	—	
Dafnia	—	Ліщина	4	Ясень	—	
		Береза	4	Ліщина	3/3	
Епідермальні		Тополь	—	—	—	
кат	5	Вільха	4	—	—	
собака	6	Гриб	10	—	—	
кролик	—	Сосна	—	—	—	
випів	—	—	—	—	—	
Насіння, трави		Костриця	11	—	Постеннава	—
Alternaria	—	Гравітація	12	—	Костриця (описати)	—
Aspergillus	—	Пастерія	13	—	Гравітація (сеза)	—
Cladosporium	—	Кукурбита	14	—	Пастерія (райграс)	—
Ait a 1	—	Китинка	15	—	Китинка (лісохлост)	—
		Томковик	—	—	Томковик (мичинка)	—
		Підорожник	—	—	Підорожник	—
		Жито	—	—	Жито (розса)	—
Kalmi	—	Парій	16	—	—	—
D/Far	—	Тимофійка	17	—	Тимофійка	—
D/Pter	—	Кукурбита	—	—	Кукурбита	—
Епідермальні		Цикламена	—	—	Цикламена	—
кат	—	Соклоло	—	—	—	—
собака	—	Амброзія	18	—	Амброзія	10/14
		Лобода	19	—	Лобода	—
		Соняшник	20	—	Соняшник	—
		Полінь	21	—	Полінь	—

Висновок _____

Підпис _____

1 " 22 " 16 20 о.б.

Цьогоріч, зі слів пацієнтки, вона перехворіла на початку вагітності в березні. Були рясні виділення й закладеність носа, проте вона не застосовувала жодних препаратів, оскільки це був 1-й місяць вагітності.

ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

[illegible]

з можливістю розвитку системних проявів алергічної реакції. Як перший етап діагностики АР можна запропонувати проведення мікроскопії носового секрету (назоцитограма) для виявлення еозинофілії цих біологічних рідин. Провівши дослідження, ми підтвердили, що в нашій пацієнтки спостерігалось загострення АР, про що свідчив рівень еозинофілів у назоцитограмі – 56%.

Коли симптоми АР уперше проявляються під час вагітності, для виявлення спектра причинно значущих алергенів ми можемо використовувати лабораторні методи специфічної алергодіагностики, як-от sIgE до конкретних алергенів, наприклад Immuno-CAP, або, якщо пацієнтка має полісенсibiлізацію та прояви харчової алергії, можна запропонувати мультиплексний тест Immuno-CAP ISAC [5].

ПОПЕРЕДНІЙ ДІАГНОЗ:
гостра контактна кропив'янка, АР,
загострення



Чи треба проводити подальшу діагностику алергії, чи достатньо призначити лікування й обстежити жінку вже після пологів?

З огляду на те що в пацієнтки розвинулася кропив'янка під час контакту з волоським горіхом, ми можемо припустити сенсibilізацію до білків PR-10 або до LTP-білків, які дають тяжкі алергічні реакції. Ідентифікація алергену може допомогти запобігти тим чи іншим потенційно небезпечним реакціям, які можуть негативно вплинути як на жінку, так і на плід. Зважаючи на те що сезон фруктів і овочів іще попереду й вагітній потрібно отримати достатню кількість вітамінів і мікроелементів для майбутньої дитини, ми маємо ретельніше підходити до призначення елімінаційної дієти в пацієнток такої категорії. Тому ми рекомендували жінці пройти молекулярну алергодіагностику. Пацієнтці було призначено Immuno-CAP ISAC (табл. 1).

У результаті проведеного дослідження в пацієнтки діагностовано сенсibilізацію до пилку дерев. Тобто ті симптоми, які турбували її на початку вагітності (березень), не були пов'язані з вірусною інфекцією, як думала пацієнтка, а були проявами сенсibilізації до пилку дерев.

Так само підтверджено сенсibiliзацію до пилку бур'янів (амброзії, полину) й епідермісу тварин (кіт, собака) (табл. 2).

У пацієнтки діагностовано сенсibiliзацію до Art v 3 (LTP-білків) полину, а також до LTP-білків горіхів, зокрема волоського. Саме ця сенсibiliзація могла бути причиною розвитку кропив'янки в пацієнтки після того, як вона чистила зелений волоський горіх для варення.

Білки – переносники ліпідів (LTP) належать до стабільних паналергенів, стійких до нагрівання та розщеплення пепсином. Вони містяться в багатьох рослинних продуктах, як-от



ТАБЛИЦЯ 1. Зведені дані про позитивні результати тестів на IgE

Пшениця	Tri a 14	Білок – переносник ліпідів (nsLTP)	0,4 ISU-E	
ПЕРЕВАЖНО ВИДОСПЕЦИФІЧНІ КОМПОНЕНТИ АЕРОАЛЕРГЕНІВ				
Пилок дерев				
Береза	Bet v 1	Білок PR-10	49 ISU-E	
Японський кедр	Cry j 1	Пектатліаза	1,9 ISU-E	
Кипарис	Cup a 1	Пектатліаза	1,5 ISU-E	
Пилок бур'янів				
Амброзія	Amb a 1	Пектатліаза	35 ISU-E	
Полин	Art v 1	Дефенсин	6,1 ISU-E	
Тварини				
Собака	Can f 5	Аргінінестераза	4,8 ISU-E	
Кіт	Fel d 1	Утероглобін	25 ISU-E	

ТАБЛИЦЯ 2. Компоненти, що перехресно реагують

Білок – переносник холестерину (nsLTP)

Арахіс	Ara h 9	Білок – переносник ліпідів (nsLTP)	0,4 ISU-E	
Фундук	Cor a 8	Білок – переносник ліпідів (nsLTP)	0,6 ISU-E	
Волоський горіх	Jug r 3	Білок – переносник ліпідів (nsLTP)	0,5 ISU-E	
Персик	Pru p 3	Білок, що переносить холестерин (nsLTP)	0,3 ISU-E	
Полин	Art v 3	Білок, що переносить холестерин (nsLTP)	4,6 ISU-E	
Платан	Pla a 3	Білок – переносник ліпідів (nsLTP)	0,4 ISU-E	

Білок PR-10

Береза	Bet v 1	Білок PR-10	49 ISU-E	
Вільха	Aln g 1	Білок PR-10	17 ISU-E	
Пилок ліщини	Cor a 1.0101	Білок PR-10	13 ISU-E	
Фундук	Cor a 1.0401	Білок PR-10	20 ISU-E	
Яблуко	Mal d 1	Білок PR-10	7,8 ISU-E	
Персик	Pru p 1	Білок PR-10	17 ISU-E	
Соя	Gly m 4	Білок PR-10	12 ISU-E	
Арахіс	Ara h 8	Білок PR-10	5,8 ISU-E	
Ківі	Act d 8	Білок PR-10	0,5 ISU-E	

Профілін

Береза	Bet v 2	Профілін	6 ISU-E	
Латекс	Hev b 8	Профілін	8,8 ISU-E	
Пролісник однорічний	Mer a 1	Профілін	7,6 ISU-E	
Тимофіївка	Phl p 12	Профілін	2,8 ISU-E	

фрукти, овочі, зернові, арахіс, горіхи та насіння, а також у пилку (полін) [6].

Частота формування цієї сенсibilізації вища в населення південної частини Європи (38% в Італії) та знижується до 10% у північній Європі. Білки – переносники ліпідів (nsLTP) вважають головними алергенами персика (Pru p 3), яблука (Mai d 3) й абрикосів (Pru a 3) [7]. Сенсibilізація до nsLTP є надзвичайно варіабельною в своїх клінічних проявах, які можуть коливатися від легкої контактної кропив'янки до анафілаксії [8].

*З АНАМНЕЗУ відомо,
що після контакту із зеленим волоським горіхом
у хворой розвинулася кропив'янка.
В ISAC-тесті ми бачимо сенсibilізацію
до Jug r 3 – LTP волоського горіха.
Сенсibilізація до цього компонента волоського
горіха може спричиняти виникнення
контактної кропив'янки.*

Крім того, LTPs також були запропоновані як основна причина харчової залежної анафілаксії, спричиненої фізичним навантаженням (FDEIA) [9].

Наявність кофакторів, як-от фізичні вправи, годування та застосування нестероїдних протизапальних препаратів, може посилити клінічну значущість сенсibilізації до LTP [10].

Діагностика харчової алергії, пов'язаної із сенсibilізацією LTP, може бути особливо складною, враховуючи те що спектр рослинних продуктів надзвичайно широкий. У клінічній практиці це складний клінічний синдром, зумовлений спектром клінічної реактивності. Фактично пацієнти можуть реагувати на деякі рослинні продукти та переносити інші. З іншого боку, спільна сенсibilізація до лабільних рослинно-харчових алергенів (родини PR-10 і профілінів) може зменшити тяжкість алергії на LTP [11].

*Що ми й бачимо в нашій пацієнтки.
Спільна сенсibilізація до PR-10 і профілінів
може захистити її від розвитку
тяжких алергічних реакцій.*

Остаточний діагноз: інтермітентний АР, сенсibilізація до пилку дерев і бур'янів. Пилково-харчовий синдром – оральний алергічний синдром на яблуко, персик, горіхи. Гостра контактна кропив'янка, пов'язана із сенсibilізацією до волоського горіха.

Рекомендації: враховуючи анамнез, скарги та сенсibilізацію, ми рекомендували нашій пацієнтці уникати вживання горіхів і персика, а яблуко – тільки в запеченому вигляді. Для усунення симптомів кропив'янки й АР рекомендовано лоратадин (Кларитин®).



Чому ми призначили нашій пацієнтці Кларитин®?

Вибір антигістамінного препарату для лікування алергічних захворювань на тлі вагітності є непростим завданням, оскільки в цієї групи пацієнток препарат має бути досить ефективним, а також мати високий профіль безпеки. У цьому випадку значення принципу Non nocere стає абсолютним, тому що згідно зі статистичними даними в 1/3 немовлят спостерігаються різні несприятливі реакції організму в результаті лікування жінок під час вагітності [4].

На фармацевтичному ринку України представлено досить багато різних препаратів антигістамінної групи. Для лікування алергічних захворювань у вагітній рекомендується використовувати антигістамінні препарати II покоління, що відрізняються від препаратів I покоління менш вираженими седативним і холінергічним ефектами. Крім того, антигістамінні лікарські засоби II покоління характеризуються високим афінитетом і селективністю до HRH1 і після внутрішнього прийому швидко досягають пікової концентрації в тканинах [12, 13].

Призначаючи ці препарати вагітній, лікар має обрати серед них не просто ефективний для матері, а саме той, який буде найбезпечнішим для плода. У цій ситуації вагітній було рекомендовано приймати Кларитин® (лоратадин) по 10 мг 1 раз на день. За даними літератури, лоратадин – препарат, який має доведену ефективність у клінічних дослідженнях як у разі респіраторних алергічних захворювань [14], так і при алергодерматозах [15]. Він показав свою ефективність і безпеку при лікуванні таких захворювань, як АР, алергічний кон'юнктивіт, хронічна ідіопатична кропив'янка й інші шкірні захворювання алергічного походження. Відомо, що в основі більшості випадків АР і алергічного кон'юнктивіту лежить алергічна реакція 1 типу, найчастіше IgE-залежна. У зв'язку із цим рекомендації щодо призначення блокаторів гістамінових H₁-рецепторів за вказаної патології мають чітку патогенетичну основу [16].

Лоратадин є блокатором H₁-гістамінових рецепторів тривалої дії, пригнічує вивільнення гістаміну та лейкотрієну C4 з опасистих клітин, запобігає розвитку й полегшує перебіг алергічних реакцій, має протиалергічну, протисвербіжну, протиексадативну дію, а також зменшує проникність капілярів, запобігає розвитку набряку тканин, знімає спазм гладкої мускулатури. Порівняльна характеристика лоратадину з іншими антигістамінними препаратами II покоління показала, що лоратадин відрізняється швидким проявом антигістамінного ефекту, достатньою тривалістю дії, не спричиняє збільшення маси тіла [17].

Препарат позбавлений антихолінергічної активності, не чинить кардіотоксичної дії. Показано, що навіть тривала (протягом 90 днів) терапія лоратадином дозами, які перевищують у 4 рази середні терапевтичні, не призводить до значного збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі, появи синдрому піруету (*torsade de pointes*) – двоспрямованої веретеноподібної шлуночкової аритмії, яка може бути притаманна іншим антигістамінним препаратам [18].

Вік, порушення функції печінки, нирок, їжа не впливають на показники фармакокінетики лоратадину. Його застосування характеризується високим профілем безпеки: дуже рідко (<1/10 000) трапляються стомлюваність, головний біль, сухість у роті, нудота, серцебиття. Він не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і не впливає на центральну нервову систему, не спричиняє сонливості, не впливає на швидкість психомоторних реакцій у разі застосування в рекомендованих дозах [19-23]. Не порушує виконання психометричних тестів і здавання стандартного іспиту з водіння на дорозі [24].

Тобто цей лікарський засіб не погіршуватиме якості життя при лікуванні алергії, що й було доведено в проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному в Бразилії. У ньому брали участь 73 пацієнти віком від 18 до 63 років, з яких 36 отримували лоратадин 10 мг і 37 – біластин 20 мг 1 раз на добу протягом 10 днів [25]. Згідно з опитувальником (RQLQm), який застосовувався на початковому етапі та через 10 днів лікування, лоратадин значно покращував якість життя хворих на алергію, був ефективним і безпечним.

Безпеку застосування лоратадину у вагітних було підтверджено цілою низкою клінічних досліджень. Зокрема, дослідження, що включало 1769 вагітних, які приймали лоратадин, не виявило підвищеного ризику серйозних вад розвитку порівняно із загальною популяцією (Шведський медичний реєстр) [26]. Дослідження Motherisk, у якому вивчали результати вагітності в 161 жінки, які приймали лоратадин навіть у першому триместрі вагітності, також підтвердило безпеку цього препарату для плода [27]. Інше дослідження, під час якого порівнювалася група з 210 вагітних, які приймали лоратадин, із групою з 267 жінок, які приймали інші антигістамінні препарати, та групою контролю з 929 жінок, також не виявило негативних ефектів лоратадину [28].

Водночас аналіз Шведського медичного реєстру показав підвищений ризик виникнення гіposпадії в хлопчиків [29]. Однак ці дані не було підтверджено подальшими дослідженнями [30, 31].

Докладний метааналіз, проведений у 2008 р., не підтвердив зв'язку між лоратадином і виникненням гіposпадії [32]. Метою метааналізу була оцінка

кореляції прийому лоратадину вагітними з ризиком розвитку гіposпадії в потомства. Дослідники вивчили статті, опубліковані в період із січня 1989 р. по серпень 2007 р. Пошук здійснювали в базах даних MEDLINE, Ovid, Embase, Scopus та ін. Серед 1402 потенційно відповідних заголовків статей автори знайшли 3 публікації досліджень «випадок – контроль» і 7 когортних досліджень, у яких повідомлялося про випадки гіposпадії або інших уроджених вад розвитку в потомства жінок, які приймали під час вагітності лоратадин; було включено дані про 453 053 новонароджених хлопчиків у Бразилії, Канаді, Данії, Ізраїлі, Італії, Швеції, Великій Британії та США. Показано, що з 2694 немовлят чоловічої статі, що народилися в жінок, які приймали лоратадин, лише в 39 (1,4%) відзначалася гіposпадія. Водночас із 450 413 немовлят чоловічої статі, що народилися в жінок, які не приймали лоратадин, гіposпадія реєструвалася в 4231 (0,9%). Потрібно зазначити, що при цьому було недосить даних для визначення тяжкості випадків гіposпадії й дослідження не контролювали взаємопов'язані змінні (наприклад, сімейний анамнез гіposпадії або вік матері). Отже, цей метааналіз показав, що застосування лоратадину в період вагітності не призводить до значного збільшення ризику виникнення гіposпадії в потомства чоловічої статі [32].

Для виявлення та порівняння ризиків розвитку гіposпадії на тлі прийому різних антигістамінних препаратів, у тому числі лоратадину, під час вагітності було проведено популяційне дослідження типу «випадок – контроль» у чотирьох округах Данії, на які припадає 30% населення цієї країни (приблизно 1,6 млн). Було ідентифіковано 227 випадків гіposпадії на тлі прийому різних антигістамінних препаратів і 2270 випадків у жінок, які ці препарати не отримували (контроль). Потрібно зауважити, що скорегований коефіцієнт шансів (OR) для гіposпадії серед користувачок лоратадину порівняно з тими, хто його не застосовував, становив 1,4 (95% довірчий інтервал 0,2-11,2), а відповідний OR для інших антигістамінних препаратів становив 1,9 (95% довірчий інтервал 0,7-5,7). Було зроблено висновок, що прийом лоратадину вагітними не був пов'язаний із підвищеним ризиком гіposпадії порівняно з іншими антигістамінними препаратами [33]. Крім того, проспективне дослідження, проведене у 2003 р. з використанням даних із чотирьох країн, показало, що жодне немовля, народжене від жінок, які приймали лоратадин під час вагітності, не мало гіposпадії [27].

Дуже важливим є також те, що згідно з даними мультицентрового дослідження застосування лоратадину (Кларитин®) навіть під час першого триместру не пов'язане з ризиком серйозних вад розвитку [27].

Відповідно до класифікації Управління з контролю продовольства та медикаментів США (FDA) цей препарат належить до категорії В та визнаний безпечним для використання під час вагітності [34]. За даними Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS), Американської колегії акушерів і гінекологів (ACOG), Королівського жіночого госпітала Австралії, лоратадин (Кларитин®) можна застосовувати при вагітності [35-37]. Як неседативний антигістамінний препарат лоратадин (Кларитин®) є одним із найбажаніших препаратів для лікування алергії під час вагітності [38].

Отже, достатня активність, тривалість антигістамінної дії, хороші фармакокінетичні властивості, відсутність серйозних побічних ефектів і профіль співвідношення «користь/ризик» лоратадину (Кларитин®) дають змогу рекомендувати його при лікуванні алергічних захворювань у вагітних. Використання цього препарату в пацієнтки з АР і контактною кропив'янкою під час вагітності дало можливість домогтися повного усунення алергічних проявів захворювання та значно покращити якість її життя.

Література

1. Incaudo G.A. *Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2004; 27 (2): 159-177.
2. Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. *Allergic diseases and asthma in pregnancy. World Allergy Organization, Allergic Diseases Resource Center, Updated* 2016.
3. Bousquet J., Schunemann H.J., Samolinski B., Demoly P., Baena-Cagnani C.E., Bachert C., et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1049-62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
4. Зайков С.В., Михальчук Н.А. Рациональная терапия аллергических заболеваний у беременных. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2008; 3/1. Спецвипуск. – С. 54-60.
5. Simons F.E.R., Schatz M. *Anaphylaxis during pregnancy. Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012; 130 (3): 597-606.
6. Asero R., Pravettoni V. *Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13: 379-385.
7. Наумова О. Прогностичне значення визначення сенсibiliзації до білків-переносників ліпідів у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. *Патологія.* 2015; 2 (34).
8. Skypala I.J. *The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. Allergy.* 2021; 76: 2433-2446.
9. Romano A., Scala E., Rumi G., Gaeta F., Caruso C., Alonzi C., et al. *Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42: 1643-1653.
10. Arena A. *Anaphylaxis to apple: is fasting a risk factor for LTP-allergic patients? Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 42: 155-158.
11. Pastorello E.A., Farioli L., Pravettoni V., Scibilia J., Mascheri A., Borghonovo L., et al. *Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 156: 362-372.
12. Camelo-Nunes I.C. *New antihistamines: a critical view. J. Pediatr. (Rio J).* 2006; vol. 82, № 5 (Suppl.): S173-S180.
13. Опришко В.І., Прохач Г.В., Курт-Аметова Г.С. Особливості клінічної фармакології у вагітних і безпека застосування у них антигістамінних препаратів. *AllergyPractice.* 2023; 3: 14-32.
14. Kaiser H.B., Gopalan G., Chung W. *Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc.* 2008; 29 (6): 654-8.
15. Roman I.J., Kassem N., Gural R.P., et al. *Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man. Ann. Allergy.* 1986; 57: 253-256.
16. Bousquet J., Schunemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. *Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (1): 70-80.
17. Абатуров А.Е. Лоратадин – антигістамінное средство II поколения. *Здоровье ребенка.* 2008; 3 (12).
18. Davila I., Sastre J., Bartra J., del Cuvillo A., Jauregui I., Montoro J., Mullol J., Valero A.L. *Effect of H1 antihistamines upon the cardiovascular system. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006; vol. 16, suppl. 1: 13-23.
19. Salmun L.M., Gates D., Schati M., Greidling L., Ramon F., Heithoff K. *Loratadine versus cetirizine: assessment of somnolence and motivation during the workday. Clinical Therapeutics.* 2000; vol. 22, No. 5.
20. Bradley C.M., Nicholson A.N. *Studies on the central effects of the H1-antagonist, loratadine. Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 32: 419-421.
21. Hindmarch I., Johnson S., Meadows R., Kirkpatrick T., Shamsi Z. *The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17: 241-255.
22. Hindmarch I., Shamsi Z., Stanley N., Fairweather D.B. *A doubleblind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 200-206.
23. Kay G.G., Berman B., Mockoviak S.H., Morris C.E., Reeves D., Starbuck V., Sukenik E., Harris A.G. *Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2350-2356.
24. Ramaekers J.G., Uiterwijk M.M.C., O'Hanlon J.E. *Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 42: 363-369.
25. Locks R.B., Santos K.J. *Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. Clin. Otolaryngol.* 2017; 42: 218-224.
26. Kallen B. *Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11 (3): 146-52.
27. Moretti M.E., Caprara D., Coutinho C.J., Bar-Oz B., Berkovitch M., Addis A., et al. *Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicentre study. J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (3): 479-83.
28. Diav-Citrin O., Shechtman S., Aharonovich A., Moerman L., Arnon J., Wajnberg R., et al. *Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled study. J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (6): 1239-43.
29. Kallen B., Olausson P.O. *Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? Int. J. Risk Saf. Med.* 2001; 14: 115-9.
30. So M., Bozzo P., Inoue M., Einarson A. *Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. Canadian Family Physician.* 2010; 56: 427-9.
31. Gilboa S.M., Strickland M.J., Olshan A.F., Werler M.M., Correa A., National Birth Defects Prevention Study. *Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2009; 85 (2): 137-50.
32. Schwarz E.B., Moretti M.E., Nayak S., Koren G. *Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf.* 2008; 31 (9): 775-88.
33. *Maternal use of loratadine during pregnancy and risk of hypospadias in offspring. Int. J. Med. Sci.* 2006; 3 (1): 21-5.
34. Yau W.P., Mitchell A.A., Lin K.J., et al. *Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. Am. J. Epidemiol.* 2013; 178: 198. DOI: 10.1093/aje/kws427.
35. <https://www.acog.org/womens-health/experts-and-stories/ask-acog/what-medicine-can-i-take-for-allergies-while-im-pregnant>
36. <https://www.thewomens.org.au/images/uploads/fact-sheets/Medicines-in-pregnancy-171018.pdf>
37. <https://www.nhs.uk/medicines/loratadine>
38. Tirmikcioglu Z. *Pharmacological treatment of asthma and allergic diseases in pregnancy. J. Surg. Med.* 2022; 6 (2): 213-217. DOI: 10.28982/josam.964092.

ХОЛОДОВА КРОПИВ'ЯНКА: СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ, ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Холодова кропив'янка (ХК) – друга за поширеністю форма хронічної індукованої кропив'янки, що характеризується появою сверблячих пухирів з ангіоневротичним набряком або без нього внаслідок вивільнення лейкотрієнів, гістаміну та прозапальних медіаторів мастоцитів після впливу на шкіру холоду (повітря, рідини або предметів). Зазвичай перебіг хвороби самообмежений із середньою тривалістю симптомів 4-6 років. Через ризик анафілаксії може становити загрозу для життя [1]. Описано атипові випадки ХК, коли важко встановити правильний діагноз [2].

Перша згадка в літературі датується 1663 роком, коли описано появу висипу на шкірі людини після прогулянки парком у холодний лютневий день [3]. Докладніший опис ХК зробив австрійський лікар J.P. Frank у своїй книжці «De curandis hominum morbis epitome» 1792 року. У 1860-х роках опубліковано серію повідомлень про випадки кропив'янки з набряком шкіри та проявами шоку після впливу холоду або споживання холодних напоїв. Цікаво, що Behier описав власні симптоми кропив'янки та непритомності після купання в холодній воді [4]. W.W. Duke вперше відніс гіперчутливість до холоду до алергій, спричинених впливом фізичних агентів. У 1936 році B.T. Horton, G.E. Brown і G.M. Roth опублікували огляд 76 випадків гіперчутливості до холоду, знайдених у тогочасній літературі, та відзначили зв'язок небезпечних для життя шоків реакцій із перебуванням у холодній воді [3, 4]. Перша публікація про родинні випадки ХК датується 1928 роком. Її автори, W. Jadassohn та E. Schaaf, описують уртикарний висип на обличчі та руках у брата й сестри після впливу холоду. У 1935 році з'являється публікація J.L. Kobacker і H.J. Parkhurst про трьох сестер, які одночасно перехворіли на кір, а незабаром після одужання в них почали з'являтися локалізовані прояви кропив'янки після контакту

з холодними предметами, які поступово зменшувалися й до 1 року цілковито зникли [3].

Визначення

ХК – це форма індукованої кропив'янки, за якої вплив низьких температур (повітря, рідини або твердих поверхонь) може спричинити швидку появу пухирів, та/або ангіоневротичного набряку, та/або системних реакцій із великою варіабельністю клінічних проявів [5].

Класифікація

Типова ХК характеризується появою плоских припіднятих блідо-рожевих або червонуватих пухирів після впливу холоду, які переважно виникають при зігріванні та зникають упродовж 1 години. Висип зазвичай з'являється під час проведення провокаційного тесту зі стимуляцією холодом (ПТСХ) [6].

Атипова ХК характеризується атиповим висипом або реакціями у відповідь на холод та/або потребою проведення атипових ПТСХ (табл. 1). До атипових форм відносять системну ХК, локалізовану ХК, локалізовану холодову рефлекторну кропив'янку, пізню ХК, холінергічну кропив'янку, спричинену холодом, і холодозалежний дермографізм [4, 7-17].

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація ХК

Діагноз	Характеристика ПТСХ	Клінічні ознаки
Типова ХК		
Холодова (контактна) кропив'янка	Тест із кубиками льоду або TempTest; експозиція до 20 хвилин	Поява пухирів і свербіння в ділянці впливу ПТСХ одразу або до 15 хвилин після впливу холоду
Атипова ХК		
<i>Атиповий ПТСХ з типовою відповіддю</i>		
Системна атипова ХК	Загальне охолодження тіла за температури 4 °С (холодильна кімната) впродовж 10-20 хвилин	Локалізовані або генералізовані пухири ± ангіоневротичний набряк, системні реакції з гіпотензією відразу після впливу холоду
<i>Типовий ПТСХ з атиповою відповіддю</i>		
Локалізована ХК	Тест із кубиками льоду; експозиція до 20 хвилин	Поява пухирів після впливу холоду при проведенні ПТСХ лише на певних ділянках (здебільшого на обличчі) за відсутності реакції на інших ділянках тіла
Локалізована холодова рефлекторна кропив'янка	Тест із кубиками льоду; експозиція до 10 хвилин	Поява множинних точкових сверблячих пухирів одразу після впливу холоду на прилеглих ділянках до місця ПТСХ на відстані 5-8 см за відсутності системних реакцій
Пізня (відтермінована) ХК	Тест із кубиками льоду; експозиція до 15 хвилин. Занурення в крижану воду тривалістю 1-15 хвилин	Пухири на відкритих ділянках, які піддавалися впливу холоду, а також на слизових оболонках, ангіоневротичний набряк губ або ротоглотки, які виникають через 9-72 години після ПТСХ за відсутності системних реакцій
<i>Атиповий ПТСХ з атиповою відповіддю</i>		
Холінергічна кропив'янка, спричинена холодом	Вплив фізичного навантаження в поєднанні з холодом: • біг впродовж 15 хвилин із подальшим перебуванням за зовнішньої температури 4 °С протягом 5-10 хвилин; • виконання фізичних вправ за зовнішньої температури 4 °С впродовж 15 хвилин	Поява генералізованого висипу у вигляді точкових пухирів діаметром 0,2-0,3 мм одразу або до 10 хвилин після впливу холоду
Холодозалежний дермографізм	Дослідження дермографізму (проведення зверху вниз по шкірі руків'ям молоточка) до або під час впливу холоду (зовнішня температура – 4 °С) впродовж 5-8 хвилин	Пухири на місці перевірки дермографізму з генералізованою кропив'янкою, ангіоневротичним набряком або системними реакціями (нудота, діарея, біль у животі, гіпотензія) чи без них, що виникає відразу або через декілька хвилин після впливу холоду

Існує також етіологічна класифікація, котра поділяє кропив'янку на первинну (ідіопатичну) та вторинну, яка виникає внаслідок певних впливів (табл. 2) [18, 19]. Проте докази причинно-наслідкових зв'язків цих станів із ХК доволі слабкі.

ТАБЛИЦЯ 2. Перелік причин і клінічних станів, потенційно пов'язаних із ХК

Причини	Приклади
Автоімунні захворювання	Системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, автоімунний тиреоїдит, системний склероз
Лімфопроліферативні хвороби	Макроглобулінемія Вальденстрема, множинна мієлома, злоякісні лімфоми
Інфекційні хвороби	Інфекції, спричинені вірусами гепатитів А, В, С, Епштейна – Барр, кору; <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> ; токсоплазмоз, лямбліоз

Ліки	Пеніцилін, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, комбіновані пероральні контрацептиви, протиправцева сироватка
Харчові продукти	Їжа з високим умістом білка, наприклад яловичина
Укуси комах	Перетинчастокрилих

Епідеміологія

За оцінками, захворюваність на ХК становить 0,05%, показники вищі в країнах із холодним кліматом. Трапляється в чоловіків і жінок, але жінки хворіють частіше [1]. Перші прояви хвороби можуть виникати в будь-якому віці, але здебільшого впродовж другої-четвертої декади життя [1, 8, 20, 21].

Етіологія й патогенез

Активація та дегрануляція тучних клітин призводять до розвитку ознак і симптомів кропив'янки внаслідок вивільнення гістаміну й інших медіаторів,

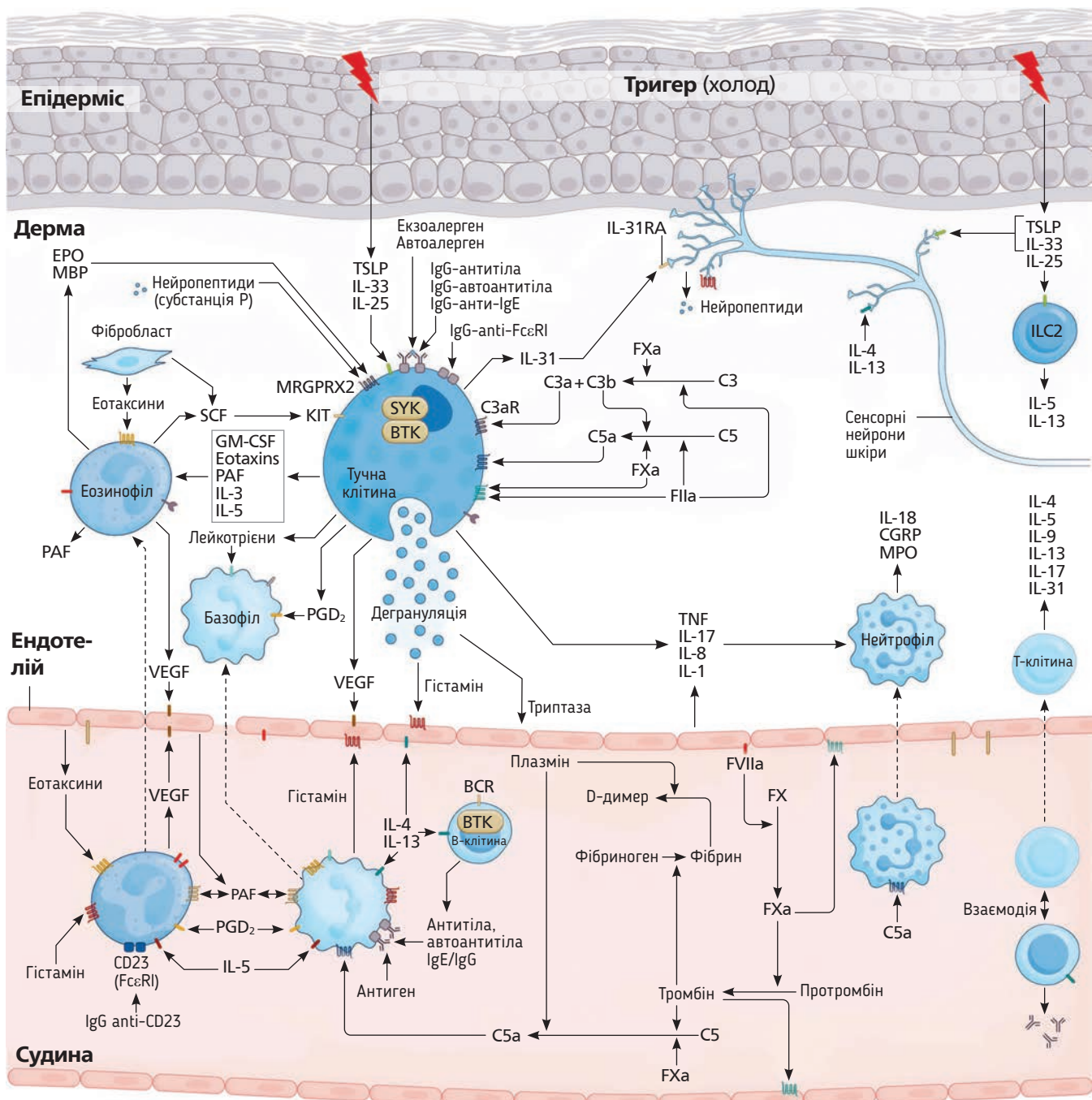


Рис. 1. Патогенетичні механізми ХК [22]

Примітки: CGRP – пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор; IL – інтерлейкін; MPO – мієлопероксидаза; MRGPRX2 – пов'язаний із Mas рецептор X2, пов'язаний із G-білком; PAF – фактор активації тромбоцитів; PAR – рецептор, що активується протеазою; PGD₂ – простагландин D₂; SCF – фактор стовбурових клітин; SYK – тирозинкіназа селезінки; TNF – фактор некрозу пухлини; TSLP – тимусний стромальний лімфопоетин; VEGF – фактор росту ендотелію судин.

які активують чутливі шкірні нерви (свербіж), розширюють кровоносні судини шкіри (еритема), зумовлюють витік плазми за межі судин (набряк, приплив інших імунних клітин) [22]. Точні причини ХК невідомі. Патогенетичні механізми доволі складні (рис. 1) та мало вивчені. Як потенційні механізми на сьогодні розглядають автоалергію, автоімунні стани, нейрогенні шляхи й аномальну температурну чутливість [22].

Вплив холоду може призвести до утворення автоантигенів *de novo*, здатних індукувати IgE-опосередковану відповідь. Згодом у сенсibilізованих осіб виникає IgE-залежна дегрануляція тучних клітин із появою кропив'янки [23]. Проте поки що немає прямих доказів на підтримку цієї теорії, оскільки холодозалежних шкірних антигенів не виявлено. Непрямі докази цієї теорії підсумовано в таблиці 3 [24-26].

ТАБЛИЦЯ 3. IgE-опосередкована відповідь у разі ХК: за та проти

За	Проти
У пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою спостерігається IgE-реактивність до широкого спектра аутоантигенів (аутоімунні реакції 1 типу)	Актуальність цього висновку щодо ХК незрозуміла
Ранні механістичні дослідження IgE й IgM продемонстрували пасивну передачу чутливості до холоду (реакція Праусніца – Кюстнера) від пацієнтів із ХК до здорових реципієнтів	Рівень успішних експериментів із пасивною передачею коливався від 10 до 50%
У 70% пацієнтів із ХК підвищений сироватковий рівень загального IgE	Рівні загального та специфічних IgE до поширених алергенів у пацієнтів із ХК систематично не досліджувалися
Омалізумаб, моноклональне антитіло до IgE, має терапевтичну ефективність у разі ХК	Точний механізм дії омалізумабу при ХК невідомий

Хоча початкові події, що перетворюють холодовий стимул на послідовність молекулярно-клітинних змін шкіри, достеменно не відомі, патологічний процес може бути імунологічно опосередкованим, зважаючи на можливість пасивного переносу імуноглобулінів (Ig) класів E та G у 10-50% пацієнтів [24, 27].

Можлива також патогенетична роль аутоімунних процесів типу IIb, спрямованих на тучні клітини, з активацією аутоантитіл. У пацієнтів із ХК описано появу антитіл до IgE, які належали до класів IgG та/або IgM [28].

Обговорюється роль автореактивності шкіри й активності вивільнення гістаміну. З'ясовано, що сироватки крові пацієнтів із ХК й автореактивністю шкіри, встановленою на підставі позитивного тесту ASST, по-різному вивільняють гістамін із базофілів здорових донорів без будь-якої кореляції з анти-IgE-гістаміновим рецептором. Це вказує на наявність циркулювальних гістаміновивільняльних факторів, які активуються за температури тіла [29].

Інші питання стосуються механізмів дегрануляції дермальних тучних клітин, що відіграють важливу роль у виникненні ангіоневротичного набряку. Вивільнення гістаміну при ХК досягає максимуму впродовж декількох хвилин після впливу холоду та супроводжується появою симптомів [24]. У моделі *in vitro* продемонстровано значне збільшення вивільнення гістаміну після охолодження протягом 10 хвилин і повторного нагрівання до 37 °C [24]. Є повідомлення, що під час провокаційних холодних тестів можливе вивільнення нейтрофільних та еозинофільних хемотаксичних факторів, простагландинів D₂ і фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) [75].

Недостатньо вивчено активацію базофілів у разі ХК. Є дані, що вивільнення гістаміну базофілами не залежить від впливу холоду [27]. Інші дослідження вказують, що після впливу холоду вивільнення гістаміну базофілами на стимуляцію C5a та f-MMM залишається незмінним або навіть знижується. Дефектне вивільнення гістаміну базофілами при ХК, імовірно, є рецептор-опосередкованим. Відсутність змін кількості базофілів і вмісту в них гістаміну вказує на те, що спричинені холодом зміни вивільнення гістаміну не пояснюються активацією базофілів *in vivo* [32].

У пацієнтів із ХК спостерігалася нормальна кількість тучних клітин у пошкоджених та інтактних ділянках шкіри [33]. Реактивність судин шкіри на гістамін мало відрізнялася від такої в здорових осіб [34]. Імовірно, певну роль відіграє субстанція Р, яка впливає на функцію тучних клітин шкіри шляхом зниження порога активації [35]. В осіб із ХК сироваткові рівні субстанції Р були вищими, ніж у здорових людей, але нижчими, ніж у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою [36]. На тваринних моделях продемонстровано, що датчиками холоду мікроциркуляторного русла шкіри є катіонні канали транзитного рецепторного потенціалу анкірину-1 (TRPA1) і меластатину-8 (TRPM8), які можуть відігравати певну роль у патогенезі ХК [37].

Гістологічні зміни при ХК варіабельні. Наприклад, після одноразової провокації холодом упродовж 24 годин спостерігалися дегранульовані тучні клітини та набряк ендотеліальних клітин без лейкоцитарної інфільтрації [38]. Біоптати шкіри з уражень, зумовлених холодом, демонстрували мононуклеарні інфільтрати в деяких пацієнтів із ХК [39]. Інше дослідження виявило запальний інфільтрат із переважанням нейтрофілів [40]. В окремих пацієнтів із ХК виявлено дефіцит α₁-антихімотрипсину, що може вказувати на недостатній контроль нейтрофільного катепсину G або хімази тучних клітин [41].

Роль еозинофілів у разі ХК здебільшого невідома, однак орієнтоване на еозинофіли лікування реслізумабом виявлялося ефективним у цій когорті [42]. Серійна біопсія впродовж 24 годин у 6 пацієнтів із ХК не виявила постійних змін у клітинному інфільтраті в будь-який момент часу [43]. Послідовні біопсії шкіри в пацієнтів із ХК показали підвищену регуляцію ендотеліального ФНП-α та збільшення експресії інтерлейкіну-3 протягом 30 хвилин після тесту з кубиком льоду [44].

Варто з'ясувати можливі впливи кріоглобулінів на активацію тучних клітин шкіри. Кріоглобуліни – це імуноглобуліни, які преципітують за низьких температур, але розчиняються при повторному

нагріванні [45]. Вважається, що кріоглобуліни активують компоненти комплементу C3а та C5а, підвищуючи проникність судин, чим пояснюється пошкодження при кріоглобулінемичному васкуліті [46]. Утім, експериментально доведено, що очищений плазмовий IgE функціонує як мономер і не полімеризується на холоді, що спростовує гіпотезу кріопротейну IgE [27].

Застосування антигістамінного засобу ципрогептадину сприяло зменшенню клінічних симптомів без впливу на вивільнення гістаміну в більшості пацієнтів; вивільнення гістаміну значно зменшилося лише в 1 пацієнта [47]. Пероральне застосування преднізолону в дозі 20-25 мг протягом 1-5 днів пригнічувало спричинене холодом вивільнення гістаміну в більшості пацієнтів, тоді як клінічна відповідь на преднізолон була сталою [48]. Тож судинні явища при ХК не пояснюються лише впливом гістаміну. Місцеве застосування капсаїцину запобігало виникненню кропив'янки в 7 пацієнтів із ХК, що вказує на роль нервових волокон у патогенезі [49].

Отже, патогенетичні механізми ХК доволі складні та потребують подальшого вивчення на різних рівнях.

Клінічна картина

Клінічна картина ХК залежить від інтенсивності та тривалості впливу холоду, індивідуального порога холодової чутливості, а можливо, й від інших, поки що невідомих чинників. Клінічні прояви доволі варіабельні – від місцевого уртикарного висипу до системних симптомів із боку різних органів і систем (рис. 2, табл. 4) або навіть шоку [1, 2, 8, 50, 51].

ТАБЛИЦЯ 4. Можливі клінічні прояви ХК

Конституційні симптоми	Лихоманка, втома
Шкіра та слизові оболонки	Сверблячі пухири ± ангіоневротичний набряк губ, язика, глотки
Дихальна система	Закладеність носа, захриплість, задишка, ангіоневротичний набряк гортані
Травний тракт	Нудота, біль у животі, пронос
Серцево-судинна система	Тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, синдром Куніса
Центральна нервова система	Головний біль, дезорієнтація, запаморочення, непритомність
Репродуктивна система	Скорочення матки

Можливими тригерами ХК є контакт із холодними предметами або поверхнями, холодною водою (холодний душ, плавання у відкритих водоймах), вітер, низька температура повітря (холодна пора

року, кондиціонер), уживання холодних напоїв або їжі (морозиво, їжа з холодильника), застосування холодних інфузійних розчинів, тривалі хірургічні втручання, зокрема гіпотермічне серцево-легеневе шунтування.

Хоча симптоми кропив'янки частіше з'являються в холодний період року, в понад половини пацієнтів не спостерігається сезонних змін симптомів [52]. Ризик і тяжкість симптомів істотно посилюються за впливу холоду на велику поверхню шкіри. Зокрема, в пацієнта з ХК описано вазоспастичний коронарний розлад (синдром Куніса) після купання в морі [53].

Чутливість до холоду характеризується двома показниками: 1) критичний температурний поріг (СТТ – critical temperature threshold) – найвища температура, яка спричиняє кропив'янку; 2) критичний поріг часу стимуляції (CSTT – critical stimulation time threshold) – найкоротший час, потрібний для індукції кропив'янки [6, 54]. Діапазон індивідуальних СТТ у пацієнтів коливається від <4 до >27 °С. Показники СТТ зазвичай корелюють з оцінкою пацієнтами тяжкості їхнього стану [55]. Натомість показник CSTT ≤3 хвилини асоціюється з вищою частотою тяжких системних реакцій після природного впливу холоду та виникненням орофарингеального ангіоневротичного набряку після вживання крижаної їжі або генералізованого кропив'янкою з можливістю шокоподібних реакцій після плавання в холодній воді [8, 56]. Причини індивідуальної варіабельності СТТ і CSTT не з'ясовані.

Частота виникнення анафілаксії в пацієнтів із ХК дуже варіабельна та, за даними різних досліджень, коливається від 4 до 52% [1, 8, 52, 56, 57]. Холодова анафілаксія діагностується за наявності будь-якого з трьох діагностичних критеріїв анафілаксії: 1) раптовий початок протягом хвилин до кількох годин симптомів із боку шкіри та/або слизових оболонок; 2) раптова поява ≥2 із таких проявів після впливу тригера: шкірні або слизові симптоми/ознаки; респіраторні симптоми, раптове зниження артеріального тиску або симптоми дисфункції органів-мішеней; шлунково-кишкові симптоми; 3) зниження артеріального тиску після контакту з відомим для цього пацієнта алергеном або тригером [58]. Проте холодовій анафілаксії притаманна певна «дозозалежність» від площі та часу впливу, що не характерно для класичної IgE-опосередкованої анафілаксії.

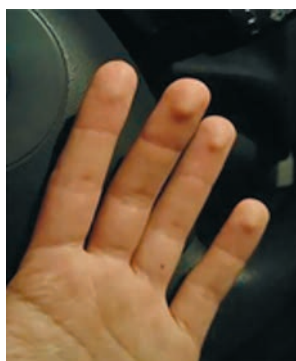
У травні 2019 року розпочато дослідження COLD-CE – перше міжнародне багатоцентрове проспективне обсерваційне перехресне академічне дослідження для комплексного аналізу пацієнтів із різних географічних регіонів світу для збору докладних реальних даних про характеристики



Локальна кропив'янка
після впливу холоду



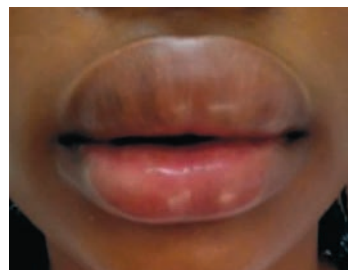
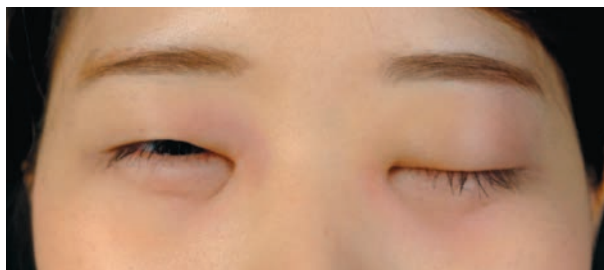
Генералізована
кропив'янка



Акральний
 набряк



Акральний набряк,
свербіння



Ангіоневротичний набряк



Рис. 2. Клінічні ознаки ХК [2, 50, 51]

хвороби. Нещодавно опубліковано перший аналіз цього дослідження, котрий вивчав поширеність холодової анафілаксії [51]. Серед 551 пацієнта зі встановленою ХК три чверті (n=412) мали позитивні результати ПТСХ, у 151 пацієнта (37%) виникла анафілаксія. Найчастішим тригером анафілаксії було повне занурення в холодну воду. Проте в жителів країн із теплим кліматом анафілаксію могло спричинити й холодне повітря. Нижчу частоту анафілаксії відзначено в пацієнтів із супутньою хронічною

спонтанною кропив'янкою (4% порівняно з 39% серед інших учасників, $p=0,003$). Чинниками ризику серцево-судинних проявів були попередня системна реакція на укуси перетинчастокрилих, ангіоневротичний набряк, орофарингеальні/ларингеальні симптоми та свербіж мочок вух [51].

Дослідження COLD-CE також визначило ознаки тяжкого захворювання: індукована холодом генералізована кропив'янка, ангіоневротичний набряк, акральний набряк, орофарингеальні

або ларингеальні симптоми та свербіж мочок вух [51]. Іншими інструментами оцінки тяжкості ХК є індекс тяжкості набутої ХК (ACUSI – Acquired Cold Urticaria Severity Index) [52], а також спосіб визначення тяжкості за реакцією на природний вплив холоду (табл. 5) [8].

ТАБЛИЦЯ 5. Ступінь тяжкості ХК за реакцією на природний вплив холоду (Wanderer A.A. et al., 1986) [8]

Типи (частота виявлення)	Ознаки
Тип 1 (30%)	Місцеві реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) обмежені зоною контакту з холодним тригером
Тип 2 (32%)	Кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк з ураженням іншого органа, крім серцево-судинної системи
Тип 3 (38%)	Генералізована кропив'янка та/або ангіоневротичний набряк із системними реакціями, як-от артеріальна гіпотензія, запаморочення, зомління, дезорієнтація

Перебіг хвороби

Середня тривалість ХК становить 4-6 років, хоча описано випадки тривалістю понад 20 років [1, 21]. До клінічних прогностичних чинників тривалої ХК відносять ранній початок, тяжке захворювання та високі показники СТТ [1]. Показник CSTT вважається клінічним предиктором тяжкої ХК [1, 8].

У більшості пацієнтів симптоми виникають протягом 1-5 хвилин після впливу холоду [26]. За даними Wanderer і співавт., реакції 3 типу частіше спостерігалися в пацієнтів зі швидкою появою симптомів (≤ 3 хвилини) після провокаційного холододового

тесту [8]. Інше дослідження вказує на нижчі показники CSTT у пацієнтів із реакціями 3 типу порівняно з пацієнтами з реакціями 1 та 2 типів [59].

У літературі є дані про можливість поєднання ХК з іншими atopічними хворобами (від 25 до 78%, частіше в дітей), хронічною спонтанною кропив'янкою (від 1,8 до 13%) або іншими видами хронічної індукованої кропив'янки (холінергічна, сонячна, аквагенна тощо) [1, 2, 22].

Діагностика

Діагноз ХК ґрунтується на даних анамнезу та результатах ПТСХ, які варто проводити за допомогою тесту з кубиком льоду та/або пристроєм TempTest® (рис. 3) [6, 54]. Рутинне застосування тестів із використанням холодних пакетів або ванн із холодною водою не рекомендується. Н₁-антигістамінні засоби (Н₁-АГ) II покоління потрібно скасувати принаймні за 3 дні до проведення тесту, системні глюкокортикоїди – за 7 днів [6].

Тест із кубиком льоду простий і доступний у рутинній клінічній практиці. За даними різних дослідників, його чутливість коливається від 53 до 83%, а специфічність становить від 97 до 100% [60, 61]. Тест може оцінити CSTT, але не здатний оцінити СТТ.

Метод TempTest® вважається стандартизованим способом оцінки, що надає об'єктивні, відтворювані та перевірені результати й оцінює як CSTT, так і СТТ з точністю ± 1 °C. Пристрій TempTest складається з одного U-подібного п'єзоелектричного елемента, який створює температурний діапазон від 4 до 44 °C. Технологія TempTest® заснована на ефекті Пельтьє, що включає нагрівання

Тест із кубиком льоду

Кубик льоду в нелатексній медичній рукавичці або тонкому поліетиленовому пакеті прикладають до волярної поверхні передпліччя.



TempTest®

Волярну поверхню передпліччя прикладають до пристрою



Оцінка СТТ методом планіметрії з температурною шкалою

Позитивний результат: поява пухирів ± свербіння в ділянці впливу холоду

Рис. 3. Провокаційні тести зі стимуляцією холодом [51]

або охолодження пластикових вбудованих термоелектричних елементів відповідно до полярності та напруги електричного струму, що проходить через два напівпровідники [60].

Пацієнти з негативним результатом ПТСХ потребують подальшого обстеження. Можна повторити тест, збільшивши час провокації до 20 хвилин [6]. Альтернативою тесту з кубиком льоду може бути обережне занурення одного передпліччя у воду температурою 5-10 °C на термін до 15 хвилин [6]. Якщо результат надалі негативний, рекомендуються інші тести на атипіві ХК (табл. 1). У складних випадках умови провокації холодом слід адаптувати для імітації реальних ситуацій, які спричиняють симптоми в пацієнта [6]. Якщо є розбіжності між клінічним анамнезом і результатами провокаційних тестів фізичної кропив'янки, доцільно провести провокаційні тести з іншими фізичними подразниками [62]. За результатами дослідження COLD-CE, а також проспективного дослідження, проведеного Національним інститутом здоров'я США (NIH),

чверть пацієнтів із ХК мають негативні результати ПТСХ [51, 62].

Згідно з рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EDF/ UNEV лабораторне обстеження пацієнтів із ХК передбачає розгорнутий аналіз крові, визначення швидкості осідання еритроцитів або С-реактивного протеїну (СРП) [6]. Додаткове діагностичне обстеження, включно з пошуком основних інфекцій (табл. 2), варто проводити лише за показаннями: відповідний анамнез, потреба диференційної діагностики. Вказівок щодо клінічної значущості позитивної вірусної серології або кріоглобулінів у разі ХК немає. У більшості досліджень кріоглобуліни виявляють у <1% пацієнтів із ХК [8].

Диференційний діагноз

Поява уртикарних елементів у відповідь на холод можлива не тільки при ХК (табл. 6). Диференційна діагностика включає кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS), дефіцит фосфоліпази

ТАБЛИЦЯ 6. Диференційний діагноз станів, зумовлених холодом

	Холодова кропив'янка	Сімейний холодний автозапальний синдром	Кріоглобулінемічний васкуліт
Поширеність	0,05% у популяції	≈1:1 000 000	<5 випадків на 10 000, ≈35-70% пацієнтів із гепатитом С
Початок хвороби	Переважає друга-четверта декада життя	Після народження / дитинство	П'ята-сьома декада життя
Причини та клінічні асоціації	Автоімунні та лімфопроліферативні хвороби, інфекції, ліки, продукти харчування, укуси комах	Мутація гена CIAS1 у хромосомі 1q44	Вірусний гепатит С, вірус імунодефіциту людини
Тригери	Прямий контакт шкіри з холодним повітрям, предметами, рідинами	Загальне переохолодження, стреси, інфекції	Температура навколишнього середовища <37 °C
Початок і тривалість симптомів	Через 1-5 хвилин після впливу холоду, зникнення протягом ≥1 години	1-2 години після впливу холоду, зникнення протягом 12-48 годин	Може зберігатися >24 години, виразна гіперпигментація
Схильність	Переважає в жінок	Автосомно-домінантний тип успадкування	Переважає в жінок
Анафілаксія	5-50% пацієнтів	Відсутня	Відсутня
Ураження шкіри	Кропив'янка (пухирі) ± ангіоневротичний набряк	Генералізовані пухирі або еритематозні папули та бляшки	Пурпура, виразки, ліведо, зрідка пухирі
Інші симптоми	Головний біль, лихоманка, втома; нудота, біль у животі, діарея; тахікардія, задишка; артеріальна гіпотензія, шок; дезорієнтація, запаморочення; скорочення матки	Ураження опорно-рухового апарату, озноб, лихоманка, головний біль, втома; кон'юнктивіт; ураження шлунково-кишкового тракту; синдром активації макрофагів за тяжких фенотипів; амілоїдоз	Артралгія, міалгія; слабкість, лихоманка; поліневропатія, рідше мононейропатія; гломерулонефрит, феномен Рейно; застійна серцева недостатність; лімфаденопатія; аномалії печінки
Супутні хвороби	Атопічні хвороби, хронічна спонтанна кропив'янка, хронічна індукована кропив'янка	–	Гепатит С або В, автоімунні чи В-клітинні лімфопроліферативні хвороби
Діагностичні тести	Тест кубиком льоду; TempTest	Аналіз мутацій (ген CIAS1)	Кріоглобуліни; біопсія шкіри/нирки; ревматоїдний фактор
Кріоглобуліни/кріофібриноген	<1% пацієнтів	Не визначено	55-90% пацієнтів
Гістологічні зміни шкіри (біопсія)	Дегрануляція тучних клітин, периваскулярна клітинна інфільтрація (лімфоцити, нейтрофіли й еозинофіли)	Набряк шкіри, периваскулярна інфільтрація (переважно нейтрофіли)	Лейкоцитокластичний васкуліт

Сy2 й імунну дисрегуляцію (PLAID), кріоглобулінемічний васкуліт [63-65].

Кропив'янокоподібний висип у новонароджених характерний для всіх підтипів CAPS, особливо для сімейного холодового автозапального синдрому (табл. 6) [63, 64]. На відміну від CAPS, ХК рідко виникає в ранньому дитинстві, не пов'язана з лихоманкою чи артралгією та не асоціюється з генетичними порушеннями. Крім того, CAPS характеризуються різноманітними ураженнями шкіри, включаючи еритематозні плями та плоскі пухири, які зазвичай не супроводжуються свербінням [66]. Час появи уражень після впливу холоду також відрізняється (табл. 6). У разі ХК прояви з'являються відразу після впливу холоду та минають безслідно, тоді як шкірні ознаки й симптоми при CAPS зазвичай виникають через 1-2 години та супроводжуються появою гарячки й артралгії через 4-6 годин [66]. Важливо, що при CAPS ураження шкіри не провокуються типовими ПТХС, а виникають після загального впливу холоду.

Діагностичні критерії всіх підтипів CAPS включають підвищені запальні біомаркери (СРП / амілоїд А в сироватці крові) в поєднанні з ≥ 2 із 6 симптомів: кропив'янокоподібний висип; епізоди, спричинені холодом; сенсоневральна втрата слуху; симптоми з боку опорно-рухового апарату; аномалії скелета; хронічний асептичний менінгіт [67]. Швидка діагностика має вирішальне значення, оскільки дає змогу призначити препарати, які блокують інтерлейкін-1, для лікування та профілактики амілоїдозу АА, що виникає у 2-4% випадків [67].

Зрідка уртикарний висип спостерігається при PLAID. Це спадкова хвороба, що характеризується дефіцитом антитіл, сприйнятливостю до інфекцій і автоімунними станами через геномні делеції в гені PLCG2, що кодує фосфоліпазу Сy2 – сигнальний месенджер В-клітин, NK-клітин і мастоцитів [65]. Пацієнти демонструють негативний результат тесту з кубиком льоду, але позитивний результат шкірного тесту на охолоджувальне випаровування за допомогою крапель етанолу [68].

Зрідка схожі на ХК шкірні прояви виникають за мастоцитозу, холодового панікуліту та системного червоного вовчака [22]. Пацієнти з мастоцитозом можуть мати кропив'янку, спричинену фізичними тригерами, включаючи холод, але їх слід обстежити відповідно до діагностичних алгоритмів для дітей і дорослих. У разі холодового панікуліту через 6-72 години після контакту з холодом з'являється місцевий болючий глибокий набряк, який після розсмоктування залишає гіперпигментацію. Холодовий вовчак – це рідкісний варіант хронічного шкірного вовчака, який характеризується ураженням

акральних ділянок під впливом холоду. Холодовий вовчак діагностується за критеріями Мейо [22, 69].

Принципи лікування

Менеджмент пацієнтів здійснюється за підходом «ЗА» (рис. 4) [22]. Важливим аспектом є уникнення або пом'якшення впливу тригерів (табл. 7).

ТАБЛИЦЯ 7. Рекомендації щодо способу життя для пацієнтів із ХК

Будьте обережні, відвідуючи місця з низькою температурою навколишнього середовища	• Супермаркети (відділи з холодильними установками) • Склади, підвали • Приміщення з активним використанням кондиціонерів, особливо в теплу пору року (магазини, громадський транспорт, офіси) • Ковзанки, льодові ацени • Косметологічний, стоматологічний і процедурний кабінети
Дотримуйтеся запобіжних заходів під час подорожі до:	• Печер • Гір • Гірських річок та озер
Будьте обережні, займаючись домашніми справами	• Розморожування холодильника • Миття вікон
Уникайте косметичних процедур, пов'язаних зі впливом холоду	• Кріоомолоджувальна терапія (кріокапсула тощо)
Уникайте вживати в їжу:	• Морозиво • Лід • Фрукти й овочі без попереднього розігрівання при зберіганні в холодильнику • Холодні страви, напої (температура $<24^{\circ}\text{C}$)
Утримайтеся від водних і зимових видів спорту	• Плавання, водне поло, дайвінг • Хокей, фігурне катання, лижі, сноуборд, керлінг
Професії підвищеного ризику:	• Аквалангісти • М'ясники, працівники складів і відділів замороженої продукції • Моряки, рибалки, кухарі • Полярники • Альпіністи • Патологоанатоми, хірурги, анестезіологи
Рекомендації щодо менеджменту пацієнта в періопераційному періоді	• Контроль температури повітря в операційній • Моніторинг температури тіла пацієнта, артеріального тиску, пульсу, частоти дихання • При виникненні системних реакцій застосовують адреналін і глюкокортикоїди • Застосування премедикації (глюкокортикоїди, антигістамінні препарати) • Попереднє підігрівання розчинів для парентерального застосування • Зігрівання пацієнта під час операції (ковдри, обігрівачі) • Уникайте застосування хлоретилу, обробки великих поверхонь шкіри спиртом і антисептичними розчинами, не використовуйте лід і охолоджувальні елементи



Рис. 4. Принципи менеджменту пацієнтів із ХК [22]

Фармакотерапія

За настановами EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV щодо кропив'янки, препаратами першої та другої ліній лікування є H_1 -АГ II покоління у звичайних і високих дозах відповідно (рис. 5) [6, 70]. Біологічний ефект цього класу полягає у зворотному агонізмі H_1 -гістамінових рецепторів, що забезпечує їхню стабілізацію в неактивному стані; засоби II покоління не мають седативної дії. Їхню ефективність у разі ХК доводять результати метааналізу 9 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) [71]; ефективність високих доз – результати 2 систематичних оглядів [71, 72]. У метааналізі 4 РКД відзначено значне зниження СТТ у пацієнтів із ХК при застосуванні

високих доз біластину, дезлоратадину та рупатадину порівняно зі звичайними дозами або плацебо [71]. Зважаючи на індивідуальну реакцію пацієнтів, вибір і добову дозу H_1 -АГ доцільно персоналізувати. Застосування високих доз забезпечує повний контроль симптомів майже в третини пацієнтів із ХК [73]. Проте терапія цим класом навряд чи контролюватиме симптоми після значного впливу холоду; зниження СТТ не досягли $\approx 20\%$ пацієнтів із ХК навіть у разі застосування високих доз [73]. Механізми резистентності до H_1 -АГ у разі ХК не з'ясовані.

Пацієнти, які не реагують на терапію першої та другої ліній, можуть отримати користь від терапії омалізумабом (моноклональні анти-IgE-антитіла), дія котрого спрямована на циркулювальний IgE та функцію тучних клітин і базофілів (рис. 5) [6].

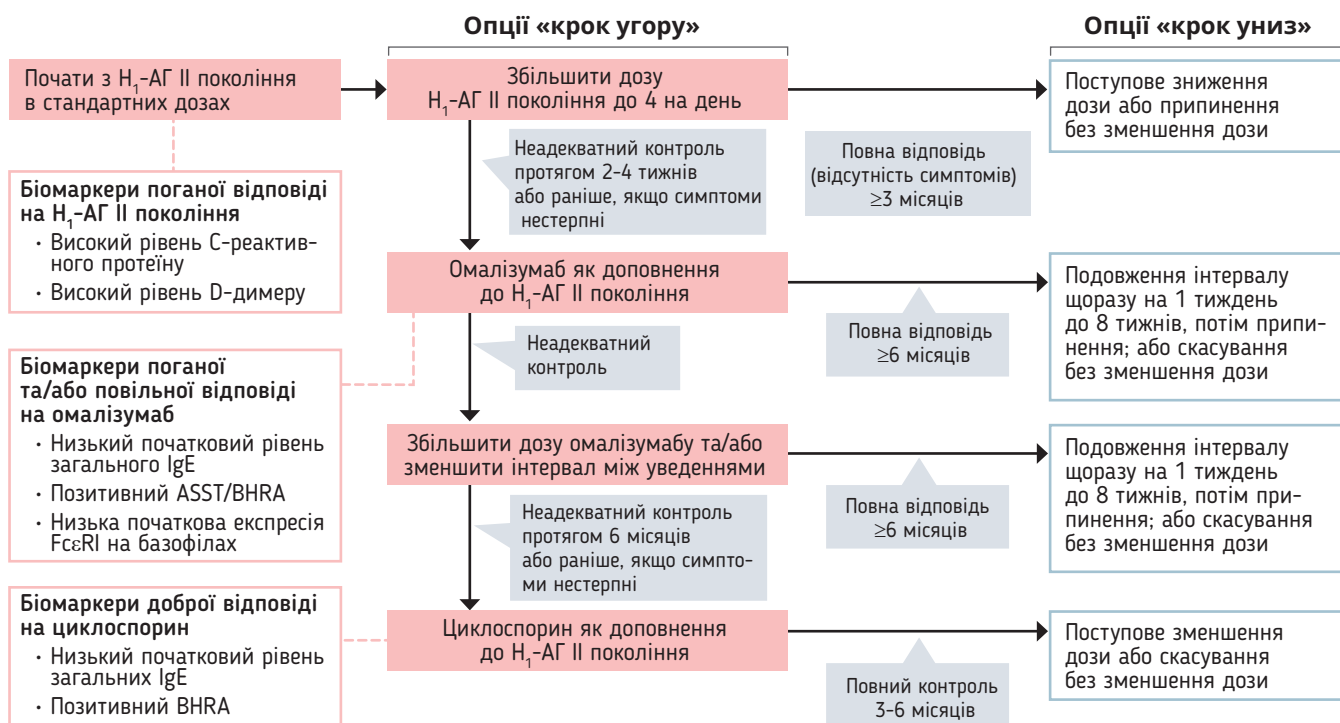


Рис. 5. Алгоритм фармакотерапії при ХК [22]

Ефективність омалізумабу в пацієнтів із ХК підтверджено результатами метааналізу, що загалом включав 52 пацієнтів, які отримували омалізумаб, і 12 пацієнтів, які отримували плацебо [74]. У плацебо-контрольованому РКД клінічний ефект омалізумабу 150 і 300 мг спостерігався вже на 4-му тижні [26]. Діапазон дозування коливається від 150 до 600 мг на місяць, дозу треба підбирати індивідуально для кожного пацієнта [26, 74].

Мало відомо про стратегію лікування резистентних до омалізумабу пацієнтів, дані щодо ефективності циклоспорину при ХК обмежені [75]. Альтернативні варіанти лікування включають трициклічні антидепресанти (доксепін) та імуносупресивні засоби (азатіопрін, мікофенолату мофетил) [6]. Одна їх використання обмежене потенційною токсичністю та низьким рівнем доказів.

Сучасні настанови рекомендують призначати автоін'єктор адреналіну пацієнтам із ризиком

системних реакцій [68]. Існує невизначеність щодо критеріїв призначення автоін'єктора адреналіну при ХК. Нещодавнє опитування лікарів показало, що 48% респондентів призначають автоін'єктори адреналіну менш ніж 10% пацієнтів із ХК [57], хоча частота системних реакцій оцінюється на рівні 26-70%. Така невідповідність указує на потребу формулювання чітких рекомендацій щодо призначення адреналіну при ХК [57]. Окрім того, немає даних щодо ефективності адреналіну й оптимальної кількості ін'єкцій у цій когорті.

Холодова десенсибілізація – це індукція та підтримка толерантності до холоду шляхом тривалого його впливу. Її механізм недостатньо вивчений. Рутинне застосування протоколів холодової десенсибілізації обмежене через ризик кропив'янки, недотримання пацієнтом щоденних рекомендацій і швидку та значну втрату ефекту за відсутності регулярного впливу [68, 73].

Література

1. Stepaniuk P., Vostretsova K., Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018 Dec 18; 14: 85. doi: 10.1186/s13223-018-0310-5.
2. Hochstadter E.F., Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep.* 2013 Jul 8; 2013: bcr2013010441. doi: 10.1136/bcr-2013-010441.
3. Witherspoon F.G., White C.B., Bazemore J.M., Hailey H. Familial urticaria due to cold. *Arch. Derm. Syphilol.* 1948; 58 (1): 52-55. doi: 10.1001/arch-derm.1948.01520200055007.
4. Wanderer A.A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990 Jun; 85 (6): 965-81. doi: 10.1016/0091-6749(90)90037-5.
5. Bizjak M., Terhorst-Molawi D., Maurer M., Kosnik M. The UCARE project COLD-CE. 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.26512.43526.
6. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016; 71: 780-802.
7. Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A., et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32: 241-245.
8. Wanderer A.A., Grandel K.E., Wasserman S.I., Farr R.S. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 417-423.
9. Kaplan A.P. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermographism and systemic cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 73: 453-456.
10. Wanderer A.A. Systemic cold urticaria (atypical acquired cold urticaria). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 137-138.
11. Mathelier-Fusade P., Leynadier F. Localized cold urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 666-667.
12. Czarnetzki B.M., Frosch P.J., Sprekeler R. Localized cold reflex urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1981; 104: 83-87.
13. Ting S., Mansfield L.E. Localized cold-reflex urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 75: 421.
14. Wanderer A.A., Hoffman H.M. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria / urticarial-like syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004; 24: 259-286.
15. Bäck O., Larsen A. Delayed cold urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 1978; 58: 369-371.
16. Kaplan A.P., Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68: 438-441.
17. Matthews C.N., Warin R.P. Cold urticaria and cold precipitated dermographism. *Br. J. Dermatol.* 1970; 82: 91.
18. Claudy A. Cold urticaria. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2001; 6 (2): 141-142.
19. Krause K., Zuberbier T., Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10: 243-249.
20. Kulthanan K., Tuchinda P., Chularojanamontri L., Kiratiwongwan R. Cold urticaria: clinical features and natural course in a tropical country. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019; 11: 538-547.
21. Jain S.V., Mullins R.J. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 2066-2071.
22. Kolkhir P., Giménez-Arnau A.M., Kulthanan K., Peter J., Metz M., Maurer M. Urticaria. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022 Sep 15; 8 (1): 61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z.
23. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1119-1130.
24. Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., Horakova Z., Beaven M.A. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 55: 394-402.

25. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (3): 876-882.
26. Metz M., Schutz A., Weller K., et al. Omalizumab is effective in cold urticaria – results of a randomized placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (3): 864-867.
27. Kaplan A.P., Garofalo J., Sigler R., Hauber T. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305 (18): 1074-1077.
28. Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J., Agnello V., Kaplan A.P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 90: 213-217.
29. Asero R., Tedeschi A., Lorini M. Histamine release in idiopathic cold urticaria. *Allergy.* 2002; 57 (12): 1211-1212.
30. Tillie-Leblond I., Gosset P., Janin A., et al. Tumor necrosis factor- α release during systemic reaction in cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 93: 501-509.
31. Ormerod A.D., Kobza Black A., Dawes J., et al. Prostaglandin D2 and histamine release in cold urticaria unaccompanied by evidence of platelet activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 586-589.
32. Hessler H.-J., Pufahl C., Christophers E. Decreased releasability of basophils from patients with cold urticaria after cold exposure. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989; 89: 236-241.
33. James M.P., Eady R.A.J., Kobza Black A., Hawk J.L.M., Greaves M.W. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement. *J. Invest. Dermatol.* 1980; 74: 451.
34. Juhlin L., Michaelsson G. Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta. Derm. Venereol.* 1969; 49: 26-36.
35. Forsythe P., Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 98: 196-221.
36. Metz M., Krull C., Hawro T., et al. Substance P is upregulated in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Investig. Dermatol.* 2014; 134: 2833-2836.
37. Pan Y., Thapa D., Baldissera L., Argunhan F., Aubdool A.A., Brain S.D. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature. *Pflugers Arch.* 2018; 470: 779-786.
38. Center D.M., Soter N.A., Wasserman S.I., et al. Inhibition of neutrophil chemotaxis in association with experimental angioedema in patients with cold urticaria: a model of chemotactic deactivation in vivo. *Clin. Exp. Immunol.* 1979; 35 (1): 112-118.
39. Haas N., Toppe E., Henz B.M. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 41-46.
40. Winkelmann R.K. Immunofluorescent and histologic study of cold urticaria. *Arch. Dermatol. Res.* 1985; 278: 37-40.
41. Lindmark B., Wallengren J. Heterozygous α 1-antichymotrypsin deficiency may be associated with cold urticaria. *Allergy.* 1992; 47: 456-458.
42. Maurer M., Altrichter S., Metz M., Zuberbier T., Church M.K., Bergmann K.-C. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32: 112-113.
43. Lawlor F., Kobza Black A., Breathnach A.S., et al. A timed study of the histopathology, direct immunofluorescence and ultrastructural findings in idiopathic cold-contact urticaria over a 24-h period. *Clin. Exp. Dermatol.* 1989; 14: 416-420.
44. Hermes B., Prochazka A.-K., Haas N., et al. Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 307-314.
45. Roccatello D., Saadoun D., Ramos-Casals M., et al. Cryoglobulinemia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 11.
46. Soter N.A. Physical urticaria/angioedema as an experimental model of acute and chronic inflammation in human skin. In: I.N. Gigli, P.A. Miescher, H.J. Müller-Eberhard, eds. *Immunodermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1983. 75-83 p.
47. Sigler R.W., Evans R. 3rd, Horakova Z., Ottesen E., Kaplan A.P. The role of cyproheptadine in the treatment of cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 65: 209-312.
48. Kobza Black A., Keahey T.M., Eady R.A., Greaves M.W. Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone. *Br. J. Clin. Pharm.* 1981; 12: 327-331.
49. Tóth-Kása I., Jancsó G., Obál F., Husz S., Simon N. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *JID.* 1983; 80: 34-36.
50. Ulfa N.N. Diagnosis and treatment of typical cold-induced urticaria: a case reports. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research.* 2023; 7 (1): 3043-3047. doi: 10.37275/bsm.v7i1.758.
51. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: results from the COLD-CE study. *Allergy.* 2022; 77 (7): 2185-2199. doi: 10.1111/all.15194.
52. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 672-679.
53. Mazarakis A., Bardousis K., Alpanis G., Mazaraki I., Markou S., Kounis N.G. Kounis syndrome following cold urticaria: the swimmer's death. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176: 52-53.
54. Maurer M., Hawro T., Krause K., et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy.* 2019; 74: 2550-2553.
55. Mlyněk A., Magerl M., Siebenhaar F., et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 198-200.
56. Mathelier-Fusade P., Aissaoui M., Bakhos D., Chabane M.H., Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 106-107.
57. Gernez Y., Sicherer S.H., Wang J. Variability in diagnosis and management of acquired cold-induced urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1396-1399.
58. Shaker M.S., Wallace D.V., Golden D.B.K., et al. Anaphylaxis – a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (4): 1082-1123.
59. Deza G., Brasileiro A., Bertolin-Colilla M., Curto-Barredo L., Pujol R.M., Giménez-Arnau A.M. Acquired cold urticaria: clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 75: 918-924.
60. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M., Magerl M., Jung J., Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1224-1225.
61. Alangari A.A., Twarog F.J., Shih M.C., Schneider L.C. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004; 113: 313-317.
62. Komarow H.D., Arceo S., Young M., Nelson C., Metcalfe D.D. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 786-790.
63. Cutts L., Parslew R., Eustace K. Neonatal urticaria: could it be CAPS? *Pediatr. Dermatol.* 2018; 35: 420-421.
64. Hoffman H.M. Familial cold autoinflammatory syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 615-620.
65. Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G., et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 330-338.
66. Krause K., Grattan C.E., Bindeslev-Jensen C., et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012; 67: 1465-1474.
67. Kuemmerle-Deschner J.B., Ozen S., Tyrrell P.N., et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 942-947.
68. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1270-1277.
69. Su W.P., Perniciaro C., Rogers R.S. 3rd, White J.W. Jr. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis.* 1994; 54: 395-399.
70. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018; 73: 1393-1414.
71. Kulthanan K., Hunnangkul S., Tuchinda P., et al. Treatments of cold urticaria: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143: 1311-1331.
72. Dressler C., Werner R.N., Eisert L., Zuberbier T., Nast A., Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 1726-1734.
73. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., Martus P., Church M.K., Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 1095-1099.
74. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 638-649.
75. Marsland A.M., Beck M.H. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 214-215.



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

БАКТЕРІАЛЬНІ ЛІЗАТИ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: ДОЦІЛЬНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ

Протягом останніх десятиліть реєструється невпинне зростання поширеності різноманітних алергічних захворювань (АЗ) – атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР), бронхіальної астми (БА), що пов'язують з урбанізацією, індустріалізацією, глобальним економічним зростанням і підвищенням схильності до алергії [6]. Усе це призвело до збільшення поширеності алергічних розладів: у 2019 р. у світі зареєстровано 262 млн (95% довірчий інтервал (ДІ) 224-309 млн) випадків БА та 171 млн (95% ДІ 165-178 млн) випадків АД; показники поширеності БА й АД, стандартизовані за віком, становлять, відповідно, 3416 (95% ДІ 2899-4066) і 2277 (95% ДІ 2192-2369) на 100 тис. населення [8].

Типовим ланцюгом прогресування АЗ вважають «атопічний марш», згідно з яким АД та харчова алергія, котрі виникли в дитячому віці, поступово прогресують до АР і БА в пізнішому дитячому або дорослому віці [2]. Саме тому останніми роками приділяється велика увага розробленню не тільки ефективних, але й максимально безпечних способів лікування та профілактики АЗ. Одним із таких способів вважають застосування бактеріальних лізатів [1-5, 7].

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ АЗ: КОРОТКІ ВІДОМОСТІ

Нині такі АЗ, як АР, БА, АД, вважають системними захворюваннями, виникнення котрих спричинено порушеннями імунної системи. Патогенез АЗ досить складний і ґрунтується на поєднаному впливі декількох чинників: особливостей внутрішньоутробного розвитку, умов навколишнього середовища, генетичних та епігенетичних чинників, імунного статусу (рис. 1).

Патогенез АЗ має значну гетерогенність залежно від певного захворювання, причому фенотип та ендотип пацієнта визначають, відповідно, появу видимих ознак патології й асоційованих молекулярних змін. Завдяки стрімкому розвитку імунології, молекулярної біології встановлено, що виникнення АЗ опосередковують різні біологічно активні речовини: імуноглобулін Е (IgE), гістамін, прозапальні інтерлейкіни (ІЛ), тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP) тощо, все це супроводжується порушенням балансу між Th1/Th2 та прогресуванням імунологічних змін, появою клінічних ознак захворювання [9]. Після стимуляції алергенами епітеліальні клітини синтезують велику кількість прозапальних цитокінів (ІЛ-25, ІЛ-33, TSLP та ін.), які чинять значний вплив на лімфоцити й дендритні клітини [9]. Наївні CD4⁺-клітини впливають на Th2-клітини шляхом секреції ІЛ-5, що призводить до активації плазматичних клітин, які синтезують IgE. IgE взаємодіє з рецепторами на опасистих клітинах; під час повторного потрапляння алергену в організм останній безпосередньо з'єднується

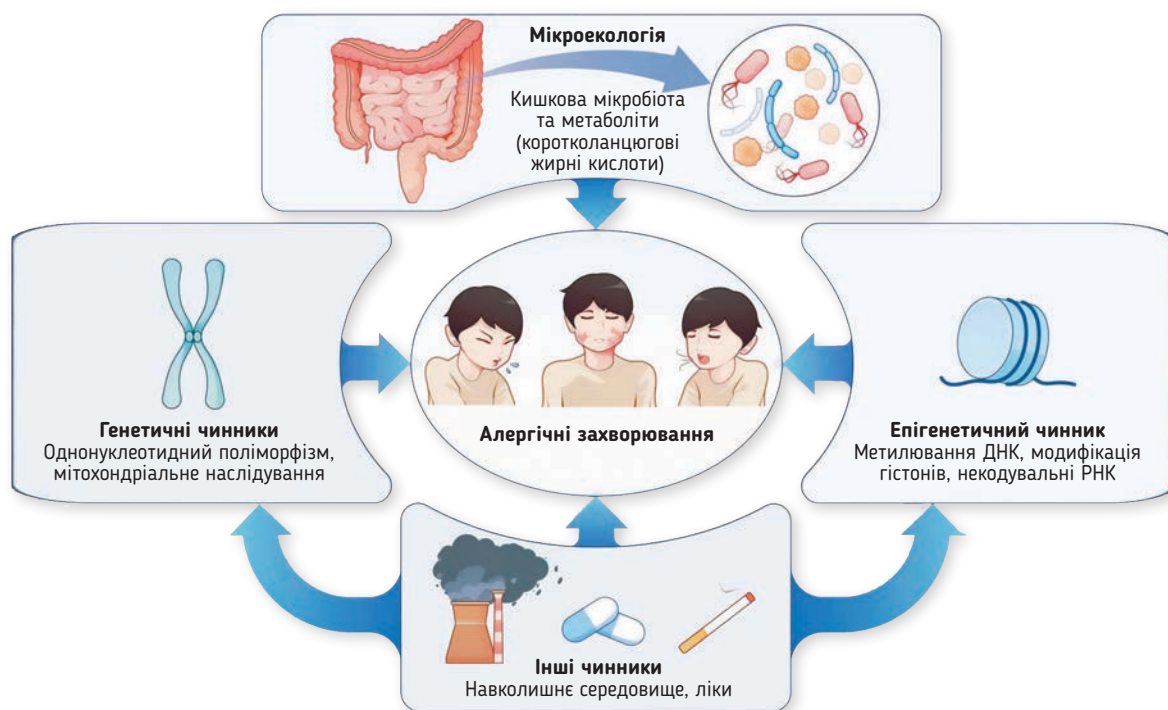


Рис. 1. Різноманітні чинники провокують виникнення АЗ.
До зовнішніх відносять зміни кишкового мікробіому та їхніх метаболітів, вплив ліків, забруднення повітря; генетичні й епігенетичні зміни розглядають як вплив внутрішніх чинників [9]

з IgE на поверхні опасистих клітин і провокує вивільнення різноманітних біологічно активних речовин, що спричиняють виникнення клінічних симптомів АЗ [9].

БАКТЕРІАЛЬНІ ЛІЗАТИ: ЩО, КОЛИ, НАВІЩО?

Бактеріальні лізати являють собою інактивовані бактеріальні екстракти патогенних респіраторних бактерій, які пройшли специфічну хімічну (полівалентний хімічний бактеріальний лізат – polyvalent chemical bacterial lysate, PCBL) або механічну (полівалентний механічний бактеріальний лізат – polyvalent mechanical bacterial lysate, PMBL) обробку. Нині накопичено велику доказову базу даних, яка підтверджує доцільність застосування бактеріальних лізатів при АЗ у зв'язку з їхніми ефективністю та безпечністю.

Найпоширенішим PCBL, який активно використовують у клінічній практиці, є препарат під умовною назвою OM-85, відомий також під торговою назвою Бронхо-Ваксом. Цей лікарський засіб у вигляді капсул, що містять 3,5 та 7 мг ліофілізату OM-85, презентує на українському ринку компанія Delta Medical. Бронхо-Ваксом містить 21 штам із 8 бактерій (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*), які здатні нормалізувати імунологічну відповідь [10]. Згідно

з наявними уявленнями механізм дії бактеріальних лізатів, у тому числі OM-85 (Бронхо-Ваксом), полягає в модуляції імунної відповіді шляхом активації дендритних клітин через Toll-подібні рецептори (TLR) 2/6 і TLR9, відновлення балансу Th1/Th2 (рис. 2).

Зрілі дендритні клітини синтезують цитокіни, які стимулюють Th1-лімфоцити, макрофаги та натуральні клітини-кілери, а також сприяють диференціації CD4⁺-лімфоцитів на Th1- і Treg-підтипи, активації В-клітини з наступною секрецією IgA й IgG1 [2]. Окрім того, бактеріальні лізати протидіють синтезу прозапальних цитокінів і посилюють синтез інтерферону-γ (ІФН-γ), який має противірусну, імуномодуляторну, антифібротичну активність [2]. Отже, бактеріальні лізати, зокрема OM-85, забезпечують відновлення імунного балансу при АЗ та покращення клінічного стану хворих.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ OM-85 ПРИ АЗ: ДОКАЗОВА БАЗА

Доцільність використання OM-85 за різноманітних АЗ підтверджено в клінічних дослідженнях, систематичних оглядах і метааналізах.

Експериментальні та клінічні дослідження

За даними нещодавно опублікованого плацебо-контрольованого дослідження, застосування Бронхо-Ваксому сприяє покращенню перебігу АР завдяки зменшенню виразності свербіж, ринореї,

Бактеріальні лізати

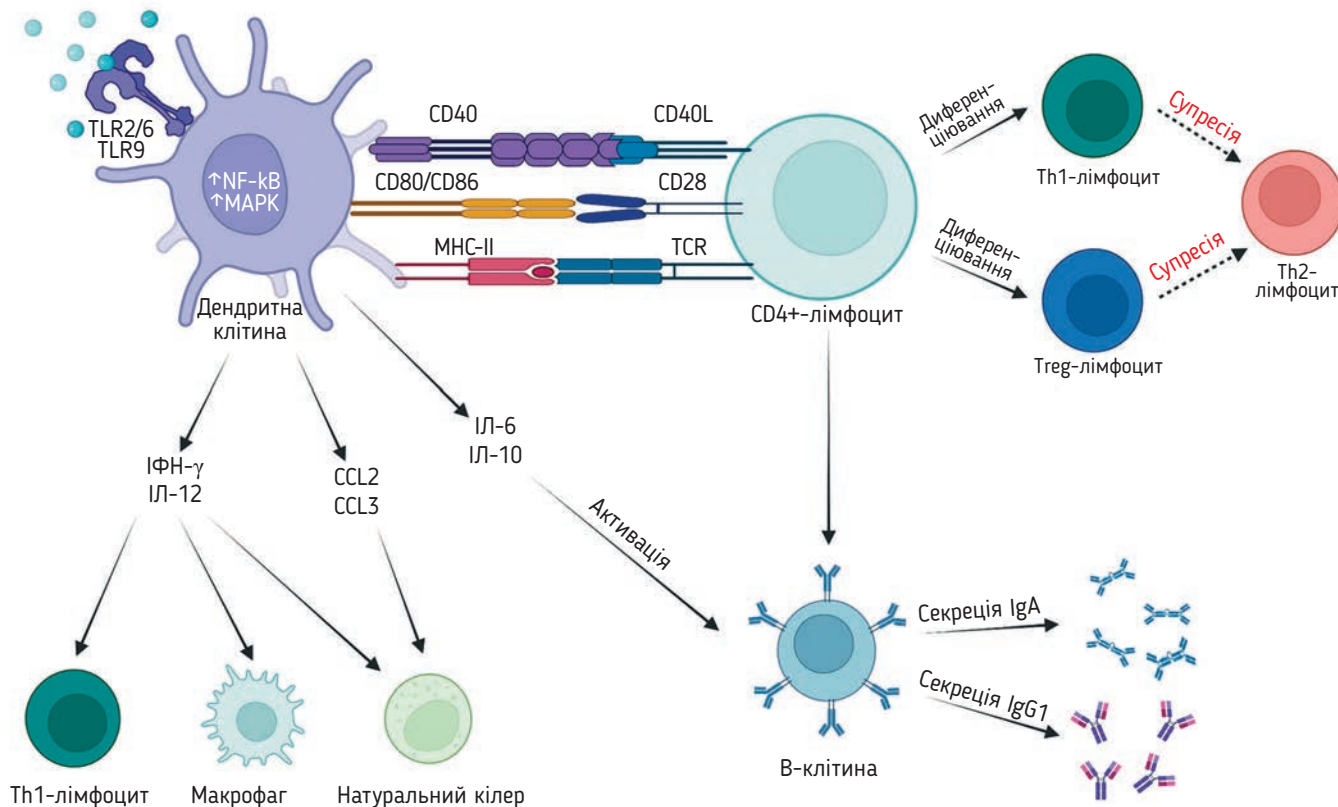


Рис. 2. Імуномодулювальний вплив бактеріальних лізатів [2]

Примітки: CCL2 та CCL3 – хемокини, важливі для хемоатракції моноцитів і натуральних клітин-кілерів; MAPK – протеїнкіназа, що активується мітогенами; MHC-II – головний комплекс гістосумісності II; NF-κB – нуклеарний фактор κB; TCR – рецептор T-клітин.

чання [5]. Лікування Бронхо-Ваксомом асоціювалося зі зменшенням рівнів прозапальних ІЛ-3, ІЛ-13 і зростанням протизапального ІФН-у, зниженням індексу ІЛ-4/ІФН-у та зменшенням умісту еозинофілів у назальному секреті, а також відновленням балансу Th1/Th2 [5].

У відкритому проспективному дослідженні, в якому взяли участь хворі на БА, АР, хронічне обструктивне захворювання легень (n=84), пацієнтам додатково до стандартної терапії вказаних захворювань призначали ОМ-85 (по 1 капсулі 1 раз на день протягом 10 послідовних діб, 3 місяці поспіль із 20-денною перервою між курсами) з наступним 6-місячним періодом спостереження. Вчені довели, що застосування ОМ-85 сприяло зниженню захворюваності на респіраторні вірусні інфекції на 45% порівняно з попереднім роком (p<0,05), а також забезпечувало зменшення загального числа загострень респіраторної патології на 36% [3]. Зазначені дані супроводжувалися вірогідним зростанням рівня секреторного ІgА [3].

Дані іншого нещодавно опублікованого експериментального випробування свідчать, що інгаляційне застосування ОМ-85 покращує перебіг БА в мишей шляхом залучення декількох імунних шляхів, впливаючи на ІЛ-33, лімфоїдні клітини

вродженого імунітету [7]. При цьому вчені зауважили, що при інгаляційному введенні ОМ-85 потрібно застосовувати вірогідно нижчу кумулятивну дозу препарату, яка у 27-46 разів менша за таку при пероральному застосуванні [7]. Такий високий рівень ефективності автори дослідження пояснили прямим впливом ОМ-85 на слизову оболонку дихальних шляхів, що забезпечує швидке досягнення контролю над виникненням і перебігом БА. Висловлюється припущення, що наступним шляхом розвитку бактеріальних лізатів, зокрема ОМ-85, стане їх інгаляційне застосування [7].

Систематичні огляди

К. Janeczek і співавт. у систематичному огляді, присвяченому дослідженню перспектив застосування бактеріальних лізатів при АР, констатували, що додавання цих засобів до стандартної терапії сезонного або цілорічного АР асоційовано зі зменшенням виразності назальних симптомів і вірогідно скорочує потребу в протиалергічних препаратах як у дітей, так і в дорослих [1]. У цій роботі підкреслюється, що перші ефекти застосування бактеріальних лізатів розвиваються не раніше ніж через 2-6 тижнів після початку прийому та зберігаються

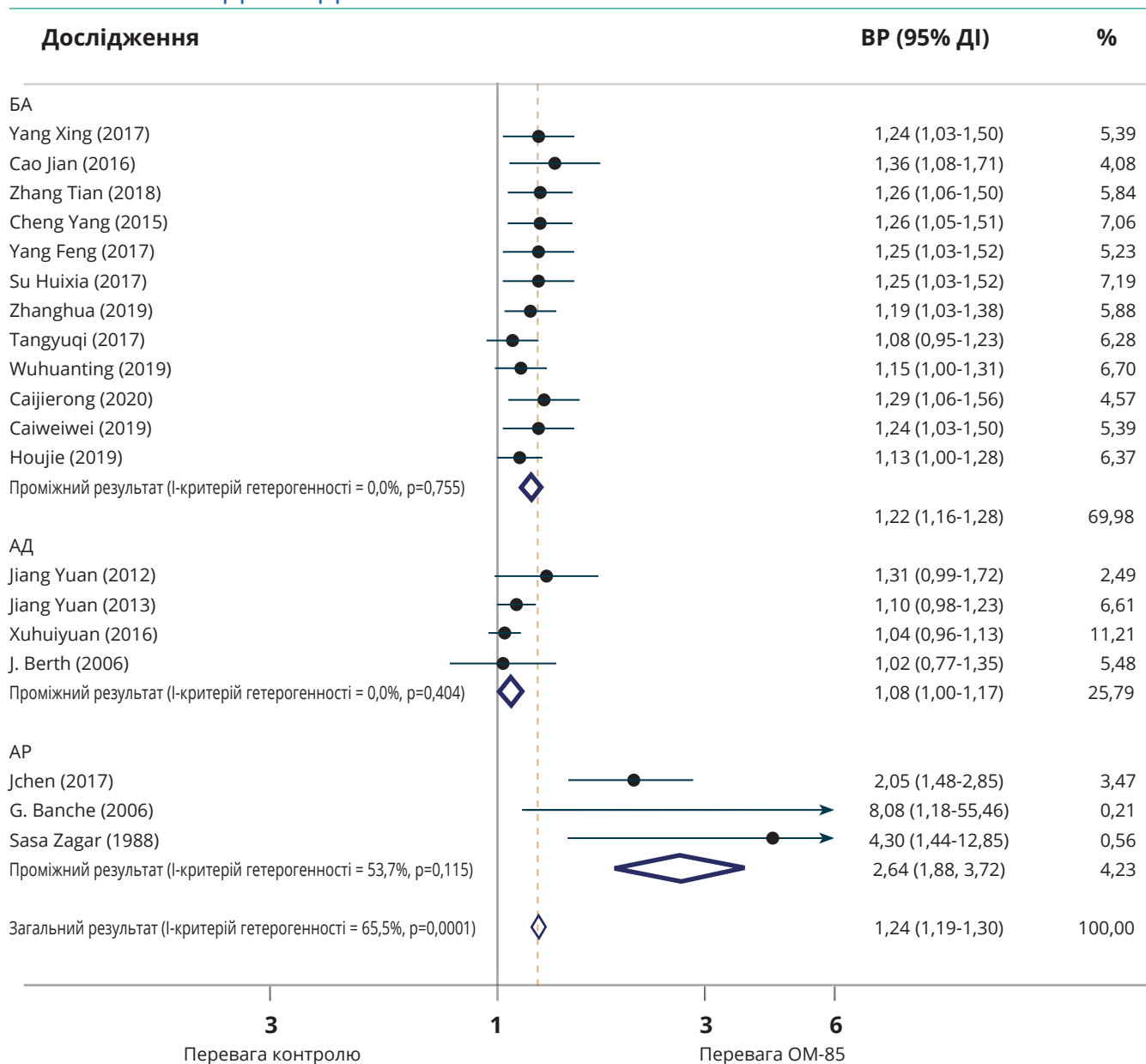


Рис. 3. Покращення перебігу АЗ на тлі застосування ОМ-85 [4]

щонайменше 3 місяці після закінчення лікування [1].

В іншому систематичному огляді, в якому вивчалася ефективність ОМ-85 у лікуванні АЗ на підставі аналізу даних 19 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1728) також отримано цікаві дані [4]. Під час його проведення пацієнтів з АР, БА й АД відносили до основної групи, призначаючи їм ОМ-85 (n=881), або до контрольної групи, рекомендуючи контрольний препарат / плацебо (n=841). Отримані результати дали дослідникам змогу стверджувати, що застосування ОМ-85 сприяє зменшенню виразності симптомів алергії на 24% порівняно з контролем і забезпечує кращий контроль над клінічними ознаками БА (покращення на 22%; відносний ризик (BP) 1,22; 95% ДІ 1,14-1,26), аніж застосування контрольних засобів [4].

Ефект використання ОМ-85 при АД становив 1,08 (95% ДІ 1,0-1,17), що автори розцінили як невелике, статистично незначуще покращання (рис. 3).

Лікування пацієнтів ОМ-85 забезпечувало покращення імунного статусу: в основній групі зафіксували значне підвищення рівнів CD3⁺ (стандартизована середня різниця (ССР) 1,47; 95% ДІ 1,2-1,74), CD4⁺ (ССР 1,57; 95% ДІ 1,33-1,81), CD4/CD8 (середня різниця 0,91; 95% ДІ 0,67-1,15) і Th1-клітин (ССР 0,48; 95% ДІ 0,22-0,74) з одночасним зниженням чисельності популяції CD8⁺ (ССР -0,71; 95% ДІ від -0,95 до -0,47) і Th2-клітин (ССР -0,61; 95% ДІ від -0,88 до -0,35) [4]. Застосування ОМ-85 також супроводжувалося зростанням умісту таких протизапальних біологічних речовин, як ІФН-γ (ССР 1,0; 95% ДІ 0,81-1,19), ІЛ-2 (ССР 1,07; 95% ДІ 0,73-1,4), ІЛ-12

(ССР 2,4; 95% ДІ 2,04-2,76), і зменшенням умісту прозапальних цитокінів ІЛ-4 (ССР -0,87; 95% ДІ від -1,07 до -0,68), ІЛ-5 (ССР -2,63; 95% ДІ від -3,14 до -2,13). Автори зафіксували позитивний вплив ОМ-85 і на рівень секреторних імуноглобулінів: уміст ІgА (ССР 1,67; 95% ДІ 1,33-2,01) й ІgG (ССР 1,00; 95% ДІ 0,69-1,31) вірогідно зростав. Іще один значний висновок цього систематичного огляду стосувався покращення функціонального стану легень: терапія ОМ-85 сприяла поліпшенню об'єму форсованого видиху за 1 хвилину (ССР 0,53; 95% ДІ 0,32-0,74) [4].

Крім високої ефективності, С. Лі та співавт. підкреслили безпеку препарату: частота виникнення побічних ефектів у групі ОМ-85 вірогідно не відрізнялася від такої в контрольній групі (ВР 1,27; 95% ДІ 0,51-3,09) [4]. В іншому систематичному

огляді також відзначено високий профіль безпеки ОМ-85 [1].



У представленому огляді даних доказової медицини продемонстровано зменшення виразності патологічних ознак різноманітних АЗ (АД, АР, БА) на тлі застосування бактеріального лізату ОМ-85 (Бронхо-Ваксом). Призначення ОМ-85 (Бронхо-Ваксому) при АЗ можна вважати патогенетично обґрунтованим завдяки відновленню балансу Th1/Th2, зниженню рівнів прозапальних цитокінів, підвищенню вмісту протизапальних цитокінів і секреторних імуноглобулінів. Терапія ОМ-85 (Бронхо-Ваксомом) добре переноситься та має високий профіль безпеки.

Література

1. Janeczek K., Kaczyńska A., Emeryk A., et al. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 839-850. doi: 10.2147/JAA.S360828.
2. Kaczynska A., Klosinska M., Janeczek K., et al. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Front. Immunol.* 2022; 13: 907149. doi: 10.3389/fimmu.2022.907149.
3. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung*. 2016; 194 (4): 687-97. doi: 10.1007/s00408-016-9880-5.
4. Li C., Zhou H., Zhang W., et al. Bacterial lysate treatment in allergic disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (8): 1813-1823. doi: 10.1111/pai.13572.
5. Meng Q., Li P., Li Y., et al. Broncho-Vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology*. 2019; 57 (6): 451-459. doi: 10.4193/Rhin19.161.
6. Nanda A., Mustafa S.S., Castillo M., et al. Air pollution effects in allergies and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2022; 42 (4): 801-815. doi: 10.1016/j.iac.2022.06.004.
7. Pivniouk V., Gimenes-Junior J.A., Ezech P., et al. Airway administration of OM-85, a bacterial lysate, blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (3): 943-956. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.013.
8. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023; 78 (8): 2232-2254. doi: 10.1111/all.15807.
9. Wang J., Zhou Y., Zhang H., et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8: 138. doi: 10.1038/s41392-023-01344-4.
10. Інструкція до препарату Бронхо-Ваксом [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/info/168780/68079>.

ОНОВЛЕНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ОСТАННІХ НОВОВВЕДЕНЬ І ДОСЯГНЕНЬ У СФЕРІ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Харчова алергія (ХА) є глобальною проблемою системи охорони здоров'я. Поточні дослідження надають багато інформації щодо нововведень і досягнень у розумінні та лікуванні ХА. Представляємо оновлення нашої попередньої статті [1], яке висвітлює останні досягнення в цій галузі з фокусом на біомаркерах десенсибілізації та досягненні толерантності.

Роль бар'єрної функції при ХА

На межі між «експосомом» (сукупній мірі впливу чинників навколишнього середовища на людину протягом усього її життя) й організмом людини епітеліальні клітини діють як перший фізичний захисний бар'єр, відіграючи важливу роль у підтримці тканинного гомеостазу. Експосом представлений зовнішніми (алергени, забруднювачі, мийні засоби, мікроби) та внутрішніми (мікробіота, продукти метаболізму) чинниками [2]. Підтримка належної бар'єрної функції має вирішальне значення в забезпеченні відповідної імунної відповіді на алергени (рис. 1). Отже, дисфункція епітеліального бар'єра та зміна проникності шкіри, що спричинені генними мутаціями або однонуклеотидними поліморфізмами ключових генів, включаючи філагрин, SPINK5 [3], SERPINB7, KLK7, клаудин-1 [4, 5], асоційовані з розвитком atopічного дерматиту (АтД) та ХА [6-10]. Порушення епітеліального бар'єра виникає внаслідок зменшення кількості керамідів, антимікробних пептидів, серинової протеази, шкірного та кишкового дисбіозу, які виникають під впливом екзогенних чинників, наприклад мийних засобів [4, 11, 12].

АтД пов'язують із розвитком ХА за допомогою гіпотези подвійного впливу алергенів, яка передбачає первинний вплив алергену на пошкоджену шкіру без попереднього впливу на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), що спричиняє запальну імунну відповідь Th2-типу. Навпаки, первинний вплив алергену на ШКТ сприяє регуляторній імунній відповіді й індукції толерантності [14, 15]. Отже, сенсибілізація до харчових алергенів і розвиток ХА,

ймовірно, пов'язані з дисфункцією шкірного бар'єра та мікробною колонізацією [4, 15-17]. Коменсальні бактерії потрібні для захисту шкірної мікробіоти, дозрівання Т-лімфоцитів і активації вироблення антимікробних пептидів кератиноцитами. Дисбактеріоз шкірного мікробіому, який зазвичай діагностують за кількістю золотистого стафілокока, позитивно корелює з тяжкістю АтД, будучи перспективним біомаркером АтД [18, 19].

Використання емолієнтів визнано базовою стратегією лікування АтД, мета якої полягає в підтримці бар'єрної функції шкіри. Концепція нівелювання бар'єрної дисфункції *in vivo* за допомогою зволожувачів є темою досліджень, що тривають. Нині використовують різні формули емолієнтів, включаючи найпоширенішу парафінову/нафтову основу та триліпідну базу (3:1:1 – кераміди, холестерин і вільні жирні кислоти) [20, 21]. Емолієнти здатні зменшити тяжкість і подовжити час між загостреннями АтД [22], знижуючи втрату води шкірою [21] та покращуючи загальну гідратацію. Це має вирішальне значення для шкіри новонароджених, яка має тонкий роговий шар зі зниженим умістом ліпідів і зволожувальних речовин. Емолієнти, зокрема триліпідні формули, підвищують толерантність і забезпечують зростання індексу IgG4/IgE, вмісту інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), LAP⁺ Т-лімфоцитів, а також зниження ІЛ-4, що продукують CD4⁺ Т-лімфоцити [20]. Крім того, вільні жирні кислоти, присутні у складі триліпідних засобів, здатні активувати рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (PPARs), кількість яких при АтД зазвичай знижена, зменшуючи таким чином інтенсивність запалення.

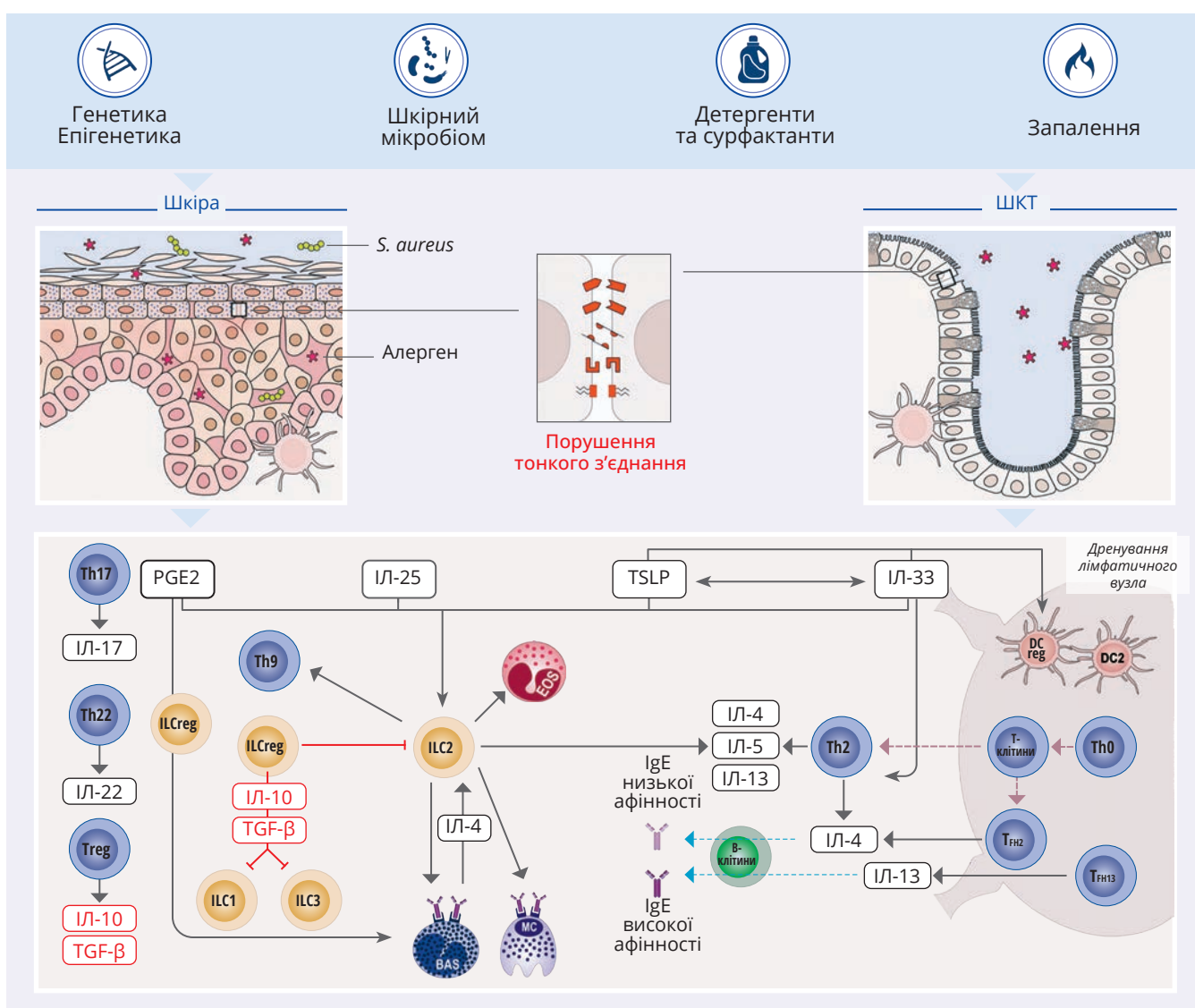


Рис. 1. Патофізіологія ІgЕ-опосередкованої ХА

Примітки: DC – дендритні клітини; ILC – лімфоїдні клітини вродженого імунітету; PGE2 – простагландин E2; TGF-β – трансформувальний фактор росту-β; TSLP – тимусний стромальний лімфопоетин.

Вплив навколишнього середовища та бар'єрна дисфункція призводять до розвитку алергічних реакцій Th2-типу. Епітеліоцити шкіри та ШКТ беруть активну участь в імунних реакціях, виробляючи й секретуючи цитокіни. Аларміни або молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням, включаючи IL-33, IL-25, TSLP та PGE2, є цитокінами, що походять з епітеліальних клітин, які є центральними регуляторами алергічних реакцій. На додаток до класичних ефекторних клітин (тучні клітини, базофіли, еозинофіли, ILC2-, B- та Th2-клітини), інші підмножини T-клітин беруть участь в ІgЕ-опосередкованій алергії, в тому числі Tfh13, Th22, Th9, Th17, Tfh2. Імуносупресивні підгрупи клітин, включаючи T-регуляторні клітини та нещодавно описані регуляторні ILC, також відіграють певну роль у розвитку ХА.

Механізми та потенційні біомаркери ХА. Імуноterapia

Нині алергеноспецифічна імуноterapia (АІТ) вважається найбільш перспективним і дослідженим методом лікування ХА. Проте залежно від використовуваного підходу існують деякі обмеження з безпеки, ефективності, часу підвищення дози, вартості та ступеня захисту. Незважаючи на значне вдосконалення терапевтичних концепцій, потрібні альтернативні стратегії, здатні індукувати розвиток толерантності

з кращим профілем безпеки. Досліджуються різні шляхи та дози введення алергенів: пероральна (ПІТ), епікутанна (ЕПІТ) і сублінгвальна (СЛІТ) імуноterapia. Вважають, що АІТ забезпечує досягнення вагомих результатів, якщо відповідний алерген вводиться в його нативній або модифікованій формі, починаючи з підпорогового рівня, а потім у зростаючих дозах із метою досягнення десенсибілізації та підвищення порогу толерантності (рис. 2).

Найпоширенішою формою АІТ є ПІТ (підтримувальні дози – від 125 мг до 4 г) [90]. У разі прийому алергену в підпорогових кількостях спостерігають

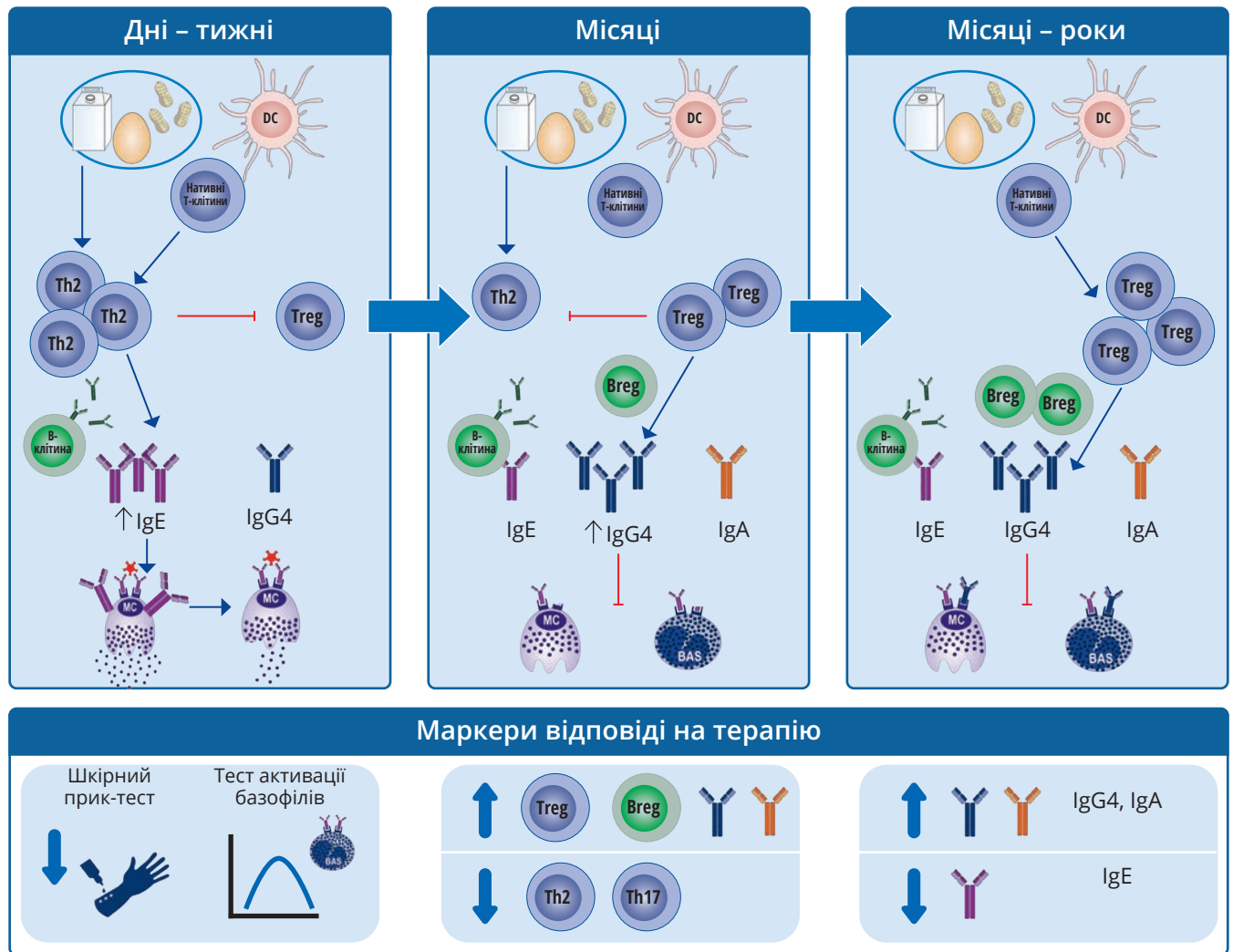


Рис. 2. Імунологічні зміни під час харчової імунотерапії

АІТ являє собою тривалий процес. На початковому етапі в осіб із ХА виявляють ефektorні клітини, які реагують на алергени, посилюючи алергічну реакцію до надпорогового рівня. У ранній фазі АІТ (дні – тижні) поріг активації ефektorних клітин (базофілів) підвищується, що забезпечує десенсибілізацію. Продовження контрольованого впливу алергену сприяє генерації регуляторних клітин, які виробляють толерогенний ІЛ-10, а також активації синтезу алергеноспецифічного ІgG4 (cІgG4), ІgA з повільним зниженням cІgE (місяці – роки). Відповідь на лікування можна контролювати за допомогою біомаркерів, результатів шкірного прик-тесту, тесту активації базофілів, гуморальної відповіді.

зниження чисельності алерген-індукованих базофілів і активацію тучних клітин; такі зміни є одними з перших імунних змін, що спостерігаються. Під час початкового збільшення дозування одночасно з десенсибілізацією констатують посилення продукції алергеноспецифічного ІgE (cІgE) та тимчасове збільшення алергеноспецифічних ефektorних клітин 2 типу [90-93]. Транзиторне збільшення продукції TGF- β CD4⁺ Т-клітинами також асоційоване з успішною десенсибілізацією. У дорослих пацієнтів, які проходили ПІТ алергеном арахісу, спостерігали транзиторну еозинофілію стравоходу та гастроінтестинальну еозинофілію, що може бути пов'язано з появою скарг з боку ШКТ [94]. За продовження імунотерапії активність Th2-клітин знижується, тоді як кількість регуляторних клітин, що продукують ІЛ-10 (Tregs і Bregs), значно зростає [70, 95]. Ця пізня фаза

асоційована зі збільшенням cІgG, cІgG4 та cІgA, а також зниженням індексу cІgE / загальний ІgE [90, 93, 96]. Проте визначення вмісту cІgA як сурогатного маркера відповіді слизової оболонки, здається, не дає змоги прогнозувати розвиток стійкої толерантності або успішної десенсибілізації [97]. Ранній початок ПІТ (до досягнення 4 років), зниження cІgE на початковому етапі корелюють із підвищенням імовірності десенсибілізації та досягнення ремісії після закінчення ПІТ [98]. Ці дані підкреслюють важливість раннього початку терапії для зупинення/уповільнення прогресування специфічної ХА, що лікується, на додаток до її профілактики. Тканоспецифічні ефекти ПІТ у людини вивчені недостатньо й можуть відіграти важливу роль [99, 100].

При СЛІТ використовується в 100 разів менша доза алергену (підтримувальна доза становить

2-5 мг/добу). Це має певні переваги в механізмах локальної пероральної толерантності СЛІТ [101, 102]. Зазначені механізми включають поглинання алергенів оральними антигенпрезентувальними клітинами в сублінгвальній слизовій оболонці. На ранніх стадіях СЛІТ транзиторне підвищення cIgE пояснюється індукцією перемикання з IgG⁺ В-клітин на короткоживучі IgE⁺ плазмобласти [105]. Важливо, що збільшення cIgE внаслідок впливу алергену при проведенні СЛІТ не пов'язано з різнобічністю IgE [105]. Нещодавно досліджували ефективність СЛІТ у лікуванні ХА, асоційованій із пилом берези, за допомогою рекомбінантного Mal d 1, який знижував популяцію Th2-клітин, синтез ІЛ-4 [106] та підвищував рівень IgG із функціональною блокувальною активністю [107]. До додаткових біомаркерів СЛІТ відносять cIgA в слині, котрий, як вважають, інгібує поглинання алергену на поверхні слизової оболонки та впливає на результати СЛІТ алергеном арахісу [108]. Довготривале 5-річне дослідження ефективності СЛІТ алергеном арахісу підтвердило, що лікування сприяє зниженню cIgE, результатів шкірного прик-тесту та розмірів елементів висипу, збільшенню індексу IgG4/IgE, зменшенню активації базофілів [109].

ЕПІТ безпосередньо впливає на імунні клітини шкіри. Десенсибілізація індукується шляхом застосування шкірного пластиру з дуже низькими дозами алергену в діапазоні 50-250 мкг [102, 110]. Алерген поглинається в роговому шарі шкіри клітинами Лангерганса, які мігрують до лімфатичних вузлів та індують диференціацію Foxp3⁺ Treg [111]. Окрім того, стимулюються кишкові LAP⁺FoxP3-Tregs і знижується ризик анафілаксії завдяки TGF-β-залежному інгібуванню активації тучних клітин [112]. Незважаючи на те, що ЕПІТ характеризують як безпечну та добре переносиму, її результативність у досягненні десенсибілізації є остаточно не зрозумілою.

Оновлення підходів до клінічної терапії

Протягом останніх років на підходи до лікування ХА значно вплинула пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) [157-160], що зумовила активне використання телемедицини [161]. ПІТ продовжує набирати обертів як альтернатива відмові від їжі при лікуванні ХА. У США [162] та Європі нещодавно схвалили перший фармацевтичний продукт для лікування ХА в дітей віком 4-17 років. В інших країнах [163, 164] віддають перевагу застосуванню харчових продуктів для проведення ПІТ. Дебати щодо найкращого застосування ПІТ тривають, при цьому занепокоєння викликає ризик виникнення

тяжких алергічних реакцій у разі ПІТ, які потрібно збалансувати для зменшення тяжкості реакції при її випадковому виникненні. Дані, отримані в математичній моделі свідчать, що харчова десенсибілізація здатна знизити вірогідність розвитку повноцінної алергічної реакції при випадковому споживанні алергену [165, 166]; величина розміру цього ефекту варіює залежно від досягнутого порогу десенсибілізації. Нещодавній метааналіз стверджує, що при ПІТ розвиваються менш тяжкі алергічні реакції порівняно з плацебо [167].

Стає дедалі очевиднішим, що тривалість ПІТ потрібно продовжувати з метою підтримання її ефективності, як показано в дослідженнях POISED [125], POIMD [168] та IMPACT [98]. Після досягнення підтримувальної дози 4 г/добу арахісового білка, 120 дітей і дорослих у межах дослідження POISED рандомізували для прийому 300 мг арахісу або відсутності його застосування; за станом хворих ретельно спостерігали протягом усього періоду спостереження. Більшість із пацієнтів втратили десенсибілізацію, та навіть постійне вживання 300 мг призвело до зниження порогу чутливості порівняно зі вживанням більшої кількості арахісу (4 г/добу) [125]. У дослідженні POIMD 1-місячна відмова від арахісу після проведення ПІТ алергеном арахісу призвела до зниження максимально переносимої кількості арахісу більш ніж на 7 г [168]. Аналогічно в дослідженні IMPACT 26-тижнева відмова від арахісу після ПІТ алергеном арахісу супроводжувалася збереженням толерантності тільки у 21% хворих, які отримали лікування [98].

Простішим може бути застосування ПІТ без підвищення дозування. Miura та співавт. повідомили про результати застосування фіксованої дози молочної ПІТ у дітей 1, 2 і 3 років [171]. Діти з тяжкою алергією на молоко отримували фіксовану дозу молока на добу (3 мл) із щорічним проведенням пероральної провокаційної проби за допомогою молока (до 25 мл); досягли зазначеної мети 27, 52 та 61% дітей відповідно. Базовий рівень cIgE прогнозував добру ефективність втручання; в учасників зафіксовано значне зниження cIgE до казеїну зі збільшенням споживання молока та казеїноспецифічного IgG4. Менш інтенсивні режими лікування можуть зробити терапію ХА доступнішою, хоча ефективність її залишається під питанням [172].

Альтернативні шляхи пероральної харчової десенсибілізації продовжують вивчатися. СЛІТ демонструє значну ефективність із мінімальними серйозними побічними діями. Проте цей підхід асоційований із високим рівнем відсіву учасників [177, 178]. Імовірність значного зниження ризику та можливість впровадження в широких масштабах потребують подальших досліджень.

Хоча ЕПІТ продемонструвала сприятливу безпеку та переносимість, її десенсибілізувальна здатність залишається невизначеною [110]. При проведенні ЕПІТ у дітей віком 4-12 років не виявлено жодного епізоду тяжкої анафілаксії, при цьому з дослідження вибули лише 4 пацієнти з 294 [179]. Довгострокове спостереження підтвердило стабільність десенсибілізації протягом 52-130 тижнів, але без розвитку додаткової десенсибілізації після 1 року терапії [117].

У лікуванні ХА відбуваються певні зміни: крім імунотерапії з'являються нові методи, які включають неповне вилучення їжі. Наприклад, у японських настановах щодо лікування ХА (2020) [180] підкреслюється, що метою пероральних провокаційних проб є не тільки діагностика ХА, а й визначення безпечної кількості продуктів для постійного вживання. Коли пацієнти не мають сильної алергії (наприклад, синдром «пилок – їжа», анафілаксія, спричинена фізичним навантаженням, дієта з вилученням пряженого молока / яєць), широко прийнятим підходом є дозвіл на споживання невеликої кількості харчових алергенів [181]. Загалом цей підхід ґрунтується на розумінні того, що більшість людей із ХА не мають тяжкої алергії та можуть переносити прийом невеликої кількості алергенів. Однак потрібне подальше дослідження порогових

доз [182-185], а також маркування продуктів. Підпорогова кількість алергенів у харчовому раціоні трапляється при використанні пряженого молока / яєць [186], хоча поки що не зрозуміло, чи буде включення зазначених продуктів у раціон людей з алергією на молоко/яйця ефективнішим за ПІТ. Діти, які мали алергію на непечені яйця, але були толерантними до печених і перенесли ПІТ алергеном курячого яйця, мали вірогідно більше шансів досягти стійкої толерантності протягом 2 років, аніж діти, які вживали печені яйця [187]. У дітей з алергією на печені яйця можуть виникнути тяжкі алергічні реакції, тому пацієнтів потрібно ретельно відбирати й контролювати введення в раціон хлібобулочних виробів на підставі негативних пероральних провокаційних тестів.

Підбір оптимальної терапії вимагає врахування ризиків і переваг для пацієнта. Оцінка ризику ускладнюється багатьма чинниками, в тому числі неузгодженістю у визначенні тяжкості ХА (рис. 3). Консенсус із визначення ступеня тяжкості ХА (DEFASE) [188] намагається стандартизувати тяжкість захворювання. Визнання недоліків у лікуванні ХА збільшило увагу до спільного з хворими прийняття рішень шляхом проведення двосторонніх обговорень цінностей і цілей пацієнтів, ризиків і переваг [162].

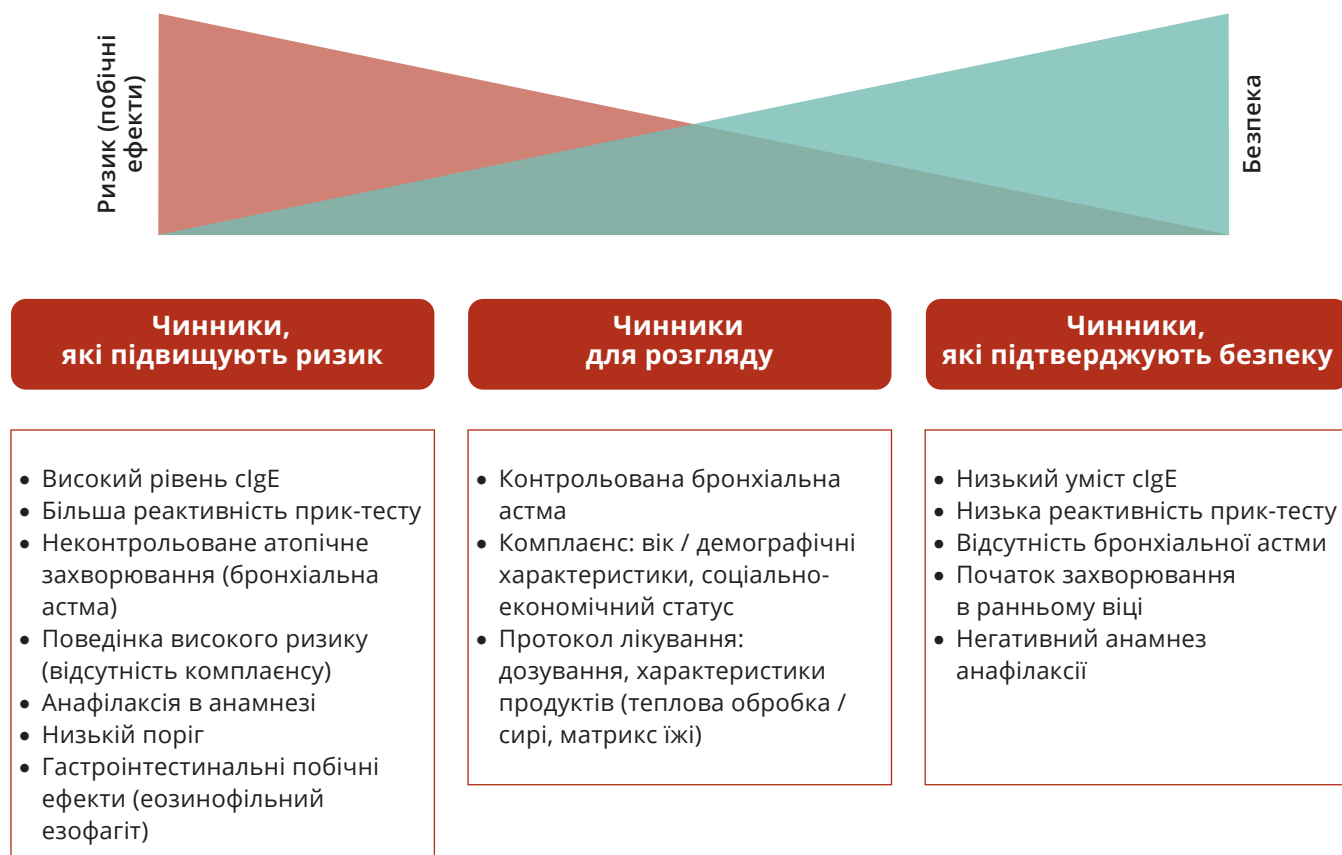


Рис. 3. Чинники, що впливають на безпечність і придатність до проведення АІТ



Прогностичні чинники успіху впливають на обговорення ризиків і переваг імунотерапії. Пацієнти молодшого віку, зокрема діти дошкільного віку, мають більшу ймовірність досягнення толерантності, що дає змогу завершити лікування до виникнення значної тривоги щодо стану їхнього здоров'я [193]. Проте невеликий вік асоційований із тим, що багато дітей, яким призначають ПІТ, мають певні ризики, в тому числі трансформації харчової непереносимості в ХА [194]. Статистичний аналіз підтверджує, що пацієнти з низьким умістом cIgE , меншими результатами прик-тесту мають найбільшу ймовірність досягнення десенсибілізації [169]; при цьому

найбільшу користь від десенсибілізації отримують хворі з найвищими значеннями цих показників.

Отже, клінічне лікування ХА продовжує вдосконалюватися. Визнано потребу в довготривалому лікуванні, надалі вивчатимуться менш інтенсивні підходи до досягнення десенсибілізації, включаючи фіксоване дозування, низькі підтримувальні дози, альтернативні шляхи, біологічні ад'юванти або монотерапію. Покращення здатності до визначення ризик-фенотипу й пацієнтоцентрований підхід сприятимуть удосконаленню імунотерапії та стимулюватимуть вивчення альтернативних методів лікування.

Висновок

Подальше вдосконалення потенційних біомаркерів імунотерапії сприятиме покращенню лікування ХА та забезпечить упровадження розробленої терапії в клінічну практику. Поточні дослідження ХА допоможуть отримати додаткову інформацію, як краще модифікувати терапію та покращити профіль безпеки наявних режимів лікування.

Література

Locke A., et al. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2023; 00: 1-17. doi: 10.1111/all.15749.

ПРОБІОТИК ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ: ВИБІР ЗГІДНО З ДАНИМИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ ТА ПОЛОЖЕННЯМИ МІЖНАРОДНИХ НАСТАНОВ

Переклала канд. мед. наук Тетяна Можина

Сучасна медицина немислима без антибіотикотерапії: антибіотики (АБ) активно призначають лікарі різноманітних спеціальностей для лікування інфекцій дихальних шляхів, захворювань травного та сечостатевого трактів, гінекологічної й андрологічної патологій, для профілактики під час багатьох оперативних утручань. На жаль, застосування таких потужних ліків супроводжується певною кількістю побічних дій, однією з найпоширеніших і найвідоміших є антибіотик-асоційована діарея (ААД).

Поширеність ААД значно різниться залежно від географічного ареалу та популяції хворих: захворюваність на ААД у дітей у США коливається від 6% серед амбулаторних пацієнтів до 80% серед госпіталізованих хворих [17]; у Китаї серед госпіталізованих дітей вона становить 16,80-70,59% [28]; за даними турецьких дослідників, ААД виникає у 8,93% дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні [12]. Найчастіше ААД розвивається в хлопчиків ($p=0,027$; відносний ризик (ВР) 3,36), у дітей віком від 1 місяця до 3 років ($p=0,01$; ВР 4,23), пацієнтів, які додатково отримують ібупрофен ($p=0,044$; ВР 2,63) [12], а також в осіб похилого та літнього віку [2, 27]. «АБ можуть збільшувати наслідки кишкового дисбактеріозу в уразливих групах населення, котрі вже мають його ознаки», – підкреслюють відомі вчені [6, 13].

ААД: від дефініції до патогенетичного лікування

Відповідно до одного з перших визначень ААД виникає за тривалого застосування АБ і призводить до кишкового дисбіозу [3]. Сучасні погляди дещо змінилися: нині підкреслюють, що кишківник являє собою домівку для великої кількості мікробів, включаючи бактерії, віруси, гриби, еукаріоти й археї, які разом утворюють складну гастроінтестинальну

мікробіоту, котра відіграє важливу роль у підтримці здоров'я, та що саме порушення рівноваги в цьому складному мікріомі на тлі прийому АБ спочатку призводить до виникнення дисбіозу, на тлі якого потім і розвивається діарея [28]. Зі збільшенням ступеня дисбіозу клінічні прояви ААД прогресують від легкої діареї до гострих і тяжких захворювань, як-от псевдомембранозний коліт за умов інфікування *Clostridium difficile* [3]. Нині відомо, що тяжкість клінічних проявів ААД пов'язана з типом призначеного АБ, спектром його дії та тривалості застосування, вихідним станом здоров'я пацієнта й мікробіологічними характеристиками патогенів [10]. Одним з ефективних способів профілактики та лікування ААД вважають усунення явищ дисбіозу за допомогою таких біологічно активних агентів, як пробіотики (живі мікроорганізми, котрі при введенні в достатній кількості можуть давати користь для здоров'я хазяїна) [8, 16, 21, 23]. Деякі вчені вважають, що з цією метою також можуть бути застосовані пребіотики (субстрати, які вибірково утилізуються мікроорганізмами хазяїна, даючи користь для здоров'я), синбіотики (суміші, що складаються з пробіотиків і пребіотиків) і постбіотики (препарати неживих мікроорганізмів та їхніх компонентів, які дають користь для здоров'я хазяїна). Проте впевнену доказову базу щодо доцільності та безпечності

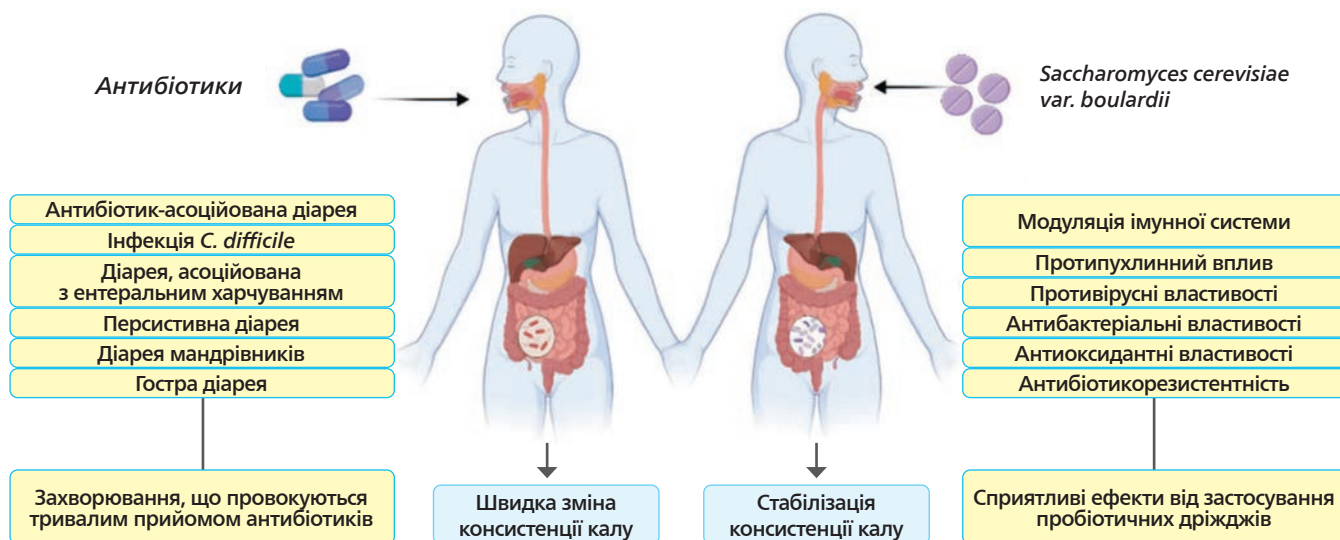


Рис. Причини та наслідки АТД [7]

застосування при ААД мають усього два пробіотичні штами: *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* (які раніше, до оновлення класифікації, називалися *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces boulardii* відповідно) [8, 16, 21, 23]. Причому велика кількість останніх міжнародних настанов наголошує на доцільності використання *S. boulardii* як у дітей, так і в дорослих [8, 16, 21, 23].

S. boulardii: властивості й особливості

Зазначене одностайне рішення різних авторитетних міжнародних товариств пояснюється великою кількістю доказових даних, що яскраво підтверджують доцільність цієї рекомендації. Ключом, який відкриває скриньку такого безпрецедентного успіху *S. boulardii*, є унікальні властивості цього пробіотика, його значні біотерапевтичні переваги та добрий профіль безпеки [1, 20]. *S. boulardii*, як і велика кількість інших пробіотиків, допомагає поліпшити та відновити кишковий мікробіом, конкуруючи з патогенами за поживні речовини, ріст і адгезію, зміцнює слизовий бар'єр кишечника, сприяючи виникненню протизапального ефекту та модуляції імунної системи [4]. З іншого боку, *S. boulardii* одночасно чинить антибактеріальний, противірусний, антиканцерогенний, антиоксидантний, протизапальний та імуномодулювальний впливи, що дає змогу вважати ці дріжджі потужним біотерапевтичним засобом (рис.) [1].

Особливо цінують *S. boulardii* за її здатність протидіяти формуванню біоплівки *C. difficile*, зменшувати товщину біоплівки порівняно з іншими одновидовими бактеріями [14]. Інші властивості *S. boulardii*, як-от оптимальна температура росту 37 °C, природна стійкість до АБ, кислотності шлункового соку

та протеолізу, також зробили значний унесок у високу клінічну ефективність цього пробіотика [19].

Комбінація *S. boulardii* та *L. rhamnosus*: доведені переваги

Добре відомо, що пробіотичні штами *L. rhamnosus* і *S. boulardii* здатні рости, розмножуватися в товстому кишечнику після прийому АБ та відновлювати кишкову мікробіоту, проте нещодавно було опубліковано дані, які доводять значне посилення протидіарейної активності за їх одночасного прийому [7, 18].

Факт пригнічення синтезу коротколанцюгових жирних кислот, інгібування росту та часткового знищення популяцій корисних бактерій із родів *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium* на тлі прийому АБ, особливо широкого спектра дії, нині не викликає жодних сумнівів [7]. Доведено, що одночасне застосування комбінації *L. rhamnosus* GG та/або *S. boulardii* супроводжується стимулювальним впливом на найпоширеніші групи бактерій у бактеріальній спільноті товстого кишечника, відновленням умісту коротколанцюгових жирних кислот, значним збільшенням чисельності *Bifidobacteriaceae*, причому *S. boulardii* захищає та сприяє виживанню *L. rhamnosus* GG під час антибіотикотерапії [7]. Вчені вважають, що комбіноване застосування *L. rhamnosus* GG та *S. boulardii* є добрим способом обмеження шкідливого впливу АБ (амоксциліну / клавуланової кислоти) на кишковий мікробіом [7].

Синергічна взаємодія *L. rhamnosus* і *S. boulardii* доведена в іншому експериментально-клінічному дослідженні: встановлено, що комбінація цих пробіотиків «добре імітує вплив рідної мікробіоти та відтворює природні умови товстого кишечника в дорослих і дітей» [18]. Автори роботи зазначили,

що обидва штами зростають разом, не проявляючи антагоністичних ефектів, а їх спільне культивування зумовлює збільшення синтезу бутирату (стимульованого *L. rhamnosus* GG), пропіонату (стимульованого *S. boulardii*) й етанолу (продукованого *S. boulardii*) порівняно з контролем. Окрім цього, комбінація *L. rhamnosus* GG та *S. boulardii* демонструє сильнішу протипатогенну активність щодо ентеротоксигенної *Escherichia coli*, обмежуючи її здатність продукувати ентеротоксини порівняно з окремим застосуванням кожного штаму. Одночасне використання обох штамів дає змогу знизити кількість патогенної *E. coli*, її токсинів на 40-57% у дітей і дорослих, сприяючи відновленню функціонування кишкової мікробіоти та запобігаючи інвазії патогенів під час антибіотикотерапії [18].

S. boulardii та *L. rhamnosus* у боротьбі з ААД: доказові дані

Ефективність *S. boulardii* та *L. rhamnosus* у профілактиці ААД настільки добре доведена, що нині ми можемо навести тільки дані тих метааналізів і систематичних оглядів, що були опубліковані протягом останніх 3 років. Один із них підтвердив ефективність зазначених пробіотичних штамів

у профілактиці ААД та підкреслив, що *S. boulardii* запобігає появі ААД в усіх групах пацієнтів – як амбулаторних, так і стаціонарних, як у дітей, так і в дорослих, тоді як *L. rhamnosus* GG краще захищає амбулаторних пацієнтів різного віку [22]. Автори систематичного огляду дійшли такого висновку: «Для профілактики ААД доцільно вибирати пробіотик із доведеною ефективністю, наприклад *S. boulardii* або *L. rhamnosus* GG» [22]. Метааналіз, представлений експертами Кокранівського товариства, підтримує доцільність застосування пробіотиків як профілактики ААД та наполягає на використанні високих доз (≥ 5 млрд КУО/добу) [9]. Інший метааналіз демонструє додаткові переваги зазначених пробіотиків: вони не тільки вірогідно знижують поширеність ААД й інфекції *C. difficile* в дітей, госпіталізованих у відділення невідкладної допомоги, а й сприяють зниженню частоти виникнення пневмонії при проведенні штучної вентиляції легень [5].

Нещодавно представлено велику за обсягом наукову роботу – огляд даних 20 систематичних оглядів, у яких аналізувалася ефективність пробіотиків у профілактиці та лікуванні ААД у дітей [24]. Це масштабне дослідження підтвердило, що застосування високих доз (5-40 млрд КУО/добу) пробіотиків

БАЖАНА

ВИСОКОДОЗОВИЙ ПРОБІОТИК

6 мільярдів бактерій
підсилених інуліном

Прийом 1 раз на добу

Для дорослих та дітей
віком з 3-х років



на добу



Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. ДУ «ІНСТИТУТ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ІМ. О.М. МАРЗЕВБА НАМНУ» Протокол №8/623 від 10.03.2021.

чинить статистично вірогідний вплив, запобігаючи розвитку ААД, при цьому найефективнішими визнані тільки два пробіотичні штами: *L. rhamnosus* і *S. boulardii* [24].

Ерадикація *Helicobacter pylori*: місце для пробіотиків

Проведення ерадикації *H. pylori* є одним із найпоширеніших приводів для використання АБ у гастроентерологічній практиці. Введення пробіотика *S. boulardii* дає змогу не тільки запобігти розвитку ААД, а й покращити ефективність ерадикації.

За даними одноцентрового проспективного рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), додавання *S. boulardii* до потрійної антигелікобактерної терапії на основі антифлораксацину (представник четвертого покоління фторхінолонів, відносно нещодавно розроблений у Китаї) сприяє зменшенню тривалості та частоти виникнення діареї порівняно з контролем ($p < 0,001$) [11]. В іншому багатоцентровому РКД ($n=360$) доведено, що застосування *S. boulardii* разом із потрійною схемою ерадикації дає змогу вірогідно знизити частоту загальних побічних ефектів (27,8 проти 38,5%; $p=0,034$), діареї (11,2 проти 21,2%; $p=0,012$), тривалості діареї (5,0 проти 7,7 днів; $p=0,032$) та частоти виникнення тяжкої діареї (4,7 проти 10,1%; $p=0,04$) порівняно з контролем [26].

Метааналіз 18 досліджень ($n=3592$) продемонстрував, що прийом *S. boulardii* асоційований із підвищенням ефективності ерадикації (ВР 1,09; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05-1,13), зменшенням частоти виникнення загальних побічних ефектів (ВР 0,47; 95% ДІ 0,36-0,61), діареї (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,47), запорів (ВР 0,37; 95% ДІ 0,23-0,57) [29]. Окрім того, частота необхідності дострокового припинення ерадикаційної терапії в групі *S. boulardii* була значно нижчою, ніж у групі контролю (ВР 0,33; 95% ДІ 0,16-0,69; $p=0,003$) [29]. Інший метааналіз 11 РКД ($n=724$) констатував, що прийом *Lactobacillus* під час ерадикації *H. pylori* асоційований із підвищенням імовірності видалення патогенної бактерії (ВР 1,16; 95% ДІ 1,08-1,25; $p < 0,0001$) та зниженням частоти порушення смаку (ВР 0,36; 95% ДІ 0,17-0,74; $p=0,005$) [25].

COVID-19: іще один привід для профілактики ААД

Нещодавно перелік станів, за яких застосовується антибіотикотерапія з використанням АБ широкого спектра дії, поповнився тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19). Поки що немає систематичних оглядів або метааналізів,

які розкривають доцільність профілактичного застосування пробіотиків, але вже опубліковано результати РКД, в якому доведено, що ад'ювантне призначення *S. boulardii* (500 мг/добу) протягом 10 діб асоційоване зі зменшенням частоти розвитку діареї (13,3%; 95% ДІ 4,5-22,2) порівняно з плацебо (30,0%; 95% ДІ 18,1-41,9) [15]. Прийом *S. boulardii* сприяв значному зниженню ризику діареї в госпіталізованих хворих на COVID-19, які отримували антибіотикотерапію (співвідношення шансів (СШ) 0,35; 95% ДІ 0,14-0,90; $p=0,03$) та скороченням тривалості діареї (3,12 днів; 95% ДІ 2,58-3,66) порівняно з плацебо (5,27 днів; 95% ДІ 4,22-6,32; $p=0,011$). Використання *S. boulardii* супроводжувалося скороченням тривалості перебування в стаціонарі (11,6833 днів; 95% ДІ 11,20-12,16) порівняно з плацебо (12,73 днів; 95% ДІ 12,13-13,33; $p=0,01$) [15].

Міжнародні практичні настанови

Дорослі

Відомі міжнародні товариства рекомендують використання пробіотиків для профілактики ААД. Зокрема, оновлення настанови Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO) «Пробіотики та пребіотики», представлене цього року, передбачає застосування пробіотиків для профілактики й лікування ААД у дорослих, причому перше й друге місця в рекомендаціях займають, відповідно, штами *S. boulardii* та *L. rhamnosus* GG, які експерти рекомендують призначати в дозі ≥ 5 млн КУО/добу протягом усього курсу антибіотикотерапії [8]. «Застосування цих пробіотичних штамів дає змогу знизити ризик розвитку ААД», – авторитетно стверджують представники WGO, зважаючи на дані доказової медицини. Зазначена настанова також пропонує таку схему застосування *L. rhamnosus* для профілактики ААД: 2×10^{10} КУО 2 рази на добу [8].

Консенсусний звіт Маастрихт VI / Флоренція з лікування інфекції *H. pylori* [16], як й італійські рекомендації з цього самого питання [21], передбачають застосування окремих пробіотиків для профілактики ААД при проведенні ерадикаційної терапії, причому експерти Маастрихт VI / Флоренція обмежують коло можливих пробіотичних штамів, зосереджуючи увагу лікарів-практиків саме на призначенні *S. boulardii* та *Lactobacillus* як найефективніших пробіотиків «у зменшенні побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням АБ» [16].

Діти

Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) цього року представило рекомендації з використання пробіотиків у разі гастроентерологічних

захворювань, у якому таким чином визначає свою позицію з цього питання (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Рекомендації ESPGHAN щодо призначення пробіотиків (2023) [23]

Профілактика ААД
Якщо використання пробіотиків із метою профілактики ААД розглядається за наявності чинників ризику, як-от клас АБ, тривалість антибіотикотерапії, вік, необхідність госпіталізації, супутні захворювання або попередні епізоди ААД, лікарі загальної практики можуть призначати високі дози (≥ 5 млрд КУО/добу) <i>S. boulardii</i> або <i>L. rhamnosus</i> GG; розпочинати прийом пробіотиків із метою профілактики ААД слід одночасно з початком антибіотикотерапії, як в амбулаторних пацієнтів, так і в госпіталізованих дітей (доказовість помірна; рекомендація сильна)
Інфекція <i>H. pylori</i>
Дітям з інфекцією <i>H. pylori</i> лікарі загальної практики можуть рекомендувати поряд із терапією <i>H. pylori</i> прийом <i>S. boulardii</i> для підвищення ефективності ерадикації та зменшення гастроінтестинальних побічних ефектів (доказовість дуже низька; рекомендація слабка)

Бажана: ефективна комбінація для профілактики ААД

На українському фармацевтичному ринку представлено комбінований пробіотик, який містить штами *S. boulardii* та *L. rhamnosus*, рекомендовані провідними міжнародними товариствами для профілактики ААД, – Бажана (виробник – Sopharma). У кожній капсулі Бажани міститься $2,5 \times 10^9$ КУО *S. boulardii* й 1×10^9 КУО *L. rhamnosus*, поєднання котрих, як свідчать дані доказової медицини, посилює виразність протидіарейної дії. Згідно з міжнародними настановами з метою профілактики ААД варто приймати щонайменше 2 капсули Бажани задля

досягнення потрібної концентрації *S. boulardii* (≥ 5 млрд КУО/добу) 1 раз на добу. Починати прийом Бажани слід одночасно з початком антибіотикотерапії та продовжувати протягом усього курсу застосування протимікробних засобів. За потреби тривалість прийому Бажани може бути подовжена до 1 місяця.

Висока ефективність, безпечність і добрий профіль переносимості дають змогу призначати Бажану для профілактики ААД як у дорослій, так і в педіатричній і геріатричній популяціях. Наявність у складі Бажани *L. acidophilus* ($2,5 \times 10^9$ КУО) та пребіотика інуліну (25 мг), що підсилює біологічну активність мікрофлори, можна вважати додатковою перевагою, яка допомагає швидко відновити кількість корисних бактерій у кишковому мікробіомі.

Висновки

Згідно з даними доказової медицини пробіотики є ефективним і безпечним способом профілактики ААД, але тільки два пробіотичні штами рекомендовані WGO й ESPGHAN – *S. boulardii* та *L. rhamnosus*. Консенсусний звіт Маастрихт VI / Флоренція також наполягає на застосуванні *S. boulardii* та *Lactobacillus* у дорослих при проведенні ерадикаційної терапії; за потреби лікування інфекції *H. pylori* в дітей експерти ESPGHAN радять віддавати перевагу *S. boulardii*. Комбінація *S. boulardii* та *L. rhamnosus*, яка міститься у високодозовому синбіотику Бажана, забезпечує посилення протидіарейного ефекту та робить доцільним його застосування в схемах профілактики/лікування ААД у дітей, дорослих і літніх осіб, які перебувають як на амбулаторному, так і на стаціонарному лікуванні.

Література

1. Abid R., Waseem H., Ali J., et al. Probiotic yeast *Saccharomyces*: back to nature to improve human health. *J. Fungi (Basel)*. 2022; 8 (5): 444. doi: 10.3390/jof8050444.
2. Barbosa M.L.L., Albano M.O., Martins C., et al. Role of probiotics in preventing *Clostridioides difficile* infection in older adults: an integrative review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1219225. doi: 10.3389/fmed.2023.1219225.
3. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2022; 346: 334-339. doi: 10.1056/NEJMc011603.
4. Choudhury J., Makkar A., Sharma V., et al. A real-world perspective of co-amoxiclav prescription pattern with probiotics for pediatric patients with respiratory tract infections: results of quantitative and qualitative approach in Indian outpatient settings. *Cureus*. 2023; 15 (3): e36269. doi: 10.7759/cureus.36269.
5. Darbandi A., Banar M., Koupaei M., et al. Clinical efficacy of probiotics in prevention of infectious diseases among hospitalized patients in ICU and non-ICU wards in clinical randomized trials: a systematic review. *Health Sci. Rep.* 2023; 6 (8): e1469. doi: 10.1002/hsr.2.1469.
6. Doar N.W., Samuthiram S.D. Qualitative analysis of the efficacy of probiotic strains in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Cureus*. 2023; 15 (6): e40261. doi: 10.7759/cureus.40261.
7. Duysburgh C., Van den Abbeele P., Morera M., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* boulardii supplementation exert protective effects on human gut microbiome following antibiotic administration in vitro. *Benef. Microbes*. 2021; 12 (4): 59-73. doi: 10.3920/BM2020.0180.
8. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. October 2011. *J. Clin. Gastroenterol.* 2023. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
9. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
10. Hayes S.R., Vargas A.J. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY)*. 2016; 12: 463-466. doi: 10.1016/j.explore.2016.08.015.
11. He X.J., Wang X.L., Sun D., et al. The efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in addition to antofloxacin-based bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a single-center, prospective randomized-control study. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2023; 16: 17562848221147763. doi: 10.1177/17562848221147763.
12. Kaya G., Usta D., Sag E., et al. Incidence and risk factors for antibiotic-associated diarrhea among hospitalized children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2023; 42 (9): 745-749. doi: 10.1097/INF.0000000000003994.
13. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2023; 10: 20499361231154443. doi: 10.1177/20499361231154443.
14. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., et al. Inhibition of in vitro *Clostridioides difficile* biofilm formation by the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through modification of the extracellular matrix composition. *Microorganisms*. 2022; 10 (6): 1082. doi: 10.3390/microorganisms10061082.
15. Maev I.V., Andreev D.N., Sokolov P., et al. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19. *Ter. Arkh.* 2022; 94 (10): 1163-1170. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201881.
16. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut*. 2022; gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
17. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 3078-3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
18. Moens F., Duysburgh C., van den Abbeele P., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* boulardii exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Benef. Microbes*. 2019; 10 (8): 923-935. doi: 10.3920/BM2019.0064.
19. Pais P., Almeida V., Yilmaz M., et al. *Saccharomyces boulardii*: what makes it tick as successful probiotic? *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (2): 78. doi: 10.3390/jof6020078.
20. Puri A.S. The role of yeast probiotics in gastrointestinal conditions: an overview. *J. Assoc. Physicians India*. 2023; 71 (4): 11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0235.
21. Romano M., Gravina A.G., Eusebi L., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Dig. Liver Dis.* 2022; 54 (9): 1153-1161. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.019.
22. Storr M., Stengel A. Klinische Evidenz zu Probiotika in der Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö: Systematischer Review. *MMW Fortschr. Med.* 2021; 163 (Suppl. 4): 19-26. doi: 10.1007/s15006-021-9762-5.
23. Szajewska H., Canani R.B., Domellöf M., et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2023; 76 (2): 232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
24. Yang Q., Hu Z., Lei Y., et al. Overview of systematic reviews of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1153070. doi: 10.3389/fphar.2023.1153070.
25. Yu M., Zhang R., Ni P., et al. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
26. Zhao L., Zhang Y., Wang Y., et al. Gut microbiota diversity of hospitalized older adult patients with and without antibiotic-associated diarrhea. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023; 35 (7): 1541-1555. doi: 10.1007/s40520-023-02436-5.
27. Zhao Y., Yang Y., Aruna, et al. *Saccharomyces boulardii* combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication decreased the duration and severity of diarrhea: a multi-center prospective randomized controlled trial. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 776955. doi: 10.3389/fmed.2021.776955.
28. Zheng Y., Wu Q., Fang F., et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Chin. J. Appl. Clin. Pediatr.* 2021; 36: 424-430. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20210201-00137.
29. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., et al. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019; 24 (5): e12651. doi: 10.1111/hel.12651.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТІНФЕКЦІЙНИМ КАШЛЕМ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Кашльовий синдром різної тривалості – одна з найпоширеніших причин звернення до сімейного лікаря, на частку якої припадає близько $\frac{1}{4}$ усіх візитів на поліклінічній ланці, а хронічний кашель – одне з найчастіших показань для скерування до пульмонолога.

Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження лікарем загальної практики здатні звужити поле діагностичного пошуку в більшості з цих пацієнтів. Своєчасне усунення стійкого кашлю дуже важливе, оскільки цей стан може провокувати тяжкі ускладнення, як-от пневмоторакс, синкопальні стани, аритмії (Poulose V. et al., 2016).

Постінфекційний кашель (ПІК) – це кашель, який зберігається після гострої інфекції верхніх дихальних шляхів у попередньо здорових осіб. Основними механізмами ПІК є звуження та гіперреактивність дихальних шляхів унаслідок некрозу й ушкодження війчастого епітелію, розвитку нейрогенного запалення й посиленого вивільнення гістаміну та прозапальних медіаторів (Pornsuriyasak P. et al., 2019).

Провідними етіологічними чинниками ПІК у дорослих виступають мікоплазматична інфекція та кашлюк. Кашель, зумовлений мікоплазмою, зазвичай триває 1-2 місяці й асоціюється з високими титрами відповідних антитіл у сироватці крові. При кашлюку кашель триває до 4 місяців, тому в англomовній літературі кашлюк іноді називають 100-денним кашлем. Слід пам'ятати, що кашлюк може виникати й у тих дорослих, яким у дитинстві було проведено вакцинацію, причому в таких пацієнтів інші ознаки захворювання нерідко відсутні, а кашель не має типового для кашлюка характеру (Poulose V. et al., 2016).

ПІК виступає найпоширенішою причиною підгострого кашлю, випереджуючи кашльовий варіант бронхіальної астми (КВБА), еозинофільний бронхіт і кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів. Першим кроком у веденні пацієнтів із ПІК є визначення того, чи є кашель вторинним і спричиненим попередньою вірусною інфекцією. У такому випадку

зазвичай призначається емпіричне лікування, а в разі його неефективності слід перейти до розгляду інших потенційних причин кашлю, оскільки рефрактерний до фармакотерапії ПІК насправді може бути проявом гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), еозинофільного бронхіту, КВБА. Діагноз ПІК встановлюється з огляду на анамнез застуди (гострої респіраторної вірусної інфекції) та тривалого кашлю. ПІК як причину кашлю варто розглянути, якщо кашель зберігається впродовж 3-8 тижнів після зникнення гострих симптомів респіраторної інфекції, має подразнювальний сухий характер або супроводжується виділенням невеликої кількості слизистого харкотиння, а результати рентгенографії органів грудної клітки є нормальними. Провідним тригером ПІК є вірусні інфекції, а сприятливими чинниками – гіперчутливість кашльового рефлексу й анамнез ПІК (Lai K. et al., 2018).

Рекомендації Німецького респіраторного товариства (2020) пропонують окремі діагностичні алгоритми для підгострого кашлю (тривалістю 3-8 тижнів, рис. 1) та хронічного кашлю (тривалістю >8 тижнів, рис. 2) (Kardos P. et al., 2020).

Відповідно до рекомендацій Німецького респіраторного товариства (2020) підгострий кашель може бути наслідком повільного затухання вірусного та поствірусного синуситу; інфекцій, спричинених *Bordetella pertussis* чи *Mycoplasma pneumoniae*; тимчасової післяінфекційної гіперреактивності бронхів. Якщо відсутні симптоми тривоги (див. рис. 2), прийнятним є динамічне спостереження за пацієнтом упродовж близько 8 тижнів.

За наявності тимчасово підвищеної реактивності бронхів унаслідок інфекції (зазвичай це супроводжується підвищеним умістом оксиду азоту

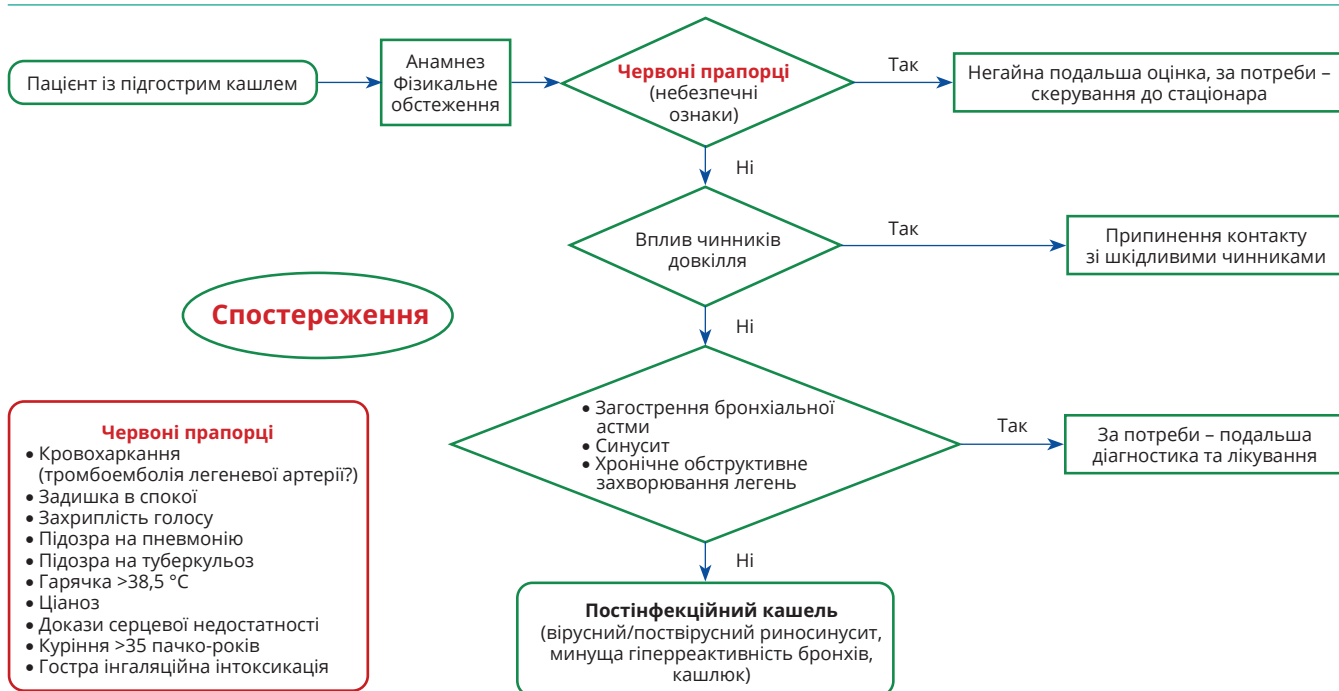


Рис. 1. Алгоритм діагностики підгострого кашлю

у видихуваному повітрі) ефективним є лікування інгалаційними кортикостероїдами (Флутіксон). Рекомендації Німецького респіраторного товариства (2020) стверджують, що підгострий кашель після

будь-яких вірусних інфекцій є наслідком минущої гіперреактивності бронхів і має підлягати лікуванню інгалаційними β-адреноміметиками (Зафірон) або інгалаційними кортикостероїдами (Флутіксон).

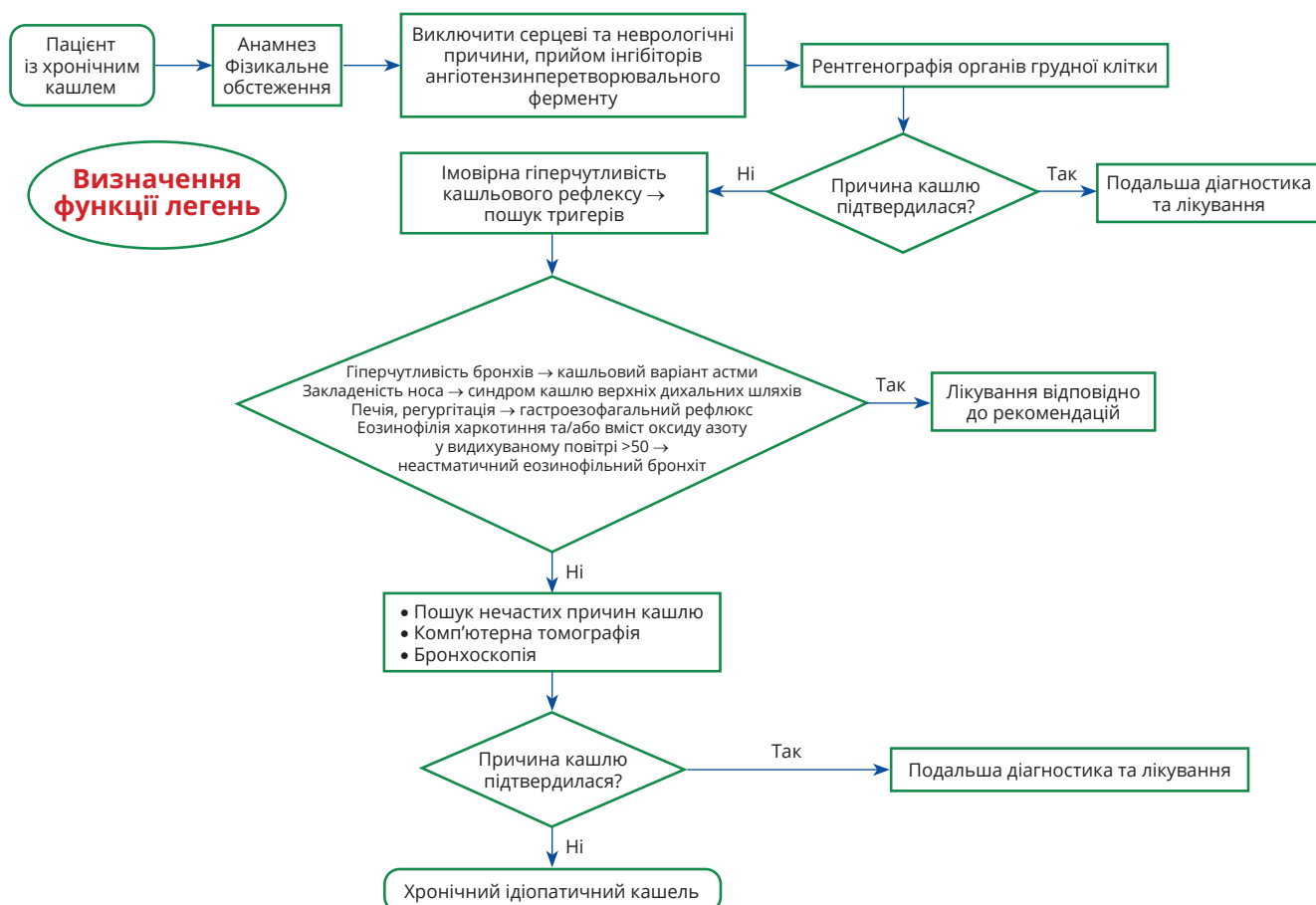


Рис. 2. Алгоритм діагностики хронічного кашлю

При кашлі тривалістю >8 тижнів хронічний бронхіт (бронхіт курця) є діагнозом виключення. Некурцям цей діагноз можна встановлювати лише в разі контакту зі шкідливими речовинами, наприклад на робочому місці (Kardos P. et al., 2020).

Хвороби, які найчастіше спричиняють хронічний кашель, найкраще діагностуються за допомогою рентгенографії органів грудної клітки та визначення функції легень. Перед тим як продовжувати діагностичну оцінку, слід виключити/замінити інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та переконатися, чи не зменшується виразність кашлю (Kardos P. et al., 2020).

Якщо при рентгенографії й оцінці функції легень змін не виявлено, хронічний кашель може бути наслідком хвороб верхніх дихальних шляхів, ГЕРХ і КВБА. Подальший діагностичний пошук має виключити рідкісні патологічні стани трахеобронхіальної системи (включаючи бронхоектази); застосування препаратів, здатних спричинити кашель; хвороби серця із застоєм у легенях; кашлюк; туберкульоз і ранні стадії інтерстиційних захворювань легень. Діагностичні методи в цьому випадку зазвичай включають мультизрізову комп'ютерну томографію та за потреби бронхоскопію (Kardos P. et al., 2020).

Якщо хронічний кашель у пацієнтів із рефлюксом, астмою чи синуситом не відповідає на належну терапію, встановлюється діагноз хронічного рефрактерного кашлю (часто в жінок середнього віку). Якщо причина та тригер хронічного кашлю не з'ясовані, встановлюється діагноз хронічного ідіопатичного кашлю (Kardos P. et al., 2020).

Окрім виснаження пацієнта, кашель загалом і ПІК зокрема спричиняють поширення вірусної інфекції через розсіювання часточок слини, що зумовлює важливість своєчасного припинення цього симптому. β_2 -адреноміметики тривалої дії, як-от формотерол (Зафірон), знижують гіперреактивність бронхів, а також пригнічують кашльову відповідь через так званий неklasичний шлях – каскад реакцій, залежний від циклічного аденозинмонофосфату. β_2 -стимуляція активує протеїнкіназу G, що призводить до відкриття кальцій-активованих калієвих каналів, пригнічення чутливих нервів дихальних шляхів і реалізації протикашльового ефекту. Швидкий початок і значна тривалість дії формотеролу (Зафірону) допомагають досягти швидкого та стійкого контролю кашлю. Своєю чергою, інгаляційні кортикостероїди (Флутіксон) здатні протидіяти ПІК завдяки зменшенню активності запалення дихальних шляхів (Samajdar S.S. et al., 2023).

Окремим аспектом ПІК є посткоронавірусний кашель. У значної частки пацієнтів, які повністю одужали від коронавірусної хвороби (COVID-19), симптоми продовжують відзначатися й після одужання. Одним із найчастіших стійких симптомів після COVID-19 є кашель, здатний запускати хибне коло: надмірний кашель призводить до подразнення й запалення дихальних шляхів із подальшим посиленням кашлю (Rai D.K. et al., 2023).

Кашель тривалістю >3 тижні з моменту одужання від COVID-19 потребує діагностичної оцінки. Такий стійкий кашель після COVID-19 може бути наслідком посиленого кашльового рефлексу, легеневих наслідків COVID-19, погіршення перебігу фонового захворювання легень чи вторинної інфекції (бактерійної, грибкової, туберкульозу). Іншими можливими причинами хронічного кашлю є застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, КВБА, ГЕРХ тощо (Rai D.K. et al., 2023).

Пацієнти зі стійким кашлем потребують проведення рентгенографії органів грудної клітки з обов'язковим порівнянням із попередніми знімками. У сумнівних випадках проводиться комп'ютерна томографія органів грудної клітки. Загальний діагностичний алгоритм представлено на рисунку 3.

Для лікування кашлю після COVID-19 (після виключення інших потенційних причин хронічного кашлю) застосовуються препарати, які пригнічують кашльовий рефлекс на центральній ланці (декстрометорфан, габапентин, амітриптилін, опіоїди); препарати, які впливають на чутливі нейрони (лідокан, бензонатат); і препарати, які зменшують запалення, скорочення гладких м'язів і секрецію слизу в дихальних шляхах: β -адреноміметики (Зафірон), антагоністи лейкотрієнових рецепторів (Мілукант), макролідні антибіотики (Rai D.K. et al., 2023).

Пацієнти з хронічним кашлем часто шукають протикашльові засоби, оскільки стійкий кашель значно погіршує якість життя. При сухому кашлі можуть застосовуватися сиропи, які містять декстрометорфан, бутамірат, дропропізин і леводропропізин. Для вологого кашлю застосовуються препарати з такими активними речовинами, як амброксол, бромгексин, ацетилцистеїн, карбоцистеїн. Багатообіцяльні результати щодо лікування кашлю після COVID-19 продемонстровано для монтелукасту (Мілуканту) й антигістамінних засобів.

Відповідно до рекомендацій Швейцарського пульмонологічного товариства та Швейцарської робочої групи з вивчення COVID-19 пацієнтам із тривалим післякоронавірусним кашлем рекомендовано емпірично призначати інгаляційні кортикостероїди (Флутіксон) (Funke-Chambour M. et al., 2021).

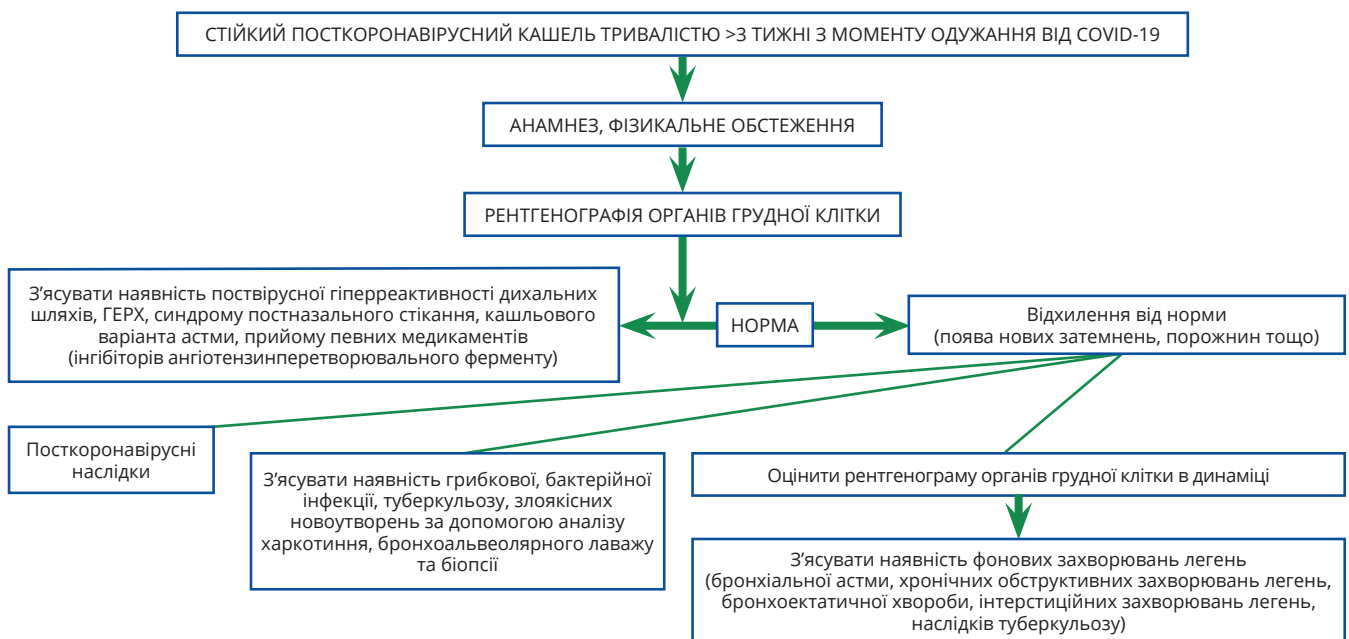


Рис. 3. Діагностичний алгоритм стійкого посткоронавірусного кашлю

Висновки

- ПІК є поширеним явищем на первинній ланці медичної допомоги. Такий кашель зумовлений запаленням, звуженням і гіперреактивністю дихальних шляхів унаслідок некрозу й ушкодження війчастого епітелію.
- У разі відсутності відповіді ПІК на емпіричне лікування доцільно провести рентгенографію органів грудної клітки, визначити маркери алергічного запалення (еозинофіли крові, фракційний уміст оксиду азоту у видихуваному повітрі, загальний уміст імуноглобулінів Е в сироватці крові) та виконати спірометрію.
- Якщо пацієнт не відповідає на стартове симптоматичне лікування (супресанти кашлю), доцільно призначити інгаляційні кортикостероїди (Флутіксон) із метою пригнічення запалення дихальних шляхів.
- Доцільним може також бути застосування інгаляційних β-адреноміметиків (Зафірон) і монтелукасту (Мілукант).

Швидкодіючий бронхолітик тривалої дії для базової терапії ХОЗЛ і БА¹

- Профілактика
й лікування
бронхоспазму²
- Початок дії
в межах
1-3 хвилин²
- Ефект зберігається
упродовж 12 годин
після інгаляції²



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Зафірон

Склад: формотеролу фумарат (formoterole); 1 капсула містить формотеролу фумарату дигідрату 12,5 мкг еквівалентно формотеролу фумарату 12 мкг; допоміжні речовини: лактози моногідрат напівмікронізований, лактози моногідрат мікронізований, желатин.

Показання: профілактика й лікування бронхоспазму у хворих на бронхіальну астму; профілактика бронхоспазму, спричиненого алергенами, холодним повітрям або фізичним навантаженням; профілактика й лікування порушень бронхіальної прохідності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), у т. ч. з хронічним бронхітом і емфіземою.

Протипоказання: підвищена чутливість до формотеролу або до інших компонентів препарату.

Побічні реакції: з боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, включаючи артеріальну гіпотензію, бронхоспазм, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, свербіж, екзантему. Порушення метаболізму й харчування: рідко – гіпокаліємія; дуже рідко – гіперкаліємія. З боку ЦНС: часто – головний біль, тремор; іноді – збудження, відчуття тривожності, нервозність, безсоння, запаморочення; дуже рідко – зміна смакових відчуттів. З боку серцево-судинної системи: часто – відчуття серцебиття; іноді – тахікардія; рідко – аритмія, наприклад, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія, екстрасистола; дуже рідко – стенокардія, подовжений інтервал QT на кардіограмі, периферичні набряки. З боку дихальної системи та грудної

клітки: іноді – парадоксальний бронхоспазм, кашель, висипання, підвищення артеріального тиску (включаючи гіпертензію), алергічні реакції, подразнення глотки. З боку шлунково-кишкового тракту: дуже рідко – нудота. З боку кістково-м'язової системи: іноді – судоми, міалгія (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом. РП №UA/3759/01/01 від 17.01.2020. Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Зафірон в Україні.

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

1. Толох О. С. Оптимізація терапії ХОЗЛ з урахуванням клінічного фенотипу/ О. С. Толох, Н. Д. Рудницька, У. Б. Чуловська, Х. І. Вольницька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2015. – №9-10 (88-89).

2. Інструкція для медичного застосування препарату.
P-ZAF-35-022023

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





Вікторія Ігорівна ОСІНЦЕВА,
лікар-алерголог, клінічний імунолог (м. Одеса)

КЛІЩІ ЯК ПРИЧИНА РОЗВИТКУ КОМОРБІДНОЇ АЛЕРГОПАТОЛОГІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



Атопічні захворювання не завжди можуть бути своєчасно розпізнані лікарями загальної практики, особливо в маленьких пацієнтів, тим паче якщо вказані хвороби перебігають не зовсім типово. Особливу цікавість серед багатьох етіологічних чинників розвитку алергічних захворювань викликають кліщові

алергени. Алергія на кліщів побутового пилу є поширеною причиною виникнення та подальшого прогресування алергічного фенотипу бронхіальної астми й алергічного риніту, а також частих загострень атопічного дерматиту. Проте чи здатні продукти життєдіяльності кліщів провокувати розвиток кропив'янки й ангіонабряку?

На це запитання може дати відповідь наведений клінічний випадок.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Сашко, 16 років, проживає в місті Білгород-Дністровському. Два роки тому батьки хлопчика звернулися до алерголога з проханням виявити причину ангіоневротичного набряку губ і кропив'янки, які з'явилися в їхнього сина вперше перед Новим роком. Сестра вколола хлопчику внутрішньом'язово 1 мл хлоропіраміну (20 мг) та 1 мл дексаметазону (4 мг). Уртикарії та набряк зникли на кілька днів, але потім з'явилися повторно. Очевидних причин появи вказаних симптомів після розпитування батьків і хлопчика виявити не вдалося. Можливо, розвиток кропив'янки й набряків спровокувало зловживання гістамінолібераторами та продуктами з високим умістом гістаміну (шоколадні цукерки у великій кількості, арахіс, цитрусові тощо), які привезла на свято сестра з Одеси. Призначений лікарем антигістамінний препарат другого покоління

по 1 таблетці на добу протягом 10 діб зменшив прояви кропив'янки, ангіонабряк більше не з'являвся, але уртикарний висип періодично турбував хлопчика та лякав його родину.

Під час оцінювання даних анамнезу життя з'ясувалося, що дитина ще з 2-річного віку часто госпіталізувалася в стаціонар із приводу пневмонії. Кілька раз на рік маленький пацієнт отримував лікування антибіотиками з приводу свистячого дихання та затяжного нежитю, але стан його після такої терапії значно не покращувався. Мати вважала, що її син належить до категорії дітей, які часто хворіють.

Було проведено імунологічний скринінг, який показав, що імунний статус Олександра відповідає віковій нормі, тобто виключені вроджені аномалії імунної системи, які могли би зумовлювати рецидивні пневмонії.

Отже, перед лікарем постає запитання: епізоди госпіталізації пацієнта справді були зумовлені повторними пневмоніями або все-таки вірус-індукованою бронхообструкцією чи загостреннями бронхіальної астми?

При фізикальному огляді в дитини відзначалися дуже суха шкіра, висип у ділянці кінцівок, повік (рис. 1 та 2), закладеність носа, свистяче дихання. Зокрема, хлопчик поскаржився, що йому важко дихати під час занять фізкультурою в школі, тому він переважно сидить на лаві замість виконання фізичних вправ і рухливих ігор. Дитина часто прокидається вночі внаслідок відчуття браку повітря. Коли мати почула ці скарги, то здивувалася, бо син раніше ніколи не розповідав про це батькам.

Результати спірометрії виявили ознаки обструкції (показник об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) – 60,4% від належного за норми >80%), але Сашко не зміг продовжити виконання тесту через гіпервентиляцію.

Рівень загального імуноглобуліну Е (IgE) сироватки крові становив 360 Од/мл. Призначена з метою обстеження змішана панель алергеноспецифічних IgE (метод ImmunoCAP) виявила високий рівень сенсibilізації до кліщів домашнього пилу, низький рівень їх до алергенів кішки й негативні результати обстеження до харчових та інших респіраторних алергенів. Удома в хлопчика тварин немає, проте в період загострення захворювання в нього гостювала сестра з котом, якого привезла із собою.

На підставі вказаних вище даних підлітку було встановлено діагноз: бронхіальна астма, персистивний перебіг середньої тяжкості, неконтрольована, легенева недостатність 1 ступеня. Алергічний риніт персистивний, середнього ступеня тяжкості, сенсibilізація до кліщів домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) й алергенів кішки. Хронічна кропив'янка з ангіоневротичним набряком, середньотяжкий перебіг. Атопічний дерматит, IgE-залежний, легкий перебіг.

Рекомендації щодо лікування були такими: комбінація будесоніду та формотеролу в дозі 4,5/160 мкг по 1 інгаляції 2 рази на день, інтраназально іригації сольовими розчинами, спрей мометазону фуорату по 2 впорскування (по 50 мкг кожне)

в кожную ніздрю 1 раз на добу. Через 3 місяці лікування комбінацією будесоніду з формотеролом та інтраназальним кортикостероїдом дитині вдалося провести спірометрію з бронходилататорним тестом, який виявив значення співвідношення ОФВ₁ до форсованої життєвої ємності легень – 73,4%, а також приріст показника ОФВ₁ після інгаляції бронхолітика – 15,8%, що відповідає двом критеріям наявності бронхообструкції при астмі згідно з рекомендаціями GINA.

Після перевірки техніки інгаляції, яка була задовільною, проведено ескалацію терапії впродовж наступних 3 місяців. До режиму лікування додано монтелукаст натрію в таблетках по 10 мг 1 раз на добу щоденно впродовж 3 місяців, оскільки повного контролю астми не було досягнуто, а при аускультатії в пацієнта над легенями продовжували вислуховуватися свистячі хрипи в момент форсованого видиху. Також підлітку зроблено щеплення вакциною проти пневмокока.

Батькам було рекомендовано розглянути можливість проведення алергеноспецифічної імунотерапії (ACIT) кліщовими алергенами. З метою вибору алергенів для ACIT було зроблено молекулярний тест (метод ImmunoCAP), який визначив (табл.) дуже високий рівень головних алергокомпонентів кліщів домашнього пилу Der p 1 (IgE – 28,5 kUA/l; d202) і Der p 2 (IgE – 22,2 kUA/l; d203) та негативний результат до міnorного алергокомпонента Der p 10 (IgE – 0,01; d205).

Слід підкреслити, що весь період обстеження Сашка турбували симптоми з боку шкіри та слизових оболонок: явища кропив'янки й ангіонабряку, кілька разів у ділянці гортані, які провокували тяжке дихання та зміни тембру голосу, через що підліток приймав таблетки фексофенадину гідрохлориду по 180 мг двічі на день.

Із приводу цього було проведено лабораторне обстеження для виявлення можливих причин кропив'янки й ангіонабряку, що дало такі результати: гепатит В HBsAg 0,22, індекс <1, негативний; антитіла до вірусу гепатиту С – скринінг (Anti-HCV) <0,02, індекс <0,8, негативний; антитіла до тиреопероксидази <10 Од/мл <35, негативний; антитіл до антигенів гельмінтів не виявлено.

Після додаткового ретельного опитування підлітка вдалося з'ясувати,



Рис. 1. Шкірний висип на руках



Рис. 2. Шкірні зміни на повіках

ТАБЛИЦЯ. Результати компонентної алергодіагностики пацієнта

Дата замовлення: 23.01.2021. 10:10

Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення	Коментар
Молекулярний пакет «Кліщі»				
Алергокомпонент кліща домашнього пилу, Der p 2, IgE (d203)	22,2*	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
	4-й клас			
Дуже високий рівень сенсibilізації				
Метод ImmunoCAP				
Мінорний алергокомпонент кліща домашнього пилу, Der p 10, тропоміозин, IgE (d205)	0,01 0-й клас	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
Сенсibilізації не виявлено				
Метод ImmunoCAP				
Алергокомпонент кліща домашнього пилу, Der p 1, IgE (d202)	28,5*	kUA/l	<0,1	Метод ImmunoCAP
	4-й клас			
Дуже високий рівень сенсibilізації				
Метод ImmunoCAP				

що симптоми з боку шкіри та слизових переважно починають турбувати близько опівночі, коли хлопчик починає використовувати комп'ютер. Батько перевіряв цей факт і переконався в тому, що вентилятор здіймав пил догори, а стіл дитини був значно запиленним.

Лише після цього рекомендації зі впровадження гіпоалергенного побуту були виконані батьками не лише на словах. Мати доповідала про щоденне вологе прибирання, батько регулярно очищував комп'ютер від пилу. Розпочато проведення АСІТ сумішшю кліщів домашнього пилу (Der p 1 / Der p 2) парентеральним методом, яку пацієнт переносить добре. На час виїзду за кордон хлопчика було переведено на лікування сублінгвальною формою алергенів, після

повернення в Україну планується повернення до парентеральної методики проведення АСІТ.

Результат лікування на момент останнього візиту до лікаря був таким: симптоми астми стали контрольованими вже через 6 місяців після початку АСІТ, ознаки риніту зникли ще раніше, симптоми кропив'янки зникли зовсім, але лущення шкіри в ділянці очей продовжувало турбувати пацієнта. Отримано результати лабораторних досліджень крові на вміст специфічних антитіл класу IgG4 методом ImmunoCAP Phadia до алергенного компоненту кліща домашнього пилу d 1 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) – 0,63 мг/л (діапазон вимірювань – 0,07-30 мг/л) після 2 років проведення АСІТ. Планується спостерігати в динаміці рівень цього показника надалі.

Висновок

На прикладі цього пацієнта можна простежити розвиток atopічного маршу, початок і прогресування котрого не помітив сімейний лікар, унаслідок чого в дитини розвинулися алергічний риніт і бронхіальна астма. Саме тому лікарям варто звертати увагу на маленьких пацієнтів, які нібито схожі за клінічними проявами на дітей, що часто хворіють, але при цьому мають алергічну патологію. Своєчасне призначення елімінаційних заходів і патогенетичного лікування (АСІТ) модифікує перебіг алергопатології, дає змогу запобігти трансформуванию легшого захворювання в тяжче, розвитку коморбідної патології, а також позитивним результатом такого лікування є припинення молекулярного спредингу, тобто подальшого розширення спектра причинно-значущих алергенів. Слід зазначити, що в літературі було зафіксовано кілька випадків хронічної рецидивної кропив'янки, пов'язаної з сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу.

ІНТЕГРАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУ НА АЛЕРГІЮ *IN VITRO* Й АНАЛІЗ СПІВВІДНОШЕНЬ ЦИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЄЮ (INTEGRA)

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічні захворювання (АЗ) є найпоширенішими хронічними хворобами в Європі: на них страждають близько 150 млн людей. Очікується, що до 2025 р. понад 50% населення Європи матиме той чи інший вид алергії. Враховуючи зростання частоти АЗ та складність визначення основних сенсibiliзуювальних алергенів, для оптимального лікування пацієнтів із алергією важливо забезпечити точність діагностики. Діагностичний процес при АЗ складається з двох основних компонентів: ґрунтовної оцінки анамнезу пацієнта та діагностичного тестування *in vivo* й *in vitro*.

Найважливішими діагностичними тестами *in vitro* є визначення рівня загального сироваткового імуноглобуліну Е (tIgE) та специфічного сироваткового IgE (sIgE) до цільного екстракту (we-sIgE) або молекул алергену (c-sIgE). Крім оцінки рівня sIgE та tIgE окремо, аналізують також взаємозв'язок між ними, який може надати цінну інформацію для подальшої клінічної інтерпретації. Із цією метою було запропоновано два співвідношення: we-sIgE/tIgE та c-sIgE/we-sIgE. Аналіз співвідношення специфічних сироваткових IgE до цільного екстракту алергену й загального IgE (we-sIgE/tIgE) дає змогу визначити ступінь сенсibiliзації до цільного екстракту, виражений у відсотках або у формі частки. Це співвідношення є особливо цінним для пацієнтів із надзвичайно низькими (<20 кОд/л) і надзвичайно високими значеннями tIgE. Варто зазначити, що для розрахунку коефіцієнтів дуже важливо для всіх досліджень користуватися одним методом і всі показники мають бути представлені в однакових одиницях вимірювання. Своєю чергою, співвідношення c-sIgE/we-sIgE дає змогу визначити міру, якою конкретний алерген відповідає за сенсibiliзацію до цільного екстракту. Цей

коефіцієнт корисний у випадку, коли sIgE позитивні для цільного екстракту, але негативні для всіх основних компонентів (такий результат свідчить про те, що пацієнт сенсibiliзований до неперевіреного або невідомого компонента), а також у випадку, коли sIgE негативний для всього екстракту, але позитивний для окремого компонента (таке зазвичай спостерігається, коли певний компонент (наприклад, ліпофільні компоненти: олеозини, дефензини тощо) недостатньо представлений у цільному екстракті).



*Класичний підхід
до діагностики алергії*

Діагностика алергії починається з ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження. На додачу до звичайних тестів (визначення функції легень, рентгенологічне обстеження тощо) та специфічних додаткових тестів на алергію можуть проводитися шкірні прик-тести й рідше внутрішньошкірні проби (наприклад, за підозри на алергію на отруту перетинчастокрилих комах).

Результати цих обстежень можуть допомогти з вибором найвідповідніших тестів на sIgE. У деяких випадках, наприклад у разі алергії на певні ліки або отруту перетинчастокрилих комах, можуть бути доцільними інші обстеження: тест активації базофілів або визначення рівня триптази в сироватці крові, а при анафілаксії важливо визначити основний алерген і виключити синдром активації опасистих клітин шляхом визначення вихідного рівня триптази в сироватці крові та рівня під час гострої фази анафілактичної реакції.

Для встановлення точного діагнозу важливо зібрати якомога більше даних, розглядаючи окремі результати обстежень у загальному контексті діагностичного процесу.

Цей консенсус експертів мав на меті узагальнити доказову базу щодо співвідношень we-sIgE/tIgE та c-sIgE/we-sIgE, здатних допомогти в підвищенні точності діагностики. Ці рекомендації було створено експертною групою клініцистів із великим досвідом лікування та діагностики АЗ на основі систематичного огляду літературних даних у базі PubMed за останні 10 років. Розроблені рекомендації було перевірено зовнішньою групою спеціалістів із молекулярної діагностики

та лікування АЗ, визначення tIgE, sIgE до екстракту та компонента в дослідженні проводилися методом ImmunoCAP.

Респіраторна алергія (астма та ринокон'юнктивіт)

Респіраторна алергія в більшості випадків не становить ризику для життя пацієнта, проте негативно впливає на якість життя та продуктивність у школі й на роботі. У більшості пацієнтів (80%) астма пов'язана з коморбідним ринітом або риносинуситом і в багатьох випадках кон'юнктивітом.

Хоча уникнення алергенів (не завжди можливе) та відмова від куріння можуть полегшити симптоми, основним методом лікування респіраторної алергії є фармакологічний. У багатьох випадках гіперчутливість до алергену може бути зменшена за допомогою алергеноспецифічної імунотерапії (АСІТ). За тяжкого респіраторного АЗ слід установити фенотип, оскільки він може обумовлювати підхід до лікування та прогностичні наслідки. Отже, потрібно визначити сенсibiлізацію до інгаляційних алергенів і оцінити клінічну значущість отриманих результатів.



Респіраторна алергія (астма й ринокон'юнктивіт) на кліщів побутового пилу та спори грибів

У деяких випадках первинна сенсibilізувальна молекула алергену може не бути включена в ACIT при алергії на пилових кліщів, тому для вибору оптимального складу ACIT важливо визначити основний сенсibilізувальний компонент. Дослідження di Lorenzo та співавт. (2009) показало, що в моносенсibilізованих пацієнтів значення співвідношення $\text{we-sIgE/tIgE} > 16,2$ асоціювалося з кращою відповіддю на ACIT. Цей результат демонструє цінність оцінки вказаного співвідношення.

У зв'язку з наявністю тропоміозину й інших поширених алергенів при алергії на пилових кліщів може спостерігатися перехресна реакція на ракоподібних. Клінічне значення цієї перехресної реактивності можна визначити шляхом оцінки співвідношення c-sIgE/we-sIgE .

Респіраторна алергія (астма й ринокон'юнктивіт) на лупу тварин

Дослідження за участю пацієнтів з алергією на котів, які отримували ACIT, показало, що пацієнти зі співвідношенням $\text{we-sIgE/tIgE} < 1\%$ частіше мали нижчу реакційну здатність за результатами тесту активації базофілів, аніж пацієнти з коефіцієнтом $> 3\%$.

Щоб визначити основний сенсibilізатор, можна оцінити співвідношення c-sIgE/we-sIgE . Зокрема, при алергії на собак, якщо аналіз співвідношення IgE до білка Can f 5 / IgE до цільного екстракту лупи собак показує, що сенсibilізація до собак переважно пов'язана з Can f 5, пацієнтам слід поради́ти уникати контакту із собаками-самцями, оскільки цей білок походить із передміхурової залози. Вибираючи оптимальну ACIT, важливо враховувати, що не всі екстракти для ACIT містять усі можливі алергенні молекули, тому для визначення первинного сенсibilізувального білка клінічно важливо оцінити співвідношення c-sIgE/we-sIgE .

Респіраторна алергія (астма й ринокон'юнктивіт) на пилок рослин

Хоча чинники ризику загострень астми остаточно не встановлені, сезонні коливання частоти пов'язаних з астмою госпіталізацій відповідають сезонним закономірностям при алергічному ринокон'юнктивіті.

Сенсibilізація до пилку дуже поширена: вона спостерігається в 10-30% населення світу, тому календарі пилювання є важливою частиною діагностичного процесу. Для отримання точнішого профілю сенсibilізації пацієнта важливо визначити tIgE та we-sIgE . Дослідження моносенсibilізованих (до пилку оливи або пилку трав) пацієнтів, які проходили ACIT, виявили, що рівень співвідношення $\text{we-sIgE/tIgE} > 16,2$ асоціюється з кращою відповіддю на лікування. Крім того, аналіз співвідношення sIgE/tIgE покращував діагностичну чутливість і специфічність порівняно з окремим розглядом тих самих показників.

Співвідношення c-sIgE/we-sIgE може бути корисним для встановлення діагнозу сенсibilізації до таких паналергенів, як профілін, полкальцин або перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти в пацієнтів, сенсibilізованих до будь-якого з основних пилових алергенів. Визначення цього співвідношення є особливо важливим у географічних регіонах зі значним перекриттям сезонів запилення кількох різних видів рослин.



Алергія на отрути перетинчастокрилих комах

У деяких популяціях анафілаксія у відповідь на укуси перетинчастокрилих комах може становити до 42,8% усіх випадків анафілаксії. Склад отрути таких комах дуже неоднорідний через низьку молекулярну масу компонентів, що відповідають за місцеві реакції.

При цьому типі алергії в деяких пацієнтів є позитивним внутрішньошкірний тест і визначення we-sIgE до *Apis*, *Vespula* та *Polistes*, навіть якщо вони не були вжалені жодною із цих комах. Ці висновки можна пояснити наявністю перехресно-реактивних вуглеводних детермінант, а також інших компонентів, які мають перехресну реактивність. У цих випадках справжню сенсibilізацію та перехресну реактивність можна розрізнити шляхом визначення співвідношення we-sIgE/tIgE щодо цільних екстрактів різних видів. На практиці високі рівні антитіл we-sIgE зазвичай зумовлені справжньою сенсibilізацією, але верифіковані порогові значення наразі не встановлені. Ретроспективне дослідження 54 випадків алергії на отруту *Apis mellifera* підтвердило, що співвідношення we-sIgE/tIgE для отрути медоносних бджіл прямо пропорційно корелює з тяжкістю реакції. Натомість низьке співвідношення sIgE/tIgE може свідчити про клінічно безсимптомну сенсibilізацію до отрути перетинчастокрилих або її компонентів.

Діагностична користь співвідношення c-sIgE/we-sIgE при алергії на отруту перетинчастокрилих комах не досліджувалася, проте автори рекомендують оцінити й це співвідношення.



Харчова алергія

В Іспанії більшість харчових алергічних реакцій спричиняються коров'ячим молоком, яйцями, пшеницею, соєю, фруктами, горіхами, рибою та молюсками. У розвитку харчової алергії значну роль відіграють генетична схильність та екологічні й географічні чинники, які обумовлюють харчові звички.

Для оцінки сенсibilізації до певної їжі доцільним є визначення співвідношення $we\text{-}sIgE/tIgE$. Цей коефіцієнт може виступати предиктором результатів орального провокаційного тесту за підозри на алергію на арахіс і сухофрукти, але ретроспективне дослідження не виявило його предикторної цінності в діагностиці алергії на коров'яче молоко, яйця, пшеницю або сою.

Визначення співвідношення $c\text{-}sIgE/we\text{-}sIgE$ цінне при алергії на продукти, що містять алергени, недостатньо представлені в цільному екстракті. Наприклад, алергени Tri a 14 та Tri a 19 лише в невеликих кількостях входять до цільноекстрактних алергенів пшениці, тому в разі негативного результату тесту із цільним екстрактом доцільно провести компонентну діагностику.

Інші співвідношення також можуть надати цінні дані для пацієнтів із харчовою алергією. А. Machinena та співавт. (2013) показали, що співвідношення $tIgE/c\text{-}sIgE \geq 3,75$ для білка коров'ячого молока виступало надійним предиктором толерантності, потенційно усуваючи необхідність дотримання елімінаційної дієти. В інших дослідженнях було встановлено, що співвідношення $sIgE/tIgE > 2,12\%$ передбачає алергію на м'ясо з імовірністю 95%, співвідношення $c\text{-}sIgE/sIgG4$ до компонентів яйця й казеїну та β -лактоглобуліну дає можливість передбачити толерантність у пацієнтів з алергією на яйця та коров'яче молоко відповідно.



Анафілаксія

Надійна доказова база щодо діагностики та лікування анафілаксії дотепер відсутня. Щорічна захворюваність на анафілаксію коливається від 50 до 112 епізодів на 100 тис. осіб, причому захворюваність у дітей віком до 4 років утричі вища, ніж загалом серед населення. Основними причинами анафілаксії в дорослих виступають ліки, продукти харчування, отрута перетинчастокрилих комах, аероалергени та латекс.

Для діагностики харчової анафілаксії або анафілаксії на отруту перетинчастокрилих варто дотримуватися кроків, описаних у попередніх розділах. Окрім того, потрібно визначити вихідний і піковий сироваткові рівні триптази в гострій фазі анафілаксії. Підвищення триптази на $>20\%$ від вихідного рівня є біомаркером активації опасистих клітин.

Як зазначалося в розділі про харчову алергію, співвідношення $c\text{-}sIgE/we\text{-}sIgE$ може надати цінну інформацію в разі анафілактичних реакцій на компоненти, недостатньо представлені в цільних екстрактах.



Обговорення

Молекулярна діагностика є прогресивним напрямом у веденні пацієнтів з АЗ, однак у рутинній клінічній практиці використання цих діагностичних інструментів не завжди є зрозумілим у зв'язку з відсутністю перевірених протоколів, недостатнім клінічним досвідом роботи з ними, а також через те, що результати тестів часто потрібно інтерпретувати опосередковано.

Як і всі методи, молекулярна діагностика має обмеження. Одне з істотних обмежень полягає в тому, що, незважаючи на те що алергічну реакцію можуть провокувати багато різних алергенів, тестувати можна лише певну кількість. Іншим обмеженням є діагностична складність. Окрім того, наявність певної алергенної молекули не завжди пояснює весь профіль сенсibilізації пацієнта, тому аналіз співвідношень є важливим інструментом для виявлення алергенів, які дійсно лежать у основі АЗ пацієнта. Щоб полегшити роботу лікарів, автори цього огляду розробили алгоритм дій, спрямований на покращення діагностики АЗ у реальній клінічній практиці (рис.).

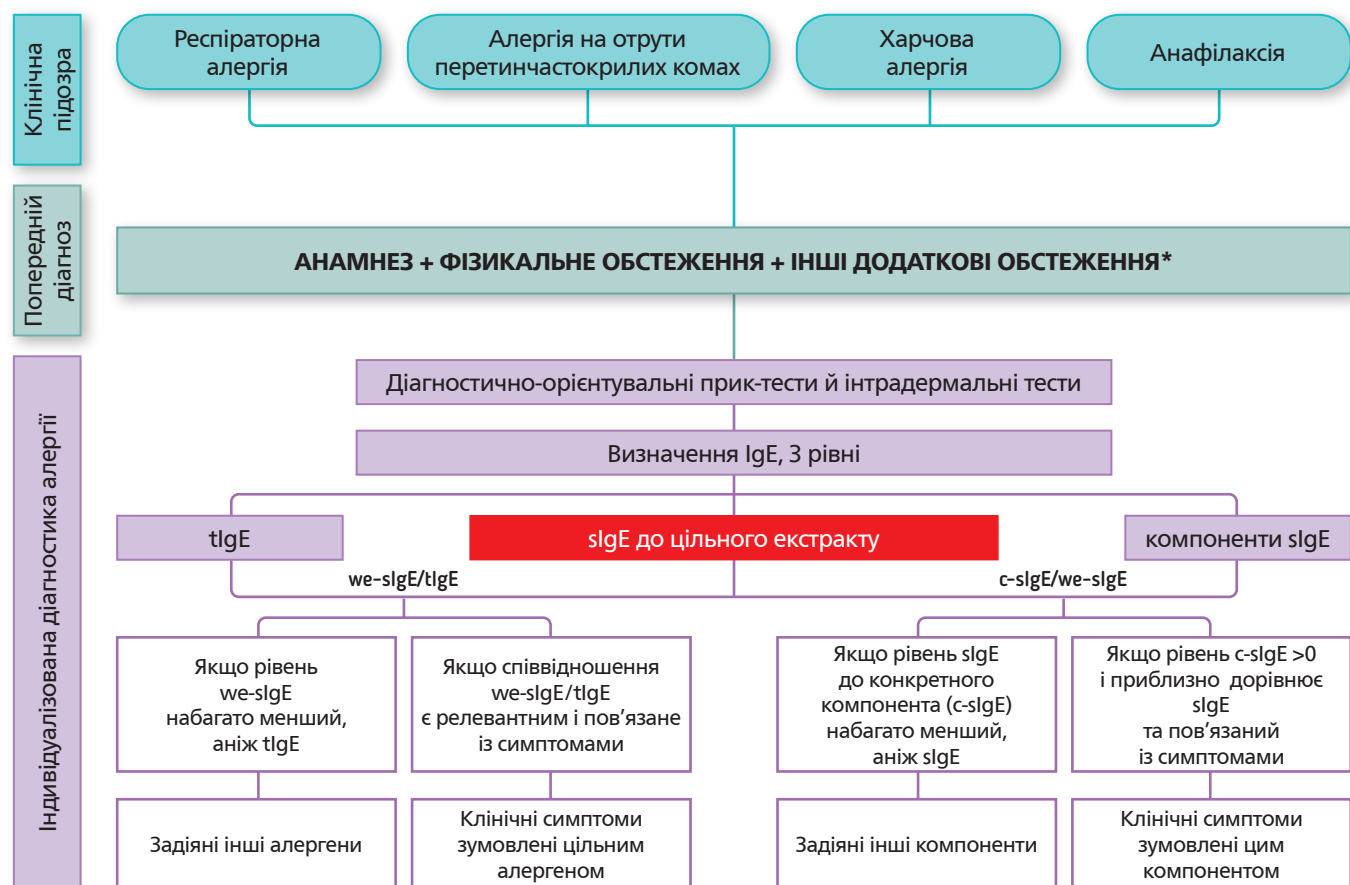


Рис. Упровадження аналізу співвідношень в індивідуалізований алгоритм діагностики АЗ

Примітки: * додаткові обстеження потрібні для встановлення повного діагнозу. tlgE – загальний сироватковий імуноглобулін; slgE – сироватковий специфічний імуноглобулін; we-slge – сироватковий специфічний імуноглобулін до цільного екстракту; c-slge – сироватковий специфічний імуноглобулін до окремих молекул алергену.

Література

Pascal M., Moreno C., Dávila I., et al. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). Clin. Transl. Allergy. 2021; e12052. doi: 10.1002/ctlt2.12052.

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ: ПРАКТИЧНЕ ОНОВЛЕННЯ 2022 Р. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Гіперчутливі реакції – це несприятливі реакції на певні препарати, які зазвичай не можна передбачити та які не пов'язані з відомими побічними ефектами цих препаратів. У розвитку деяких з таких реакцій лежать імунні механізми, тому вони відносяться до медикаментозної алергії. Натомість інші не мають алергічного компоненту та є наслідком активності інших компонентів імунної системи.

Тяжкість негайних РГЧ варіює від нетяжкого шкірного висипу до анафілаксії; вони зазвичай опосередковані опасистими клітинами. Відтерміновані реакції виникають через 6-24 години після введення препарату та пов'язані з ефектами Т-лімфоцитів. Місцеві специфічні реакції (мукозит, алопеція, синдром «рука – нога», зміни нігтів) призводять до скасування препарату та є зворотними. Можуть також виникати доброякісні відтерміновані екзантеми, які підлягають симптоматичному лікуванню пероральними H_1 -гістаміноблокаторами (H_1 -ГБ), і тяжкі шкірні реакції (синдром Стівенса – Джонсона й токсичний епідермальний некроліз, сироваткова хвороба, DRESS-синдром і гострий генералізований екзантематозний пустульоз), які зазвичай свідчать про потребу в абсолютному уникненні причинного препарату.

Відсутність стандартизованого підходу до ведення пацієнтів із РГЧ нерідко призводить до уникнення хіміопрепаратів першої лінії в осіб, які могли би без ускладнень перенести повторне введення препарату.

Основні підходи до медичної допомоги в разі підозри на РГЧ до хіміопрепарату включають десенсибілізацію, шкірні проби для стратифікації ризику, стратифікацію ризику без шкірних проб і пробного введення препарату, уникнення причинного препарату (за наявності альтернативного засобу аналогічної ефективності). Якщо клінічна оцінка відповідає РГЧ, емпірична десенсибілізація є доцільною

та безпечною й може навіть бути проведена за неможливості виконати шкірні проби (наприклад, за умови амбулаторного прийому без доступу до хіміотерапевтичних препаратів для проби). Кандидатами для проведення десенсибілізації до хіміопрепаратів є особи з РГЧ 1 типу (опосередкованими опасистими клітинами й IgE-залежними), включаючи анафілаксію. Для внутрішньовенних препаратів найчастіше використовують трьохетапні протоколи десенсибілізації, хоча чимраз збільшується доказова база того, що одноетапні протоколи мають аналогічну ефективність і безпеку, даючи можливість простішої та менш часозатратної десенсибілізації.

Пацієнти без переконливого анамнезу РГЧ не потребують десенсибілізації та зазвичай добре відповідають на повторне введення хіміотерапевтичного засобу. До таких пацієнтів належать особи із симптомами свербіжу або набряку губ без об'єктивних ознак ураження шкіри під час інфузії чи з виникненням почервоніння шкіри без свербіжу, висипу або кропив'янки через кілька годин після введення препарату. Якщо симптоми є нетяжкими (відчуття припливу жару чи свербіж без кропив'янки, біль у спині) або пацієнт занепокоєний повторним введенням препарату, може застосовуватися премедикація H_1 -ГБ та інфузія препарату з меншою швидкістю.

Десенсибілізація має виконуватися в тих випадках, коли для препаратів першої лінії немає доцільної

альтернативи. Тривалість десенсибілізації може становити кілька годин і передбачати подвоєння дози раз на 15-20 хвилин.

Консенсусне твердження 28. У пацієнтів із негайними реакціями на хіміопрепарати, для котрих причинний препарат є оптимальним, може проводитися десенсибілізація.

Консенсусне твердження 29. У пацієнтів із реакціями не негайного типу або анамнезом реакцій, який не відповідає РГЧ до хіміопрепаратів, можуть застосовуватися сповільнені інфузії, поступове підвищення дози та/або премедикація без сенсифікації.

Препарати платини

РГЧ виникають у 8-16% пацієток із гінекологічними новоутвореннями, які отримують карбоплатин, у 5-20% пацієнтів, які отримують цисплатин, й у $\leq 24\%$ пацієнтів із різними видами раку, які отримують оксаліплатин. Препарати на основі платини зазвичай спричиняють РГЧ після кількох курсів лікування, що свідчить про ймовірний

IgE-опосередкований механізм виникнення. Зокрема, для карбоплатину ймовірність РГЧ становить 1% для осіб, які отримали ≤ 6 інфузій, 27% – для осіб, які отримали ≥ 7 інфузій, $\leq 46\%$ для осіб, які отримали > 15 інфузій. Пікова поширеність РГЧ на карбоплатин спостерігається після 8-9-го введення, що загалом відповідає другому або третьому циклу лікування після рецидиву злоякісної пухлини. Премедикація кортикостероїдами (КС) та H_1 -ГБ не запобігає рецидивам РГЧ й анафілактичним реакціям.

Повідомлення про перехресну реактивність між препаратами платини є суперечливими, але найнижчі показники перехресної реактивності притаманні парі оксаліплатин – цисплатин.

При стратифікації ризику та виборі тактики ведення пацієнтів з анамнезом негайних алергічних реакцій (АР) на хіміотерапевтичні препарати на основі платини враховують тяжкість первинної РГЧ та результати шкірних проб. Останні також дають змогу виявити випадки, в яких десенсибілізація може бути непотрібною. Проте, допомагаючи уникнути непотрібної десенсибілізації завдяки виявленню випадків істинної алергії, протоколи

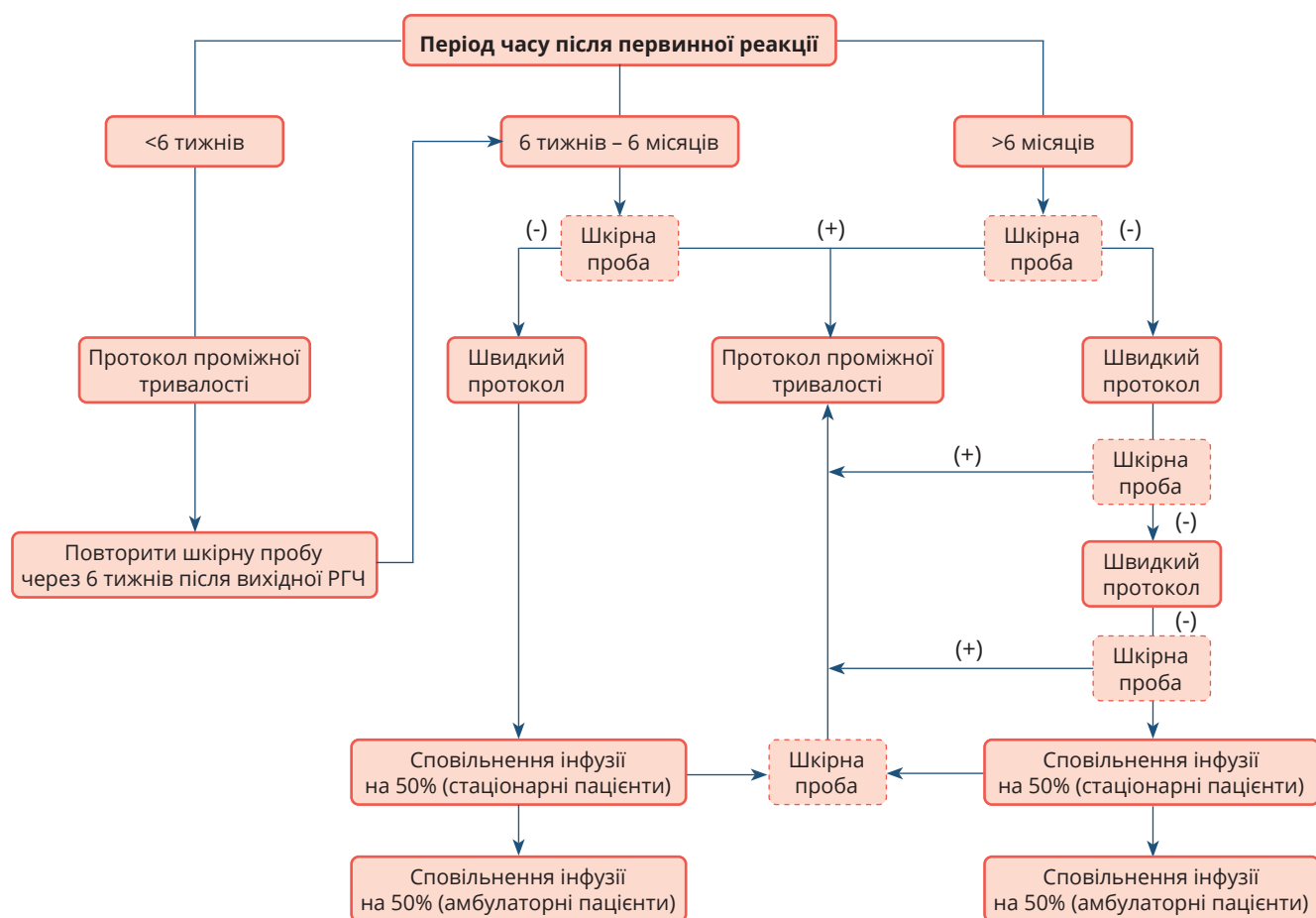


Рис. Стратифікація ризику після РГЧ на карбоплатин

Примітки: шкірні проби проводяться між періодами лікування (приблизно раз на 3 тижні). Поняття «протокол проміжної тривалості» стосується стандартного 12-етапного протоколу десенсибілізації, поняття «швидкий протокол» – стандартного 8-етапного протоколу.

ТАБЛИЦЯ. Приклад одноконтейнерного протоколу десенсибілізації до карбоплатину

Крок	Швидкість введення (мл/год)	Час (хв)	Доза (мг)	Об'єм (мл)	Концентрація після змішування з допоміжною рідиною (мг/мл)
1	0,1	15	0,0135	0,025	0,005332
2	0,2	15	0,0269	0,05	0,010559
3	0,5	15	0,0673	0,125	0,025643
4	1,2	15	0,1616	0,3	0,057697
5	2,5	15	0,3366	0,625	0,107701
6	5	15	0,6731	1,25	0,179501
7	10	15	1,3463	2,5	0,269251
8	20	15	2,6925	5	0,359002
9	40	15	5,385	10	0,430802
10	60	15	8,0775	15	0,461574
11	80	15	10,7701	20	0,478669
12	150	67,7	91,1497	169,3	0,504846

Примітки: оксалиплатин 120 мг / 24 мл розводиться на 200 мл 5% розчину декстрози у воді, і загальна концентрація розчину становить 0,5385 мг/мл. Доза (мг) = швидкість (мл/год) × час/60 (год) × концентрація (мг/мл). 5% декстроза вводиться зі швидкістю 10 мл/год.

стратифікації ризику водночас створюють додаткові проблеми у зв'язку з підвищенням фінансових і часових витрат, потребою в багатьох візитах до клініки та потенційним відтермінуванням лікування. Безпечним методом ведення пацієнтів після РГЧ на препарати платини залишається емпірична десенсибілізація.

Консенсусне твердження 30. У стратифікації ризику та веденні пацієнтів з анамнезом негайних АР на хіміопрепарати на основі платини можуть допомогти дані про первинну РГЧ і результати шкірної проби.

Шкірні проби використовуються тоді, коли вони можуть вплинути на прийняття рішення щодо лікування, не відтермінуючи надання допомоги. Слід зауважити, що приблизно у 8-8,5% випадків негативних шкірних проб у пацієнта все одно розвивається РГЧ, причому іноді – під час спроби проведення десенсибілізації. Результат проби може змінитися з негативного на позитивний після наступних контактів із карбоплатином, якщо часовий інтервал між пробю та розвитком РГЧ перевищує 6 місяців.

Шкірні проби не варто проводити з препаратами, здатними провокувати утворення на шкірі пухирів, як-от доксорубіцин. Карбоплатин у дозі 10 мг/мл також зумовлює локальний некроз шкіри, тому для інтрадермального введення максимальною концентрацією є 5 мг/мл.

Для пацієнтів із РГЧ на карбоплатин запропоновано протокол стратифікації ризику на основі трьох серійних шкірних проб (рис.); вивчаються також одноетапні протоколи.

Для пацієнтів із позитивним результатом шкірної проби запропоновано різні протоколи

десенсибілізації, найвивченіший з яких передбачає 12 кроків і є досить успішним. Складність цих протоколів зумовила винайдення й випробування одноетапного протоколу (табл.).

Таксани (паклітаксел, доцетаксел)

РГЧ при застосуванні таксанів зазвичай є наслідком впливу допоміжних речовин (наприклад, ліпідного розчинника Cremophor-EL і полісорбатів), а не активної субстанції. На відміну від РГЧ до препаратів на основі платини, роль шкірних проб у разі РГЧ на таксани не з'ясована. Для стратифікації ризику та вибору тактики лікування застосовується оцінка тяжкості первинної РГЧ. Премедикація системними КС та Н₁-ГБ здатна зменшити частоту реакцій на таксани з 30 до 3%. У разі тяжких первинних РГЧ може проводитися емпірична десенсибілізація.

Консенсусне твердження 31. У стратифікації ризику та веденні пацієнтів з анамнезом негайних АР на таксани можуть допомогти дані про первинну РГЧ.

При першому введенні паклітакселу та доцетакселу гіперчутливі реакції виникають у 10-50% випадків, що свідчить про прямий, не-IgE-опосередкований механізм їх розвитку. У зв'язку з цим роль шкірних проб після РГЧ на таксани залишається незрозумілою. Якщо причиною реакцій справді є допоміжна речовина Cremophor-EL, шкірні проби недоцільні.

Попереднє введення системних КС та Н₁-ГБ може зменшити частоту реакцій на таксани з 30 до 3%, а пацієнтам, у яких усе одно розвинулися реакції негайного типу, може бути проведена

трюхетапна десенсибілізація (див. протокол для препаратів платини).

Виконання процедури десенсибілізації пов'язане з додатковим навантаженням на медичний персонал, оскільки потрібно підготувати та ввести розведені розчини препарату. Показано, що одноступінчастий протокол є не гіршим для швидкої десенсибілізації до паклітакселу, ніж багаторічний. Крім того, більшість пацієнтів із нетяжкими реакціями на таксани (тобто без респіраторних симптомів і гіпотензії) можуть безпечно продовжувати звичайні або повільні введення цих препаратів без десенсибілізації.

Іншим варіантом для пацієнтів, які зреагували на паклітаксел, є переведення на препарати, що не містять Cremophor-EL (рутинно не використовуються у зв'язку з високою вартістю).

Для паклітакселу описано тяжкі відтерміновані реакції (синдром Стівенса – Джонсона й токсичний епідермальний некроліз, шкірний васкуліт, гострий інтерстиційний пневмоніт, підгострий шкірний червоний вовчак), причому десенсибілізація в таких випадках неефективна.

Інгібітори тирозинкінази (ІТК)

ІТК асоціюються з частим виникненням шкірних і системних побічних ефектів, механізм виникнення котрих радше пов'язаний з ефектами тирозинкінази, ніж з імунологічною гіперчутливістю. Ключовим у стратифікації ризику й формуванні плану лікування є розпізнання та правильне клінічне фенотипування реакцій. Залежно від цього варто приймати рішення щодо зменшення дози, скасування препарату, лікування КС, виконання пробного введення препарату або десенсибілізації.

Пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають бути обізнані з найважливішими та найімовірнішими побічними реакціями, щоби вчасно звернутися до свого лікаря для раннього їх усунення.

Лікування дерматологічних побічних ефектів передбачає застосування топічних і системних КС, антибіотиків, топічних препаратів сечовини та саліцилової кислоти, перорального ізотретиноїну. За наявності свербіжу можуть призначатися Н₁-ГБ та габапентин. У деяких випадках дозу ІТК зменшують або взагалі скасовують ці препарати, а після зникнення шкірних змін знову розпочинають введення в нижчій дозі. Негайне скасування препарату рекомендовано й за появи бульозної або ексfolіативної висипки. Для профілактики висипів на шкірі можуть застосовуватися

нестероїдні протизапальні препарати, міноциклін або доксициклін.

Інгібітори імунних контрольних точок (ІІКТ)

Доступні натеper ІІКТ являють собою моноклональні антитіла, які блокують специфічні імунні контрольні точки, зумовлюючи активацію та проліферацію Т-лімфоцитів. Такий механізм дії водночас спричиняє органоспецифічні імунні побічні ефекти, більшість з яких мають незначну або помірну тяжкість і включають дерматит, тиреоїдит й інші ендокринопатії, гепатит, коліт, інтерстиційний нефрит, пневмоніт, рідко – міокардит і енцефаліт. Лікування таких реакцій потребує мультидисциплінарного підходу.

Поширеними побічними ефектами є також утомлюваність, свербіж без шкірного висипу, артралгія, втрата апетиту, схуднення. Інфузійні реакції, асоційовані з ІІКТ, зазвичай є нетяжкими й виникають у $\leq 25\%$ випадків. У разі призначення авелумабу реакції можуть бути тяжкими та потребувати лікування H_1 -ГБ й ацетаминофеном. Для лікування свербіжу дієвим є габапентин. Загалом, якщо реакція є нетяжкою, призначається симптоматична та підтримувальна терапія, а застосування хіміопрепарату продовжують. У разі висипки симптоматичними препаратами є топічні КС чи пероральні H_1 -ГБ, а при ендокринопатіях – гормонозамісна терапія. За тяжких токсичних реакцій ІІКТ скасовують і призначають системні КС (0,5-2 мг/кг/добу з поступовим зниженням дози протягом 4-6 тижнів). Повторне введення ІІКТ має бути спільним рішенням лікаря та пацієнта на підставі зважування ризиків і переваг. Вивчається також повторне введення ІІКТ у поєднанні з селективною імуносупресивною терапією. Частота рецидивування при повторному введенні того самого ІІКТ становить $\leq 50\%$ і є більшою в разі коліту, пневмоніту та гепатиту.

Аспарагіназа

Реакції негайного типу на введення аспарагінази відзначають у 3-45% пацієнтів. Існують 3 типи аспарагінази: нативна, отримана з *Escherichia coli*, пегільована аналогічного походження й нативна, отримана з *Erwinia chrysanthemi*. При реакції на один із препаратів може бути доцільною зміна на інший тип. Хоча премедикація КС зменшує частоту РГЧ, невідомо, чи вона здатна запобігти утворенню антитіл до аспарагінази.

Література

Khan D.A., Banerji A., Blumenthal K.G., et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022 Dec; 150 (6): 1333-1393.
doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.



Тест ImmunoCAP ISAC - мультиплекс експертного рівня

- Симптоми не збігаються з результатами інших тестів?
- Підозра на полісенсibiliзацію чи перехресні реакції?
- Ідіопатична анафілаксія?

ImmunoCAP ISAC – більше, ніж просто мультиплексний тест.
Професійний інструмент алергологів.
Тільки клінічно значущі 112 молекул з чіткою інтерпретацією.

- містить Can f5 - абсолютно необхідний для діагностики алергії на собаку.
- містить alpha-gal - абсолютно необхідний для діагностики анафілаксії.
- не потребує блокування CCD.
- точність в педіатричній практиці.

«SYNEVO» - перша лабораторія в Україні, яка
пропонує ISAC за доступною ціною.



Дізнатися більше на thermofisher.com/phadia

ImmunoCAP ISAC assay provides sIgE test results that should be interpreted in the context of clinical history, before making a diagnosis.
For use in clinical laboratories. Phadia AB is the manufacturer and a legal entity of Thermo Fisher Scientific. Availability of EliA and ImmunoCAP tests varies per country. © 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 102831.AL.GB1.EN.v1.19

ThermoFisher
SCIENTIFIC

САМЕ ЗАРАЗ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ, ЧАС ПІДГОТУВАТИ СВОЮ ІМУННУ СИСТЕМУ



БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг



БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг



НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

- дванадцять рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень:¹
 - 10 досліджень у дітей
 - 2 дослідження у дорослих
- три Кохранівських дослідження із «А-якістю» доказів

1. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих. Режим доступу: <https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinusitis-adult/index.html>

Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення МОЗ України Бронхо-Ваксом Дорослі UA/18521/01/01, Бронхо-Ваксом Діти UA/18520/01/01. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТХ R07A X. **Склад:** 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 7 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *anguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 3,5 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *anguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу. **Показання.** Попередження рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та підлітки віком від 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Дорослі приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. Діти віком від 6 місяців до 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Діти приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Примітка.** Якщо дитині важко проковтнути капсулу, то її можна відкрити та висипати її вміст у достатню кількість води, фруктового соку або молока/смілі. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пацієнтам рекомендується випити весь отриманий розчин протягом кількох хвилин після приготування, безпосередньо перед прийомом розчин необхідно добре перемішати. Діти віком до 6 місяців. Дані клінічних випробувань щодо застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців обмежені.* Застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців як запобіжний захід не рекомендується. **Упаковка.** По 10 капсул у білестері; по 1 або 3 білестери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** * За рецептом. **Виробник/заявник.** OM Фарма СА / OM Pharma SA, 22 rue du Буа-дю-Лан, 1217 Мейрін, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Дельта Медікал Промоушнз АГ» вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. DMUA. BronVax.22.11.01.